EFRAÍN A. MEDINA VILLASEÑOR
ROGELIO MARTÍNEZ MACÍAS

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

FUNDAMENTOS DE ONCOLOGÍA

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

FUNDAMENTOS DE ONCOLOGÍA

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
CONSEJO MEXICANO DE ONCOLOGÍA, A.C.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

FUNDAMENTOS DE ONCOLOGÍA

EDITORES

Dr. Efraín A. Medina Villaseñor

Cirujano Oncólogo, Servicio de Oncología, Hospital General de México, UNAM
Profesor Titular "Curso Oncología Clínica", Departamento de Educación Continua, FES Zaragoza, UNAM.
Posgrado en Cirugía Laparoscópica, University Hospital Saint Pierre, Bélgica. Oncología Ginecológica-European School of Oncology (ESO). Miembro Titular de la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO).
Certificado por el Consejo Mexicano de Oncología (CMO). Miembro American Society of Clinical Oncology (ASCO).
Fellow European Society of Surgical Oncology (ESSO). Cirujano Oncólogo Hospital Ángeles Metropolitano.
Director Médico del Centro Oncológico Betania®. Galardonado con la "Medalla Alfonso Caso", División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, UNAM, 2004.

Dr. Rogelio Martínez Macías

Cirujano Oncólogo, Jefe de la Unidad de Tumores Mixtos, Servicio de Oncología, Hospital General de México.
Profesor Titular del Curso Universitario Cirugía Oncológica, División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, UNAM. Profesor Adjunto "Curso Oncología Clínica", Departamento de Educación Continua, FES Zaragoza, UNAM. Vicepresidente de la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO).
Presidente del Consejo Mexicano de Oncología (CMO). Cirujano Oncólogo Hospital Ángeles del Pedregal.

UNVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

CONSEJO MEXICANO DE ONCOLOGÍA, A.C.

MEXICO 2009

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Primera edición 2009
D.R. © Universidad Nacional Autónoma de México
Ciudad Universitaria, Av. Universidad 3000,
Del. Coyoacán, México 04510, D.F.

ISBN 978-607-2-00279-1

Diseño gráfico: Joel Medina Palacios/Ideogramma

Forma sugerida para citar esta obra:
Medina-Villaseñor, E.A., Martínez-Macías, R. 2009. Fundamentos de oncología. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM, México, D.F., México. 611 pp.

Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio sin la autorización escrita del titular de los derechos patrimoniales.

Impreso y hecho en México / *Printed and made in Mexico*

La medicina es una ciencia en constante desarrollo, principalmente en el área de oncología. Conforme surjan nuevos conocimientos, se requerirán cambios en la terapéutica. Los colaboradores y editores se han esforzado para que la dosificación de los medicamentos sea precisa y acorde con lo establecido a la fecha de publicación. Sin embargo ante los posibles cambios en la medicina, ni los editores ni cualquier otra persona que haya participado en la obra garantizan que la información contenida sea precisa o completa, tampoco son responsables de errores u omisiones, ni de los resultados que con dicha información se obtengan. Habrá que consultar la hoja informativa que se adjunta en cada medicamento, para tener certeza de que la información de esta obra es precisa y no se han introducido cambios en las dosis recomendadas o en las contraindicaciones para su administración. Esto es muy importante con respecto a los medicamentos de quimioterapia, los cuales deberán usarse sólo por indicación o prescripción de médicos especialistas en oncología y con experiencia en quimioterapia antineoplásica.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

COLABORADORES

Dr. Juan Luis Aboites Lucero
Ginecólogo Oncólogo, Tumores Mamarios egresado del Servicio de Oncología, Hospital General de México. Diplomado en Colposcopia y Patología del Tracto Genital Inferior, UNAM. Médico Adscrito al Servicio de Oncología, Hospital de Ginecoobstetricia, UMAE, Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS. Profesor "Curso Oncología Clínica", Departamento de Educación Continua, FES Zaragoza, UNAM. Certificado por el Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia. Miembro de la Asociación Mexicana de Mastología (AMM). Ginecólogo Oncólogo del Hospital Ángeles Metropolitano. Jefe del Servicio de Ginecología Oncológica del Centro Oncológico Betania®.

Dra. Elvira Aguilar Mart
Médico Hematólogo, Servicio de Hematología, Hospital General de México.

Dr. Juan Fernando Aragón Sánchez
Cirujano Oncólogo, Servicio de Oncología, Hospital General de México. Jefe de Residentes del Servicio de Oncología, 2007. Profesor "Curso Oncología Clínica", Departamento de Educación Continua, FES Zaragoza, UNAM. Certificado Consejo Mexicano de Oncología (CMO). Titular Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO). Co-editor Guía para certificación del Consejo Mexicano de Oncología 2009. Médico Adscrito a la Unidad de Tumores Mamarios, Servicio de Oncología, Hospital General de México.

Dr. Carlos E. Aranda Flores
Cirujano Oncólogo egresado del Servicio de Oncología, Hospital General de México.
Jefe del Servicio de Oncología, Instituto Nacional de Perinatología (INPER). Certificado por el Consejo Mexicano de Oncología (CMO). Titular de la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO).

Dr. Sergio Arturo Arizmendi Issasi
Cirujano Oncólogo egresado del Servicio de Oncología, Hospital General de México, UNAM. Jefe de Residentes del Servicio de Oncología, 2005. Certificado Consejo Mexicano de Oncología (CMO). Titular Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO). Cirujano Oncólogo del Hospital de Especialidades "Dr. Manuel Campos", Secretaria de Salud del Estado de Campeche.

Dr. Gabriel Artiachi de León
Médico Anestesiólogo, Servicio de Oncología, Hospital General de México. Sub especialidad en Clínica y Terapia del Dolor. Profesor del Curso Universitario de Especialización en Anestesiología, UNAM. Profesor Asociado del Curso de Posgrado en Algología. Profesor del Diplomado en Tanatología, UNAM. Recertificado por el Consejo Mexicano de Anestesiología. Certificado Consejo Mexicano Clínica del Dolor. Miembro Fundador Asociación Mexicana de Algología. Miembro de la Asociación Médica del Hospital General de México e Instituto Mexicano de Tanatología.

Dra. Rosalva Barra Martínez
Cirujano Oncólogo, Adscrita a la Unidad de Tumores Mixtos y Jefe de Enseñanza del Servicio de Oncología, Hospital General de México. Profesor Asociado Curso de Posgrado en Cirugía Oncológica, Facultad de Medicina, UNAM. Miembro del Comité Editorial en Sarcomas, partes blandas y óseas de la Gaceta Mexicana de Oncología (GAMO). Profesora "Curso Oncología Clínica", Departamento de Educación Continua, FES Zaragoza, UNAM. Directora Examen Consejo Mexicano de Oncología (CMO) 2009. Titular Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO).

Dr. Bonifacio Caballero Nóguez
Profesor asignatura A, Carrera de Médico Cirujano, Fa-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

cultad de Estudios Superiores Zaragoza, Universidad Nacional Autónoma de México, UNAM. Médico Adscrito Hospital General Regional No. 25, Instituto Mexicano del Seguro Social, IMSS.

Dr. Armando Cabrera Albarrán
Cirujano General egresado del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Diplomado en Endoscopia Gastrointestinal, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Profesor Adjunto del Curso Universitario de Posgrado en Cirugía General, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, UAEM. Certificado Consejo Mexicano de Cirugía General (CMCG). Socio Activo Asociación Mexicana de Cirugía General (AMCG). Médico Adscrito al Servicio de Cirugía General y Endoscopia Gastrointestinal del Hospital General "Dr. Salvador González Herrejón", Atizapán de Zaragoza, Edo de México. Instituto de Salud del Estado de México, ISEM. Médico Adscrito Hospital General Regional No. 72, IMSS.

Dr. Jesús Carmona Cervantes
Ortopedia y Traumatología egresado del Hospital de Traumatología y Ortopedia IMSS, Puebla. Posgrado en Cirugía de Columna, Hospital General "La Villa",DDF. Ortopedia Pediátrica en el Hospital Shriners Unidad México. Médico Adscrito al Hospital General de Chimalhuacán, Instituto de Salud del Estado de México, ISEM. Cirujano Ortopedista del Centro Oncológico Betania®.

Dr. Humberto Baldemar Castellanos Sinco
Médico Hematólogo, Servicio de Hematología, Hospital General de México.

Dr. Ernesto Castro Chaidez
Cirujano Oncólogo, Servicio de Oncología, Hospital General de México.

Dr. Noé Contreras González
Doctor en Neuropsicología. Profesor de Carrera Titular "A" de Tiempo Completo Adscrito al Área de Ciencias Clínicas, Carrera de Médico Cirujano, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM. Vicepresidente de la Academia de Clínicas Médicas. Coordinador Académico "Curso Oncología Clínica", Departamento de Educación Continua, FES Zaragoza, UNAM.

Dr. Juan Collazo Jaloma
Médico Hematólogo, Jefe de Servicio de Hematología, Hospital General de México. Profesor Adjunto Curso de posgrado en Hematología, Facultad de Medicina UNAM, sede Hospital General de México. Profesor de Hematología Pregrado, Escuela Superior de Medicina, IPN.

Dr. Luis Ramón Díaz Rodríguez
Cirujano Oncólogo, Adscrito a la Unidad de Tumores Mixtos, Servicio de Oncología, Hospital General de México. Profesor Asociado Curso de Posgrado en Cirugía Oncológica, Facultad de Medicina, UNAM. Profesor de Asignatura B, Carrera de Médico Cirujano, Facultad de Medicina, UNAM. Profesor Introducción a la Clínica, Escuela Superior de Medicina, IPN. Certificado por el Consejo Mexicano de Oncología (CMO). Titular Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO).

Dra. Nadia Ruth Cruz Cruz
Médico Radiólogo egresada del Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX, UNAM. Subespecialidad en Resonancia Magnética, Fundación Clínica Médica Sur, UNAM. Subespecialidad en Imagenología Mamaria, Instituto de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", UNAM. Profesor "Curso Oncología Clínica", Departamento de Educación Continua, FES Zaragoza, UNAM. Certificada por el Consejo Mexicano de Radiología e Imagen. Servicio de Imagenología Mamaria del Centro Oncológico Betania®.

Dr. Manuel Odín De la Mora Estrada
Médico Hematólogo, Servicio de Hematología, Hospital General de México, UNAM.

Dr. Willy Tonatiuh Escalante Silva
Ginecólogo Oncólogo, Tumores Mamarios, Servicio de Oncología, Hospital General de México.

Dr. Mario Escobar Gómez
Oncólogo Médico egresado del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE, UNAM. Profesor Asociado del Curso Universitario en Oncología Médica y Cirugía Oncológica, Facultad de Medicina, UNAM, Hospital General de México. Profesor "Curso Oncología Clínica", Departamento de Educación Continua, FES Zaragoza, UNAM. Certificado por el Consejo Mexicano de Oncología (CMO). Titular de la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO). Médico Adscrito a la Unidad de Oncología Médica, Servicio de Oncología, Hospital General de México. Oncólogo Médico del Centro Oncológico Betania®.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Dra. Angelina Espinosa Perera
Médico Anestesiólogo. Médico Cirujano por la Universidad Anáhuac. México, DF. Posgrado en Anestesiología, Hospital de Concentración ISSEMYM Satélite. Universidad Autónoma del Estado de México, UAEM. Certificada por el Consejo Mexicano de Anestesiología. Médico Adscrito al Servicio de Anestesiología, Hospital General Regional "La Perla", Instituto de Salud del Estado de México, ISEM. Servicio de Anestesiología del Centro Oncológico Betania®.

Dra. María del Carmen Fernández Garza
Cirujano General egresada del Hospital Juárez de México. Jefa de la División de Cirugía. Hospital General "Dr. Salvador González Herrejón", Atizapán de Zaragoza, Edo de México. Instituto de Salud del Estado de México, ISEM. Profesor Titular del Curso Universitario de Posgrado en Cirugía General, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, UAEM. Certificada por el Consejo Mexicano de Cirugía General (CMCG), Socia Activa de la Asociación Mexicana de Cirugía General (AMCG).

Dra. Victoria E. Ferrer Argote
Médico Hematólogo. Servicio de Hematología del Hospital General de México. Depto. de Salud Pública de la Facultad de Medicina, UNAM. Socia Titular de la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, de la "American Society of Hematology", de la "International Society of Hematology" y Presidenta de la Asociación Mexicana de Anemia Aplástica, A.C.

Dra. Irma Flores Colín
Neumóloga, Médico Adscrito al Servicio de Neumología, Hospital General de México. Certificada como especialista en Neumología y Posgrado en Broncoscopia Intervencionista por el Consejo Nacional de Neumología y Cirugía de Tórax. Profesor "Curso Oncología Clínica", Departamento de Educación Continua, FES Zaragoza, UNAM. Profesor Pregrado, Escuela Superior de Medicina, IPN. Miembro de la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax (SMNyCT). Sociedad Médica del Hospital General de México. American Thoracic Society (ATS). Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT).

Dra. Fabiola Flores Vázquez
Radio oncóloga, Adscrita a la Unidad de Radioterapia, Servicio de Oncología, Hospital General de México. Servicio Radioncología, Centro Oncológico Integral, Hospital Médica Sur. Servicio de Radioterapia, Centro de Cáncer ABC.

Dra. María Emma Gallardo Trillanes
Médico Hematólogo. Servicio de Hematología, Hospital General de México, UNAM.

CD Raquel Mayo García Becerra
Cirujano Dentista, Facultad de Odontología, UNAM. Especialidad en Prótesis Maxilofacial, Hospital General de México, División de Estudios de Posgrado e Investigación, Facultad de Odontología, UNAM. Diplomado en Ortodoncia y Ortopedia Dentofacial. Médico adscrito de la Unidad de Prótesis Maxilofacial, Servicio de Oncología, Hospital General de México.

Dr. Javier García Estrada
Cirujano Oncólogo, Jefe de la Unidad de Tumores de Cabeza y Cuello, Servicio de Oncología, Hospital General de México. Profesor Asociado Curso de Posgrado en Cirugía Oncológica, Modulo de Cabeza y Cuello, Facultad de Medicina, UNAM. Certificado por el Consejo Mexicano de Oncología (CMO). Titular de la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO).

Dr. Guillermo Gómez Hernández
Cirujano Oncólogo egresado del Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.
Diplomado en Colposcopia en el Centro Nacional de Clínica de Displasias, Hospital General de México. Coordinador de la Clínica de Colposcopia y Profesor Titular del Curso de Posgrado en Colposcopia del Servicio de Oncología, Hospital General de México.

Dr. Edgar Gutiérrez Arangure
Cirujano Oncólogo egresado del Servicio de Oncología, Hospital General de México, UNAM. Certificado por el Consejo Mexicano de Oncología (CMO). Miembro Titular de la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO). Médico adscrito al Servicio de Oncología, Hospital General "Dr. Aquiles Calles Ramírez" ISSSTE, Tepic, Nayarit.

Dr. Mario Gutiérrez Romero
Médico Hematólogo y Consultor Técnico, Servicio de Hematología, Hospital General de México. Profesor Titular del Curso de Posgrado de Hematología, Facultad de Medicina, UNAM, sede Hospital General de México. Profesor Titular de Pregrado en Hematología, Escuela Superior de Medicina, IPN.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Dra. Gabriela Elaine Gutiérrez Uvalle
Cirujano General, Egresada del Hospital General de México, Facultad de Medicina, UNAM. Diplomado en Cirugía Laparoscópica. Certificada por el Consejo Mexicano de Cirugía General (CMCG). Asociación Mexicana de Cirugía General (AMCG), Asociación Mexicana de Cirugía Endoscópica (AMCE). Adscrita al Servicio de Cirugía General, Hospital General de México.

Dr. Arturo Hernández Cuellar
Cirujano Oncólogo, Unidad de Tumores de Cabeza y Cuello, Servicio de Oncología, Hospital General de México. Profesor adjunto Curso de Posgrado en Cirugía Oncológica, Modulo de Cabeza y Cuello, Facultad de Medicina, UNAM. Profesor Asociado Curso Posgrado en Prótesis Maxilofacial, Facultad de Odontología, UNAM. Profesor Asociado Curso Posgrado Estomatología, UNAM, con sede en el Hospital General de México. Profesor "Curso Oncología Clínica", Departamento de Educación Continua, FES Zaragoza, UNAM. Certificado por el Consejo Mexicano de Oncología (CMO). Titular de la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO).

Dr. Adrian Oscar Ibañez García
Cirujano Oncólogo, egresado del Servicio de Oncología, Hospital General de México, UNAM. Jefe de Residentes de Oncología, 2006. Profesor "Curso Oncología Clínica", Departamento de Educación Continua, FES Zaragoza, UNAM. Certificado por el Consejo Mexicano de Oncología (CMO). Médico Adscrito al Servicio de Oncología, Hospital de la Mujer, SS, México, DF.

Dr. Juan Jalomo Camacho
Cirujano Oncólogo egresado del Servicio de Oncología, Hospital General de México. Diplomado en Colposcopia y Patología del Tracto Genital Inferior, UNAM. Certificado por el Consejo Mexicano de Oncología (CMO). Médico Adscrito al Centro Estatal de Oncología de Campeche. Cirujano General del Hospital General de Zona No. 1, IMSS.

Dra. Silvia Jiménez Becerra
Médico Anatomopatólogo, Subespecialidad en Citopatología egresada del Hospital General de México, Facultad de Medicina, UNAM. Profesor adjunto de Anatomía Patológica, Universidad Panamericana Ciudad de México. Profesor "Curso Oncología Clínica", Departamento de Educación Continua, FES Zaragoza, UNAM. Miembro Titular del Consejo Mexicano de Médicos Anatomopatólogos. Médico Adscrito en el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". Médico Anatomopatólogo del Laboratorio Olarte y Akle, México, DF. Jefa del Servicio de Anatomía Patológica y Citología del Centro Oncológico Betania®

Dr. Álvaro Jiménez Galindo
Médico Anatomopatólogo y Patólogo Oncólogo egresado del Instituto Nacional de Cancerología (INCAN), Facultad de Medicina, UNAM. Certificado por el Consejo Mexicano de Anatomopatólogos. Médico Adscrito al departamento de Patología del Hospital General de Zona 2A "Francisco del Paso y Troncoso" del Instituto Mexicano del Seguro Social, IMSS.

Dr. Juan Julio Kassack Ipiña
Médico Hematólogo, Adscrito al Servicio de Hematología, Hospital General de México, UNAM. Profesor Curso Universitario de Posgrado en Hematología. Profesor Asociado Curso Universitario de Posgrado en Cirugía Oncológica, Facultad de Medicina, UNAM. Maestro en Administración en Sistemas de Salud. Investigador en Ciencias Médicas "A", Servicio de Hematología, Hospital General de México. Socio Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, AC. Co-editor Sección de Hematología del Libro "Fundamentos de Oncología", Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM.

Dr. Carlos Alberto Lara Gutiérrez
Cirujano Oncólogo. Servicio de Oncología, Hospital General de México, UNAM. Jefe de Residentes del Servicio de Oncología, 2003. Profesor "Curso Oncología Clínica", Departamento de Educación Continua, FES Zaragoza, UNAM. Diplomado en Colposcopia y Patología del Tracto Genital Inferior, UNAM. Certificado por el Consejo Mexicano de Oncología (CMO). Titular de la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO). Médico Adscrito a la Unidad de Tumores Ginecológicos, Servicio de Oncología, Hospital General de México.

Dra. María Guadalupe León González
Médico Hematólogo, Servicio de Hematología, Hospital General de México, UNAM.

Dr. Pomponio José Luján Castilla.
Especialidad de Oncología- Radioterapia egresado del Hospital de Oncología IMSS CMN siglo XXI. Jefe de la Unidad de Radioterapia del Servicio de Oncología. Hospital General de México. Ex – Presidente del consejo

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Mexicano de Certificación de Radioterapia, AC. Periodo 2004-2006. Miembro activo de la Sociedad Mexicana de Radioterapia, AC. Miembro activo del grupo Latinoamericano de Curiterapia. Profesor Titular del Curso de Radio-Oncología. Hospital General de México, Posgrado UNAM.

Dr. Enrique Martín del Campo Mena
Cirujano Oncólogo egresado del Servicio de Oncología, Hospital General de México, UNAM. Endoscopia Gastrointestinal, Hospital General de México. Posgrado en Endoscopia Gastrointestinal en Cáncer : Japanese Fundation for Cancer Research 2005. Medico Adscrito al Servicio de Oncología Quirúrgica y Endoscopia del Centro Estatal de Cancerología "Miguel Dorantes Mesa", Jalapa Veracruz.

Dr. Manuel Martínez López
Médico Radiólogo. Residencia de Posgrado en Medicina Interna y Radiología e Imagen, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Dr. Salvador Zubirán", UNAM. Estudios de especialización en Radiología y Neuro-radiología, University of Miami, Jackson Memorial Hospital, Miami, Florida, U.S.A. Pertenece a la Radiologic Society of North America y Sociedad Mexicana de Radiología. Médico Radiólogo del Servicio de Resonancia Magnética, Fundación Clínica Médica Sur.

Dr. Rogelio Martínez Macías
Cirujano Oncólogo, Jefe de la Unidad de Tumores Mixtos, Servicio de Oncología, Hospital General de México. Profesor Titular del Curso Universitario Cirugía Oncológica, División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, UNAM. Profesor Adjunto Curso Oncología Clínica, Departamento de Educación Continua, FES Zaragoza, UNAM. Vicepresidente de la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO). Presidente del Consejo Mexicano de Oncología (CMO). Cirujano Oncólogo Hospital Ángeles del Pedregal.

Dr. Carlos Martínez Murillo
Médico Hematólogo, Servicio de Hematología, Hospital General de México, UNAM. Maestría en Ciencias Médicas. Médico Adscrito al Hospital General Regional No.1 IMSS.

Dr. Efraín Absalón Medina Villaseñor
Cirujano Oncólogo egresado del Servicio de Oncología, Hospital General de México, UNAM. Profesor Titular "Curso Oncología Clínica", Departamento de Educación Continua, FES Zaragoza, UNAM. Posgrado en Cirugía Laparoscópica, University Hospital Saint Pierre, Bélgica. Oncología Ginecológica-European School of Oncology (ESO). Certificado por el Consejo Mexicano de Oncología (CMO).Titular de la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO). American Society of Clinical Oncology (ASCO). Fellow European Society of Surgical Oncology (ESSO). Cirujano Oncólogo, Hospital Ángeles Metropolitano. Director Médico del Centro Oncológico Betania®. Galardonado con la "Medalla Alfonso Caso", División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, UNAM, 2004.

Dr. Omar Méndez Martínez
Cirujano Oncólogo, Servicio de Oncología, Hospital General de México, UNAM. Jefe de Residentes en Oncología, 2008.

Dr. Hernando Miranda Hernández
Cirujano Oncólogo. Jefe de la Unidad de Tumores Mamarios, Servicio de Oncología, Hospital General de México. Profesor Asociado Curso de Posgrado en Cirugía Oncológica, Facultad de Medicina, UNAM. Profesor Adjunto Curso de Posgrado Tumores Mamarios, Hospital General de México. Certificado por el Consejo Mexicano de Oncología (CMO). Titular de la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO).

Dr. Roberto Mociños Montes
Cirujano Oncólogo, Servicio de Oncología, Hospital General de México. Médico Adscrito Centro Médico ISSEMYM Ecatepec. Maestría en Ciencias en Investigación Clínica, Escuela Superior de Medina, Instituto Politécnico Nacional, IPN. Profesor "Curso Oncología Clínica", Departamento de Educación Continua, FES Zaragoza, UNAM. Certificado Consejo Mexicano de Oncología (CMO). Titular de la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO). Co-Editor de la Guía para Certificación del Consejo Mexicano de Oncología.

Dr. Efreen Horacio Montaño Figueroa
Médico Hematólogo, Servicio de Hematología, Hospital General de México.

Dra. E. Lizeth Nava Flores
Médica Oncóloga, Servicio de Oncología, Hospital General de México, UNAM.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Dra. Elvia Neyra Ortíz
Médico Cirujano, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, IPN. Médico Colposcopista del Centro Oncológico Betania®.

Dr. Emilio José Olaya Guzmán
Cirujano Oncólogo egresado del Servicio de Oncología, Hospital General de México, UNAM. Jefe de Residentes del Servicio de Oncología, 2001. Profesor "Curso Oncología Clínica", Departamento de Educación Continua, FES Zaragoza, UNAM. Certificado Consejo Mexicano de Oncología (CMO). Titular Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO). Médico Adscrito al Servicio de Oncología, Instituto Nacional de Perinatología (INPER).

Dr. Gerardo Olivares Guajardo
Cirujano Oncólogo, Servicio de Oncología, Hospital General de México, UNAM.

Dra. Patricia G. Ontiveros Nevares
Servicio de Patología, Hospital del Niño Morelense.

Dr. Rubén Paredes Cano
Cirujano Oncólogo, Servicio de Oncología, Hospital General de México, UNAM.

Dr. Ismael Quezada Adame
Cirujano General, Cirugía Laparoscópica Avanzada, UNAM. Posgrado en Endoscopia Gastrointestinal, Centro Médico Nacional Puebla, IMSS. Profesor "Curso Oncología Clínica", Departamento de Educación Continua, FES Zaragoza, UNAM. Certificado por el Consejo Mexicano de Cirugía General (CMCG). Socio Activo de la Asociación Mexicana de Cirugía General (AMCG). Asociación Latinoamericana de Cirugía Endoscópica (ALACE). Federación Latinoamericana de Cirujanos (FELAC). Miembro Afiliado de la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO). Jefe del Servicio de Cirugía Mínima Invasión del Centro Oncológico Betania®. Médico Adscrito al Servicio de Cirugía General del Hospital General Regional No. 197, IMSS.

Dr. Gregorio Quintero Beuló
Cirujano Oncólogo, Servicio de Oncología, Hospital General de México, UNAM. Profesor "Curso Oncología Clínica", Departamento de Educación Continua, FES Zaragoza, UNAM. Diplomado en Colposcopia y Patología del Tracto Genital Inferior, UNAM. Miembro de la Mesa Directiva Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO). Certificado por el Consejo Mexicano de Oncología (CMO). Editor "Boletín SMeO Hoy". Médico Adscrito a la Unidad de Tumores Mamarios, Servicio de Oncología, Hospital General de México.

Dr. Christian Ramos Peñafiel
Médico Hematólogo, Servicio de Hematología, Hospital General de México, UNAM.

Dr. Fabio J. Rico Morlán
Cirujano Oncólogo, Servicio de Oncología, Hospital General de México, UNAM.

Dra. Silvia Rivas Vera
Médico Hematólogo, Adjunto al Servicio de Hematología, Hospital General de México, UNAM. Maestría en Ciencias Médicas, Área de Hematología, Facultad de Medicina, UNAM. Ex Jefe Departamento de Hematología, Instituto Nacional de Cancerología. Adscrito al Departamento de Hematología, Instituto Nacional de Cancerología. Responsable de la Clínica de Linfomas en el Hospital General de México y en el Instituto Nacional de Cancerología, México, DF.

Dra. Angélica Romo Jiménez
Médico Hematólogo, Servicio de Hematología, Hospital General de México, UNAM.

Dr. Mauricio Rosario Cruz
Médico Anestesiólogo egresado del Centro Médico Nacional "La Raza", Instituto Mexicano del Seguro Social IMSS, UNAM. Profesor "Curso Oncología Clínica", Departamento de Educación Continua, FES Zaragoza, UNAM. Recertificado por el Consejo Mexicano de Anestesiología. Sinodal del Consejo Mexicano de Anestesiología. Médico Adscrito al Centro Médico ISSEMYM Ecatepec. Médico Adscrito Hospital General de Zona No. 71, IMSS. Jefe del Servicio de Anestesiología del Centro Oncológico Betania®.

Dra. Etta Rozen Fuller
Médico Hematólogo, Servicio de Hematología, Hospital General de México, UNAM. Maestría en Investigación Clínica IPN, Profesor de Hematología, Escuela Superior de Medicina, IPN.

Dr. Oscar Rubio Nava
Especialista en Medicina Interna egresado del Hospital General de México. OD. Certificado por el Colegio Me-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

xicano de Medicina Interna. Sub Especialista en Radio-Oncología. Egresado del Hospital General de México.

Dr. Carlos Rubio Tapia
Cirujano Oncólogo egresado del Servicio de Oncología, Hospital General de México, UNAM. Certificado Consejo Mexicano de Oncología (CMO). Titular Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO). Médico Adscrito al Servicio de Oncología, Hospital Regional "Ignacio Zaragoza," ISSSTE, México. DF.

Dra. Ana Salinas Torres
Médico Hematólogo, Servicio de Hematología, Hospital General de México, UNAM.

Dr. J. Alberto Serrano-Olvera
Oncólogo médico egresado del Servicio de Oncología, Hospital General de México, UNAM. Investigador en Ciencias Médicas. Subdirección de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, México D.F. Certificado por el Consejo Mexicano de Oncología (CMO). Titular de la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO). Servicio de Oncología Médica, Centro Médico ABC, México D.F.

Dra. Adriana A. Solís Fuentes
Servicio de Salud Mental, Adscrita al Departamento de Psicología Oncológica, Unidad de Oncología, Hospital General de México. Maestría en Teoría Psicoanalítica, Centro de Investigaciones y Estudios Psicoanalíticos. Diplomado en Tanatología, Asociación Mexicana de Tanatología. Profesor Titular del Curso para pacientes con cáncer y familiares: "Aprendiendo a vivir con mi enfermedad". Profesor Titular del Curso "La psique del paciente con cáncer", Dirección de Enseñanza, Hospital General de México.

Dra. Lluvia Sugey Sosa Quintero
Médico Hematólogo, Servicio de Hematología, Hospital General de México, UNAM.

Dr. Roberto Tenorio Arguelles
Cirujano Oncólogo egresado del Servicio de Oncología, Hospital General de México, UNAM. Diplomado en Colposcopia, Centro Nacional Clínica de Displasias. Profesor "Curso Oncología Clínica", Departamento de Educación Continua, FES Zaragoza, UNAM. Certificado Consejo Mexicano de Oncología (CMO). Titular de la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO). Médico Adscrito al Servicio de Oncología, Hospital General de México. Adscrito al Servicio de Oncología, Hospital Regional "Ignacio Zaragoza", ISSSTE, México, DF.

Dr. Juan Felipe Tinajero Morales
Cirujano Oncólogo, Servicio de Oncología, Hospital General de México, UNAM.

Dr. Mijael Toiber Levy
Cirujano Oncólogo, Servicio de Oncología, Hospital General de México, UNAM.

Dr. Jorge Vázquez La Madrid
Médico Radiólogo, Universidad La Salle. Residencia de Posgrado en Radiología e Imagen, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Dr. Salvador Zubirán". Estudios de especialización: Imagen Digital, Wilwaukee Country Medical Complex, Wisconsin USA. Miembro de Radiologic Society of North America y Sociedad Mexicana de Radiología.

Dra. Blanca Estela Vega Reyes
Ginecoobstetra-colposcopista egresada del Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital General de México, Facultad de Medicina, UNAM. Diplomado en Colposcopia y Patología del Tracto Genital Inferior, UNAM. Profesor "Curso Oncología Clínica", Departamento de Educación Continua, FES Zaragoza, UNAM. Certificada por el Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia. Miembro de la Asociación Mexicana de Mastología (AMM). Ginecoobstetra del Hospital Ángeles Metropolitano. Servicio de Gineco-obstetricia del Centro Oncológico Betania®.

Dr. Octavio Villanueva Curiel
Cirujano Urólogo egresado del Hospital General de México, UNAM. Médico Adscrito al Servicio de Urología, Hospital General "Dr. Salvador González Herrejón", Atizapán de Zaragoza, Edo de México. Instituto de Salud del Estado de México, ISEM. Médico Adscrito Hospital General de Zona 2A "Francisco del Paso y Troncoso" del Instituto Mexicano del Seguro Social, IMSS. Servicio de Urología del Centro Oncológico Betania®.

Dra. Michelle Aline Villavicencio Queijeiro
Médico Internista y Radio-Oncóloga adscrito del servicio de Radioterapia Hospital General de México, O. D.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

CONTENIDO

Prólogo *xxi*
Prefacio *xxii*
Agradecimientos *xxiv*
Dedicatoria *xxv*

SECCIÓN I. GENERALIDADES

1. Propedéutica médica en el paciente con cáncer
Noé Contreras González, Efraín A. Medina Villaseñor 1
2. La etiología y patogenia del cáncer
Silvia Jiménez Becerra 7
3. Biología molecular del cáncer
J. Alberto Serrano Olvera 13
4. Biología del crecimiento tumoral
Mario Escobar Gómez 19
5. Epidemiología del cáncer en México
Juan Fernando Aragón Sánchez 23

SECCIÓN II. DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

6. Patología oncológica
Álvaro Jiménez Galindo 29
7. Citología
Silvia Jiménez Becerra 34
8. Radiología e imagen en oncología
Nadia Ruth Cruz Cruz, Manuel Martínez López, Jorge Vázquez La Madrid 40
9. Marcadores tumorales
Gregorio Quintero Beuló 48
10. Endoscopia gastrointestinal en oncología
Enrique Martín del Campo Mena 51
11. Laparoscopia en oncología
Ismael Quezada Adame, Efraín A. Medina Villaseñor 63
12. Clasificación TNM
Carlos Alberto Lara Gutiérrez, Gabriela Elaine Gutiérrez Uvalle 72

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

SECCIÓN III. PRINCIPIOS DE TRATAMIENTO ONCOLÓGICO

13. Principios de la cirugía oncológica
Rogelio Martínez Macías 75
14. Principios de quimioterapia
E. Lizeth Nava Flores, Mario Escobar Gómez 82
15. Principios de radioterapia
Pomponio J. Luján Castilla, Oscar Rubio Nava 89
16. Terapia hormonal
Mario Escobar Gómez 96
17. Terapia biológica del cáncer
J. Alberto Serrano Olvera 101
18. Terapia génica
Mario Escobar Gómez 109
19. Tratamiento del dolor en el paciente con cáncer
Angelina Espinosa Perera, Mauricio Rosario Cruz 112
20. Cuidados paliativos en el paciente con cáncer
Gabriel Artiachi de León 118
21. Psicología oncológica
Adriana A. Solís Fuentes 122

SECCIÓN IV. TUMORES DE CABEZA Y CUELLO

22.Cáncer de cavidad oral
Arturo Hernández Cuellar, Rubén Paredes Cano 128
23. Cáncer de orofaringe y nasofaringe
Michelle Aline Villavicencio Queijeiro, Fabiola Flores Vázquez 136
24. Cáncer de senos paranasales y neoplasias de cavidad nasal
Roberto Mociños Montes, Juan Jalomo Camacho 145
25. Cáncer de laringe e hipofaringe
Javier García Estrada, Ernestro Castro Chaidez, Mijael Toiber Levy 155
26. Tumores de las glándulas salivales
Roberto Mociños Montes, Juan Jalomo Camacho 166
27. Cáncer de tiroides
Adrian Oscar Ibañez García 172
28. Sarcomas de cabeza y cuello
Roberto Mociños Montes, Juan Jalomo Camacho 186
29. Cáncer de piel de cabeza y cuello
Arturo Hernández Cuellar, Mijael Toiber Levy 190
30. Melanoma cutáneo de cabeza y cuello
Mijael Toiber Levy, Omar Méndez Martínez 196
31. Paraganglioma
Edgar Gutiérrez Arangure 202
32. Tumores del espacio parafaríngeo
Efraín A. Medina Villaseñor, Javier García Estrada, Edgar Gutiérrez Arangure, Ismael Quezada Adame 208

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

33. Tumores odontogénicos
Raquel Mayo García Becerra 212

SECCIÓN V. TUMORES MAMARIOS

34. Alteraciones benignas de la mama
Juan Luis Aboites Lucero, Efraín A. Medina Villaseñor, Blanca Estela Vega Reyes 219
35. Imagenología mamaria
Nadia Ruth Cruz Cruz 227
36. Cáncer de mama
Hernando Miranda Hernández 232
37. Carcinoma ductal *in situ*
Hernando Miranda Hernández 238
38. Manejo del cáncer de mama por etapas
Gregorio Quintero Beuló 242
39. Tumor filodes
Enrique Martín del Campo Mena, Willy Tonatiuh Escalante Silva 249
40. Sarcomas mamarios
Rogelio Martínez Macías, Fernando Aragón Sánchez 255

SECCIÓN VI. CÁNCER GASTROINTESTINAL

41. Cáncer de esófago
Efraín A. Medina Villaseñor, Ismael Quezada Adame, Luis R. Díaz Rodríguez 261
42. Cáncer gástrico
Rogelio Martínez Macías, Fernando Aragón Sánchez 273
43. Neoplasias del intestino delgado
Juan Fernando Aragón Sánchez 279
44. Cáncer de páncreas
Juan Fernando Aragón Sánchez 285
45. Cáncer de colon
Sergio Arturo Arizmendi Issasi 292
46. Cáncer de recto
Sergio Arturo Arizmendi Issasi 299
47. Cáncer de la región anal
Gregorio Quintero Beuló 304
48. Hepatocarcinoma
Luis Ramón Díaz Rodríguez 309
49. Cáncer de vesícula biliar
Efraín A. Medina Villaseñor, Ismael Quezada Adame, María del Carmen Fernández Garza, Elvia Neyra Ortíz 314
50. Cáncer de vías biliares
Juan Fernando Aragón Sánchez 322

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

SECCIÓN VII. CÁNCER GINECOLÓGICO

51. Virus del papiloma humano y cáncer
Juan Luis Aboites Lucero, Blanca Estela Vega Reyes, Efraín A. Medina Villaseñor 327
52. Lesiones preinvasoras de cérvix, vulva y vagina
Guillermo Gómez Gutiérrez 337
53. Tratamiento de las lesiones intraepiteliales en cérvix, vulva y vagina
Guillermo Gómez Hernández 344
54. Vacunas contra el virus del papiloma humano
Carlos E. Aranda Flores 348
55. Cáncer cervicouterino
Carlos Alberto Lara Gutiérrez, Gabriela Elaine Gutiérrez Uvalle 354
56. Cáncer de endometrio
Emilio José Olaya Guzmán 361
57. Cáncer de ovario
Carlos Alberto Lara Gutiérrez, Gabriela Elaine Gutiérrez Uvalle 367
58. Cáncer de vagina
Emilio José Olaya Guzmán 373
59. Carcinoma vulvar
Willy Tonatiuh Escalante Silva, Carlos Rubio Tapia 378
60. Sarcomas uterinos
Carlos Alberto Lara Gutiérrez, Gabriela Elaine Gutiérrez Uvalle 384
61. Enfermedad trofoblástica gestacional
Emilio José Olaya Guzmán 387

SECCIÓN VIII. CÁNCER UROLÓGICO

62. Cáncer renal
Roberto Tenorio Arguelles 393
63. Cáncer de vejiga
Octavio Villanueva Curiel 398
64. Cáncer de próstata
Octavio Villanueva Curiel 401
65. Cáncer de testículo
Michelle Aline Villavicencio Queijeiro 404
66. Cáncer de pene
Adrian Oscar Ibañez García 411

SECCIÓN IX. NEOPLASIAS DE PIEL, PARTES BLANDAS Y HUESO

67. Cáncer de piel no melanoma
Rosalva Barra Martínez, Fabio J. Rico Morlán 422
68. Melanoma maligno
Rosalva Barra Martínez, Fabio J. Rico Morlán 427

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

69. Sarcomas de tejidos blandos
Rosalva Barra Martínez, Fabio J. Rico Morlán 434
70. Tumores óseos malignos
Rosalva Barra Martínez, Fabio J. Rico Morlán 440
71. Tumores óseos benignos
Jesús Carmona Cervantes 448

SECCIÓN X. NEOPLASIS DEL TÓRAX

72. Carcinoma broncogénico
Irma Flores Colín, Bonifacio Caballero Nóguez 452
73. Mesotelioma
Luis Ramón Díaz Rodríguez 460
74. Tumores de mediastino
Irma Flores Colín, Bonifacio Caballero Noguéz 465
75. Tumores de pared torácica
Juan Fernando Aragón Sánchez 477

SECCIÓN XI. TUMORES ENDÓCRINOS

76. Tumores paratiroides
Juan Felipe Tinajero Morales, Omar Méndez Martínez 482
77. Tumores de glándulas suprarrenales
Juan Fernando Aragón Sánchez 486
78. Tumores carcinoides
Efraín A. Medina Villaseñor, Ismael Quezada Adame,
Elvia Neyra Ortíz 492
79. Neoplasia endócrina múltiple
Gregorio Quintero Beuló 498

SECCIÓN XII. URGENCIAS ONCOLÓGICAS

80. Obstrucción de las vías respiratorias
Gerardo Olivares Guajardo, Omar Méndez Martínez 502
81. Síndrome de vena cava superior
Mario Escobar Gómez 506
82. Derrame pleural
Irma Flores Colín, Bonifacio Caballero Nóguez 509
83. Urgencias gastrointestinales
Efraín A. Medina Villaseñor, Ismael Quezada Adame,
Juan Luis Aboites Lucero, Armando Cabrera Albarrán, Elvia Neyra Ortíz 518
84. Urgencias urológicas
Rubén Paredes Cano, Octavio Villanueva Curiel 526
85. Urgencias neurológicas
Fabiola Flores Vázquez 530

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

SECCIÓN XIII. HEMATOLOGÍA

86. Principios del manejo del paciente oncohematológico
Victoria E. Ferrer Argote 534
87. Síndromes mielodisplásicos
María Guadalupe León González, Lluvia Sugey Sosa Quintero 541
88. Linfoma de Hodgkin
Ana Salinas Torres, María Emma Gallardo Trillanes 552
89. Linfoma no Hodgkin
Silvia Rivas Vera, Ana Salinas Torres, Patricia G. Ontiveros Nevares 556
90. Leucemia linfoblástica aguda (LLA)
Christian Ramos Peñafiel, Etta Rozen Fuller 564
91. Leucemia mieloide aguda (LMA)
Efreen Horacio Montaño Figueroa 577
92. Leucemia aguda promielocítica (LAP)
Humberto Baldemar Castellanos Sinco 582
93. Leucemia mieloide crónica (LMC)
Juan Julio Kassack Ipiña, Christian Ramos Peñafiel 586
94. Mieloma múltiple (MM)
Elvira Aguilar Mart, Humberto Castellanos Sinco 592
95. Alteraciones trombóticas en los pacientes con cáncer
Carlos Martínez Murillo, Angélica Romo Jiménez 599
96. Coagulación intravascular diseminada (CID)
Mario Gutiérrez Romero, Juan Collazo Jaloma,
Manuel Odín De la Mora Estrada 603

Índice 607

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

PRÓLOGO

El cáncer en México, es una patología con alta morbimortalidad para nuestra población en general. Con desconocimiento del cáncer en la población abierta y desafortunadamente también en la población médica no oncológica y que se gesta desde que el estudiante de medicina acude a la universidad o a las diferentes escuelas de medicina en el país, ya que la gran mayoría de programas de estudio no incluyen la materia de oncología.

El paciente oncológico, en un alto porcentaje, acude a consulta de primera vez con un médico no oncólogo, esto puede generar un retraso diagnóstico y terapéutico si el facultativo no se encuentra familiarizado con este padecimiento, disminuyendo en forma importante las posibilidades de éxito en el tratamiento de estos pacientes ya que el especialista se enfrentará a una etapa avanzada de la enfermedad. Independientemente del status socio-económico del paciente y de la distancia de referencia, en nuestra institución en el momento en que se habla a la familia o al paciente de la palabra cáncer, tardan en asistir al centro especializado en un promedio de 6 semanas.

De tal manera, que el médico de primer contacto, debe estar familiarizado con los problemas actuales de salud de su país y en este caso que nos ocupa esta patología tan letal, resulta más importante tener una idea clara de los síntomas, signos y metodología diagnóstica para orientar el estudio del paciente con cáncer y tener una referencia general en cuanto a la terapéutica del padecimiento.

Este es el fundamento de la elaboración de esta obra, aprovechando la iniciativa e interés del Dr. Noé Contreras González y la gran dedicación y compromiso del Dr. Efraín A. Medina Villaseñor, se logró conjuntar un grupo calificado de especialistas oncólogos con la mística y filosofía de servicio a la sociedad del Hospital General de México O.D., para que plasmaran su gran experiencia en un texto accesible, de consulta rápida, actualizado y de enfoque clínico, esperando brindar herramientas suficientes para el diagnóstico oportuno y el tratamiento con posibilidades de éxito en los pacientes con cáncer.

Dr. Rogelio Martínez Macías
Presidente del Consejo Mexicano de Oncología, A.C. (CMO). 2008-2010
Vicepresidente de la Sociedad Mexicana de Oncología. A.C. (SMeO). 2008-2009

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

PREFACIO

Fundamentos de Oncología ha sido diseñado como un libro de consulta para el estudiante de medicina, para el médico de primer contacto y el especialista no oncólogo que se enfrenta al diagnóstico de un paciente con cáncer. Este libro ha sido escrito por oncólogos egresados de la Unidad de Oncología del Hospital General de México, OD, así como por especialistas relacionados con el diagnóstico, tratamiento y rehabilitación del enfermo con cáncer.

Esta obra surge como una inquietud que inicia durante los días de residente en cirugía general, cuando al realizar la rotación por oncología en el Hospital General de México, conocimos a muchos residentes provenientes de otros hospitales del interior de la República Mexicana, así como del área Metropolitana de la Ciudad de México. En todos los casos, reconocíamos nuestra falta de conocimiento en el abordaje diagnóstico del paciente oncológico, a pesar de haber cursado 3 o 4 años de alguna especialidad troncal: cirugía general, ginecoobstetricia, otorrinolaringología, traumatología y ortopedia. Nuestra falta de conocimiento de los principios oncológicos, se reflejaba en la visita a pacientes con los residentes de oncología, pero era más evidente al colaborar con los maestros y médicos adscritos de la especialidad en las actividades clínicas y quirúrgicas del servicio. Además, se sumaba la falta de una guía clínica, que permitiera obtener los fundamentos de la oncología de una forma rápida y concisa.

Tuve la fortuna de ingresar al Servicio de Oncología del Hospital General de México, ser residente y recibir la distinción de ser considerado jefe de residentes de la especialidad. Lo anterior me obligó a coordinar la educación de los “residentes rotatorios”, con el objetivo de proporcionarles tan sólo una introducción de lo que significa la especialidad oncológica. En muchos casos el objetivo era difícil de cumplir, porque les sugeríamos bibliografía de la especialidad que rebasaba sus expectativas, si consideramos que el objetivo debía de cumplirse en una rotación de 2 meses en promedio, antes que ellos regresaran a sus hospitales sede. Ahora, aquellos “residentes rotatorios”, han finalizado satisfactoriamente la subespecialidad en Oncología y son colaboradores de este libro. Esta es la razón de esta obra: el mostrar una guía práctica de los principios de la oncología, atendiendo la filosofía del Servicio de Oncología del Hospital General de México.

La verdad es que “en el corazón de toda gran conquista hay un equipo” y esta obra es el producto sinérgico de muchas mentes. Debo destacar la imprescindible participación del coeditor Dr. Rogelio Martínez Macías (Presidente del Consejo Mexicano de Oncología CMO), sin él y sin su ayuda no podríamos haber coordinado el trabajo editorial. El Dr. Martínez sugirió a los médicos más avezados para el desarrollo de cada tema. Se incluyeron médicos de mucha trayectoria, maestros oncólogos con experiencia, así como especialistas jóvenes que fueron jefes de residentes de oncología o habían ocupado los primeros lugares a nivel nacional en el Examen del Consejo Mexicano de Oncología.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Esta inquietud de plasmar un libro sobre fundamentos de Oncología, fue presentada al Dr. Noé Contreras, profesor de la Carrera de Médico Cirujano en la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, (FES- Zaragoza, UNAM); quien orientó y asesoró en los trámites para la publicación del libro. La Dra. Martha Beatriz Cruz Cruz –Jefa de la Carrera de Médico Cirujano– y el Dr. Alejandro Alayola Sansores –Secretario Técnico de la Carrera– dieron el visto bueno para presentar el proyecto a la Secretaria General de la FES Zaragoza C.D. Patricia Meneses Huerta, quien diligentemente y de forma incondicional realizó los trámites para el registro ISBN. Finalmente, debo reconocer el liderazgo del Director de la FES Zaragoza C.D. Alfredo Salvador Sánchez Figueroa por la visión que tuvo para la publicación de esta obra, en beneficio de la comunidad médica nacional.

Los autores pertenecen principalmente al Servicio de Oncología del Hospital General de México. Se logro conjuntar la experiencia de Cirujanos Oncólogos, Oncólogos Médicos, Radio-Oncólogos, Ginecólogos Oncólogos. Asimismo se invitó a antiguos residentes que actualmente laboran en Centros Oncológicos de la Ciudad de México y del interior de la República. Se contó con la participación de otros especialistas como Anestesiólogos, Radiólogos, Endoscopistas, entre otros. Con ellos se realizaron 96 capítulos, distribuidos en XIII Secciones incluyendo un apartado sobre Hematología. El libro está perfectamente ilustrado con imágenes originales, cuadros y gráficas que facilitan el entendimiento de las patologías malignas más comunes en México.

Finalmente debo insistir que esta obra está dirigida al médico de primer contacto, pretende ser una guía práctica para el diagnóstico y tratamiento del paciente con cáncer, de ninguna manera sustituye los libros clásicos en oncología. No debemos olvidar que el estudio y tratamiento de los pacientes con cáncer incluye la participación coordinada de un grupo multidisciplinario de especialistas. Por lo tanto, ante la sospecha o confirmación diagnóstica de una neoplasia maligna, estos pacientes deberán ser referidos a un Centro Oncológico para su evaluación y manejo.

Dr. Efraín A. Medina Villaseñor
Cirujano Oncólogo
Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM
www.oncologiabetania.com

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

AGRADECIMIENTOS

Mi eterno agradecimiento a nuestros maestros, muy en especial:

- Dr. Eduardo Arana Rivera (†), Dr. Francisco Sandoval Guerrero (†), quienes fueron grandes líderes y seres humanos excepcionales.
- Dr. Rogelio Martínez Macías, en su calidad de Jefe de Enseñanza durante aquellos años de residencia, de quien he recibido su apoyo incondicional, ya sea como director de tesis y ahora como editor en este libro, su participación ha sido determinante en mi vida profesional.
- Dr. Alfonso Torres Lobatón, Profesor titular de muchas generaciones de Cirujanos Oncólogos y Ginecólogos Oncólogos Mexicanos y Latinoamericanos, gran maestro y toda una personalidad en la oncología nacional.
- Dr. Edgar Román Bassaure, Dr. Hernando Miranda Hernández, Dr. Javier García Estrada, Dr. Luis R. Díaz Rodríguez, Dr. Dimas Hernández Aten, Dr. José Mario De la Garza Navarro, Dr. Arturo Hernández Cuellar, oncólogos destacados y sobre todo excelentes seres humanos

Doy gracias a numerosos residentes, amigos, colegas y demás maestros del Hospital General de México, quienes se unieron y apoyaron este proyecto.

Experimento un profundo sentimiento de gratitud por el desarrollo y la producción del libro en sí:

- Para la Universidad Nacional Autónoma de México, UNAM. En especial para el Director de la FES Zaragoza C.D. Alfredo Salvador Sánchez Figueroa y la Secretaria General C.D. Patricia Meneses Huerta por su gestión en la publicación de esta obra.
- Para el Dr. Noé Contreras González, distinguido profesor de carrera, comprometido con la docencia universitaria, por su ejemplo y ayuda.
- Para con mis padres por inculcarme el habito de la lectura, aún antes de que pudiera leer cualquier cosa y por sus frecuentes muestras de amor y atención para todos sus hijos y nietos.
- Para la Dra. María del Carmen Fernández Garza y el Dr. Armando Cabrera Albarrán, por enseñarme la disciplina en la atención del paciente quirúrgico, a pesar de los métodos poco ortodoxos que emplearon en aquellos años como residente de cirugía general.
- Para mis compañeros, amigos y colaboradores del Centro Oncológico Betania®, en especial al Dr. Ismael Quezada Adame, Dr. Mauricio Rosario Cruz y Dr. Juan Luis Aboites Lucero, por sus comentarios, su aliento, su ayuda, por enseñarme el valor del trabajo en equipo.
- Para Editorial Ideogramma®, especialmente al DG Joel Medina Palacios, quien inyecto una sobredosis de creatividad, quien con gran sacrificio personal realizó el diseño editorial de todo el libro, por su competencia profesional y el modo en que condujo el proyecto, por sus múltiples y excelentes sugerencias y por su sentido de la calidad.

Dr. Efraín A. Medina Villaseñor

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

A mi esposa Elvia, por ser mi compañera y mejor amiga.
A mi hija Dafne, es la más dulce melodía inspiradora en mi vida.

A todos los pacientes del Servicio de Oncología del Hospital General de México. Su espíritu noble, esperanza, fe, coraje y el amor de sus familiares me han dado una lección sobre la voluntad para sobrevivir, la fortaleza para resistir y el valor para enfrentar la verdad.

E. A. M. V.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

1 PROPEDÉUTICA MÉDICA DEL ENFERMO CON CÁNCER

Noé Contreras González / Efraín A. Medina Villaseñor

El estudio clínico del enfermo con cáncer es fundamental para establecer el diagnóstico presuntivo y anatomotopográfico que orientarán la solicitud de estudios paraclínicos específicos, necesarios para precisar el diagnóstico histopatológico de la neoplasia. Por tal motivo, es necesario que el médico de primer contacto del enfermo, sea éste médico general o especialista, piense que el enfermo puede ser portador de un problema de cáncer, a partir de la semiología de las manifestaciones clínicas y la correlación con sus antecedentes para, en su caso, solicitar los estudios paraclínicos pertinentes, o bien, derivar al enfermo con un oncólogo quien lo conducirá por el proceso de diagnóstico preciso y manejo terapéutico específico y oportuno.

Así, al facilitar el proceso de razonamiento para el diagnóstico de un enfermo con cáncer, es conveniente abordar su descripción clínica tomando en cuenta los elementos de la entrevista clínica, como son algunos datos de identificación, los síntomas más sobresalientes y los antecedentes relacionados, así como las manifestaciones identificables mediante la exploración física.

ENTREVISTA CLÍNICA

Identificación

Algunos datos de identificación útiles son la edad y el género. Dos terceras partes de los casos de cáncer ocurren en personas mayores de 65 años. La incidencia de cáncer aumenta a la tercera, cuarta o quinta potencia de la edad en diferentes lugares. Por tanto, la probabilidad de que una persona padezca cáncer es dependiente de la edad. Para el intervalo entre el nacimiento y los 39 años de edad uno de cada 70 varones y una de cada 50 mujeres padecerán cáncer; para el intervalo entre 40 y 59 años, uno de cada 12 varones y una de cada 11 mujeres; y para el intervalo entre 60 y 79 años, uno de cada tres varones y una de cada 5 mujeres. Lo anterior, se debe a que con el aumento de la edad disminuye la capacidad del sistema inmune para captar y destruir células mutantes que se convierten en cancerosas. Si el enfermo es un varón, es más probable que sea afectado de cáncer de próstata, pulmón y bronquios o colon y recto; si es una mujer, es más probable que sea afectada de cáncer de mama, cáncer cervicouterino, pulmón y bronquios o colon y recto, también.

Síntomas

El cáncer en sus diversas variedades, inicialmente es asintomático, de tal manera que cuando presenta manifestaciones clínicas ya tiene tiempo en su evolución.

No existen signos clínicos típicos de cáncer; sus manifestaciones son consecuencia de la localización y volumen del tumor primario, metás-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

tasis o efectos de sustancias producidas por la malformación que modifican la función de órganos distantes (síndromes paraneoplásicos).

Las manifestaciones del cáncer localizado no son distintas de las que evidencian las enfermedades benignas; es por ello que este trastorno debe figurar en el diagnóstico diferencial de cualquier afección, aunque parezca inocua.

Los principales síntomas generales de los que se queja un enfermo con **cáncer avanzado** son los siguientes: **la hiporexia**, que se relaciona con el descontrol central del apetito producido por las citocinas inducidas por el tumor y por el organismo en respuesta al primero, como el factor de necrosis tumoral (TNF) y la Interleucina-1; la debilidad muscular generalizada consecuencia de la catabolia muscular, por lo que en enfermo con cáncer se fatiga fácilmente.

Existen otros síntomas regionales en el enfermo con neoplasia, como la aparición de una lesión cutánea ulcerada que no cicatriza o una tumoración en alguna región corporal. La cefalalgia holocraneal, persistente y que va en aumento, acompañada de visión borrosa y vómito, debidas a la obstrucción en la circulación del líquido cefalorraquídeo, que se presenta en neoplasias intracraneales como el macroadenoma hipofisiario, los meningiomas y los astrocitomas. La disfagia progresiva, inicialmente para sólidos y luego para semisólidos y líquidos orienta a pensar en cáncer del esófago. La tos seca, persistente, que se acompaña de disnea y dolor torácico, que posteriormente pasa a ser tos productiva de esputo hemoptoico o franca hemoptisis, se presenta en el carcinoma broncogénico. El dolor abdominal es una manifestación clínica de cáncer avanzado del hígado y del páncreas o de alguna otra tumoración intraabdominal o pélvica. La hematoquecia persistente, acompañada o no de dolor abdominal tipo cólico, hará pensar en cáncer del colon y recto. Investigar cambios en el hábito intestinal, estreñimiento en cáncer colorrectal o cáncer de ovario. La dificultad para iniciar la micción en un varón anciano, acompañada de disminución del calibre y fuerza del chorro, que persisten, harán pensar en crecimiento prostático, pudiendo tratarse de carcinoma. La hematuria se puede encontrar en neoplasias de riñón, vejiga, próstata. En la mujer que presenta hemorragia transvaginal anormal o sangrado postcoital, leucorrea persistente debe investigarse carcinoma cervicouterino; sangrado genital anormal en la posmenopáusica se debe sospechar cáncer de endometrio.

Antecedentes

Los antecedentes son factores de riesgo a los que el enfermo de cáncer ha estado expuesto para enfermar.

- Existe una predisposición genética al cáncer, por lo que en los antecedentes heredofamiliares indagaremos si el enfermo ha tenido abuelos, padres o tíos con cáncer de pulmón, mama, colon, ovario, próstata o piel, que son los cánceres con más riesgo de herencia.
- Dentro de los antecedentes personales no patológicos tenemos que la exposición prolongada a la radiación solar se relaciona con cáncer de piel.

  El fumar cigarrillos por tiempo prolongado se asocia fuertemente con cáncer de pulmón, del colon, páncreas, vejiga, entre otros.

  El alcohol y el tabaco son los agentes etiológicos más importantes para cáncer de cabeza y cuello, esófago y se ha implicado en cáncer de páncreas.

  La alimentación baja en fibra y rica en grasas se relaciona con cáncer del colon; dieta alta en grasa para cáncer de mama, ovario; la dieta con deficiencia de vitaminas A,C, se relaciona con cáncer de pulmón, cervicouterino, estómago; el consumo de alimentos ahumados o salados o con gran contenido de nitritos se relaciona con mayor probabilidad de sufrir cáncer gástrico y de esófago. La ingesta excesiva de edulcorantes artificiales (sacarina, aspartame, etc) se han referido como factor de riesgo para cáncer de vejiga.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Es importante conocer el nivel socioeconómico y cultural del enfermo, pues nos orienta sobre el nivel del lenguaje a utilizar en la comunicación, conocer el acceso a los servicios de salud que tiene para planear las estrategias de diagnóstico y tratamiento.

Investigar la exposición a agentes ambientales y ocupacionales de la industria mobiliaria, textil y peletera que son factores de riesgo para neoplasias de cavidad nasal y senos paranasales, tumores de las glándulas salivales, cáncer de riñón, vejiga. La exposición al asbesto tiene una relación causal reconocida con el mesotelioma.

- En los antecedentes personales patológicos tenemos que la inmunosupresión se relaciona con la aparición de cáncer.

  La administración de estrógenos como terapia sustitutiva en las mujeres se relaciona con carcinoma mamario, carcinoma hepático y Meningiomas.

  La poliposis del colon y la enfermedad inflamatoria del colon se relaciona con cáncer de este órgano.

  La hepatitis viral tipo B y C se asocia con carcinoma hepatocelular; la infección por Helicobacter pylori se relaciona con adenocarcinomas y linfomas gástricos; la infección crónica con Salmonella typhi como factor de riesgo para cáncer de la vía biliar; la infección por virus del papiloma humano en la mujer se asocia fuertemente con el carcinoma cervicouterino y en cáncer de cabeza-cuello en ambos sexos.

  Investigar las enfermedades crónicas como cirrosis biliar primaria como factor de riesgo para cáncer primario de hígado; obesidad para cáncer de mama y endometrio; diabetes mellitus para cáncer de endometrio. En pacientes con insuficiencia renal crónica se ha observado una mayor frecuencia de cáncer renal.

  La exposición a radiaciones se relaciona con cáncer de tiroides, de glándulas salivales, sarcomas, cáncer de pulmón, páncreas, endometrio,

  La criptorquidea es un antecedente para cáncer testicular.

  Existen antecedentes Gineco-obstétricos relacionados con el cáncer de mama: menarca temprana, menopausia tardía, ciclos menstruales de corta duración, nuliparidad, edad de primera gestación tardía, ausencia de embarazo, no lactancia.

  Existen factores de riesgo relacionados con mayor riesgo de cáncer cervicouterino: inicio de actividad sexual a temprana edad, múltiples compañeros sexuales, mujeres cuya pareja actual se relacionó con portadores de cáncer cervicouterino, infección por el virus del papiloma humano (HPV).

- Finalmente, el interrogatorio por aparatos y sistemas puede orientar por los síntomas precoces de enfermedad metastásica.

EXPLORACIÓN FÍSICA

La exploración física comprende una parte general, integrada por la inspección general, la somatometría y los signos vitales; y una parte regional o específica donde se aplican las técnicas de inspección, palpación, auscultación y percusión.

Desde la parte general de la exploración física se valora la repercusión sistémica del cáncer; así, el enfermo con cáncer se aprecia de edad aparente mayor a la cronológica, con facies neoplásica (de rasgos afilados, pálida y triste) (Fig. 1-1), adelgazado, asténico e hipodinámico. La pérdida de peso es progresiva y llega a ser importante, dependiendo del tiempo de evolución de la enfermedad. En un enfermo con cáncer avanzado, en los signos vitales se puede apreciar hipotensión arterial discreta a pesar de la taquicardia que está dada por la anemia intercurrente.

La exploración física regional estará orientada por los síntomas que proporcionó el enfermo en la entrevista. Así, un enfermo con una lesión cutánea ulcerada que no cicatriza (Fig. 1-2) o un nódulo pigmentado de crecimiento rápido que se

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Figura 1-1. Facies Neoplásica.

Figura 1-4. Cáncer de Fosas Nasales.

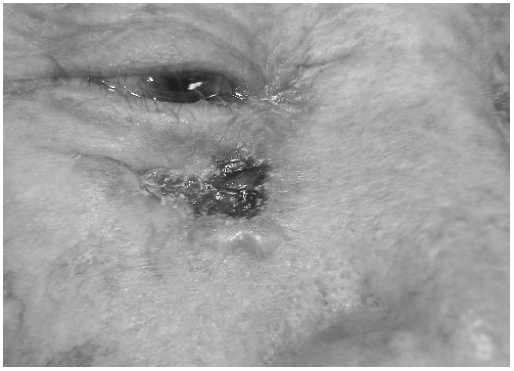


Figura 1-2. Cáncer de piel, lesión ulcerada.

Figura 1-5. Cáncer de Cavidad Oral.

Fig. 1-3 Cáncer de Piel. Lesión nodular.

ulcera, ubicado en la piel, especialmente en la cara, orienta a pensar en cáncer de piel (Fig. 1-3). Un enfermo con cefalalgia y visión borrosa, habrá que explorarle el fondo de ojo, las funciones visuales y la campimetría visual donde podremos encontrar edema de la papila óptica y hemianopsia bitemporal que nos orienta a una neoplasia intracraneal. Explorar fosas nasales (Fig 1-4), cavidad oral (Fig. 1-5), determinar si existe una lesión ulcerada o tumoración. En cuello determinar adenopatías, o tumor dependiendo de las glándulas submaxilares, tiroides (Fig. 1-6), parótida (Fig. 1-7, Fig. 1-8). Un enfermo con tos seca y persistente acompañada de disnea, al explorarle el tórax nos permite identificar hipomovilidad,

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Figura 1-6. Cáncer de Orofaríngе con metástasis a cuello.

Figura 1-8. Cáncer de Tiroides

Figura 1-7. Cáncer de Parótida. Parálisis facial.

Figura 1-9. Cáncer de Mama. Tumor Palpable.

vibraciones vocales aumentadas, pectoriloquia y matidez, lo que nos permite identificar un síndrome de condensación pulmonar y pensar en una neoplasia broncopulmonar. La palpación de una tumoración en el cuadrante supero-lateral de la mama de una mujer, orienta a pensar en carcinoma mamario (Fig. 1-9). El enfermo que se queja de dolor abdominal, a la exploración física puede presentar hepatomegalia o una masa tumoral intestinal que orienta a pensar en carcinoma hepático, gástrico o del colon (Fig. 1-10) En un mujer con tumor en la pelvis o anexo, realizar tacto vaginal, bimanual e incluso tacto rectal para evaluar las características de la neoplasia. En un enfermo con manifestaciones de obstrucción urinaria, hay que realizar palpación de la próstata mediante tacto rectal; una próstata crecida, indurada y de bordes irregulares orienta a pensar en carcinoma prostático. Una mujer con sangrado postcoital debe ser explorada mediante espejo vaginal, pudiendo observar el cuello uterino con aspecto de coliflor con ulceración, lo que orienta a pensar en carcinoma cervicouterino (Fig. 1-11).

Evaluar las extremidades en busca de lesiones pigmentadas, ulceradas, tumoración en piel, partes blandas o hueso (Fig. 1-12).

Finalmente, en todo enfermo en quien se sospecha una neoplasia maligna, debe buscarse linfadenopatía regional en cuello, axila, ingle.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Figura 1-10. Tumor Abdominal.

Figura 1-12 Melanoma en pie.

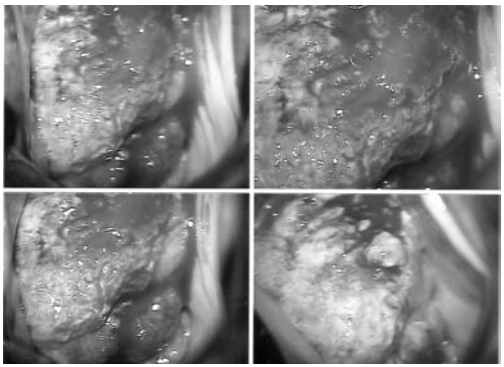


Figura 1-11. Cáncer de Cérvix: ulceración, tejido friable, necrosis.

CONCLUSIONES

Desafortunadamente, los tumores localizados suelen ser asintomáticos y cuando generan signos, sus repercusiones son de tal magnitud que pueden limitar la posibilidad de curación.

El médico de primer contacto, deberá realizar una historia clínica completa incluyendo exploración física céfalo-caudal, de todos los aparatos y sistemas. Recordar que el cáncer en etapas iniciales es asintomático, está localizado y tiene mejor pronóstico. Cuando existen datos clínicos de neoplasia maligna el paciente se encuentra en una etapa localmente avanzada o con enfermedad metastásica. El establecimiento del diagnóstico inicia con la sospecha de una neoplasia, no existe algún signo o síntoma específico de malignidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bickley LS y Szilagyi PG. Guía de Exploración Física e Historia Clínica de Bates. 8 ed. México, DF: McGraw-Hill Interamericana; 2003.
2. Jinich Horacio. Síntomas y Signos Cardinales de las Enfermedades. 2 ed. México, DF.: Ciencia y Cultura Latinoamericana; 1996.
3. Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL y Jameson JL. Oncología. En: Principios de Medicina Interna de Harrison. Tomo I. 16ª. edición. México, DF: McGraw-Hill; 2005, p 487 – 658.
4. Kumar V, Abbas AK y Fausto N. Neoplasia. En: Patología Estructural y Funcional de Robbins y Cotran. 7 ed. Madrid: Elsevier; 2005, p 273 – 346.
5. De Vita V, Hellman S, Rosenberg SE. Cancer Principles and Practice of Oncology. 8 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2008.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

2 LA ETIOLOGÍA Y PATOGENIA DEL CÁNCER

Silvia Jiménez Becerra

Muchas observaciones clínicas, epidemiológicas y experimentales han permitido formular teorías acerca del desarrollo del cáncer: Se estima que 80 a 90% de las neoplasias tienen causas de origen predominantemente ambiental, provenientes del modo de vida, de riesgos ocupacionales o de la contaminación.

TEORÍAS DE LA ETIOPATOGENIA DEL CÁNCER

1. Teoría Viral: Virus que causan cáncer

Los virus cuyo material genético está constituido por ARN y que tienen la capacidad de inducir la síntesis de la enzima transcriptasa reversa, pueden hacer copias de ADN a partir de su ARN e insertarse en el genoma de las células hospederas como lo hace el virus del sarcoma de Rous. A estos virus se les conoce como retrovirus y constituyen una familia a la cual pertenece el virus del sida. Los retrovirus que producen cáncer lo hacen de dos maneras:

A) Unos son portadores de oncogenes que alteran la maquinaria celular provocando una proliferación incontrolada de las células hospederas. Se conocen cerca de 20 oncogenes virales asociados con formas particulares de cáncer y cada una tiene un protooncogén correspondiente en las células a las que infectan.

B) Otros retrovirus no portan oncogenes, pero al integrarse al cromosoma de la célula receptora alteran la estructura o función de los genes aledaños al lugar de su inserción. Los genes afectados son considerados como protooncogenes potenciales cuya expresión puede alterarse, lo que trae consigo la transformación de las células.

Los retrovirus se han vinculado con la leucemia de células T en adultos. Aunque también existen evidencias de que virus cuyo material genético es ADN pueden asociarse con otros padecimientos malignos en el humano, como sucede con el virus de la hepatitis B o con los papilomavirus relacionados con el cáncer de pene en el hombre y el de cuello uterino en la mujer, así como el llamado virus de Epstein-Barr, vinculado con los linfomas de Burkitt y con el cáncer nasofaríngeo.

2. Teoría del Oncogén

Se postuló inicialmente que había un gen en el organismo que se podía activar por rayos X o por algún virus o agente cancerígeno y que podía ser responsable del cáncer. Más adelante, se descubrió que hay formas mutadas de genes que pueden inducir el cambio de células normales en cancerosas. Hoy, por ejemplo, se asocia al oncogen "myc" con cáncer de pulmón, leucemias y linfomas.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Tabla 2-1.Oncogenes conocidos y Neoplasias Asociadas

Oncogen	Neoplasia asociada
EGFR	Carcinoma espinocelular
H-RAS	Cáncer de colon, pulmón y páncreas
K-RAS	Leucemia mieloide aguda, cáncer de tiroides, melanoma
L-MYC	Cáncer de pulmón
NEU	Neuroblastoma, cáncer de mama
N-MYC	Neuroblastoma
RET	Cáncer de tiroides
SRC	Cáncer de colon
v-fos	Osteosarcoma
v-jun	Sarcoma

Ciertas sustancias, administradas en una dosis alta, eran capaces de provocar tumores malignos por sí solas, por lo que se les denominó carcinógenos completos. Por el contrario, se observó que una dosis baja de dichas sustancias sólo producía cáncer si se acompañaba de la aplicación repetida de otra sustancia capaz de promover la división celular (agente promotor). En un principio tal hallazgo hizo pensar que el cáncer pasaba por una primera etapa de "iniciación" (inducida por un agente iniciador), seguida por una segunda etapa de "promoción".

Más tarde se descubrió que si se aplicaba alguna dosis de un agente iniciador y se espaciaba hasta un año la aplicación del promotor, también se producían tumores malignos. Esto llevó a pensar que la célula "guardaba la memoria" del cambio provocado por el iniciador; dicho cambio, entonces, era irreversible y debería corresponder a una mutación, es decir, a una modificación en el material genético de la célula. Se descubrió además que la aplicación de un promotor en ausencia del iniciador o durante un tiempo insuficiente, no era capaz de provocar tumores.

Los estudios sobre los oncogenes han permitido responder preguntas sobre el origen y causas de:

- las mutaciones espontáneas
- la pérdida de la regulación de la expresión de algunos caracteres codificados en el genoma
- la acción de los carcinógenos
- los virus oncogénicos
- la predisposición hereditaria a ciertas enfermedades.

En el hombre se han identificado más de 40 genes cuya función está relacionada directamente con los complejos sistemas de señales que regulan el crecimiento, la proliferación y la división celular. Estos genes reciben el nombre de proto-oncogenes, debido a que bajo ciertas condiciones, pueden funcionar como oncogenes, es decir, como secuencias de ADN que dirigen mecanismos que llevan a la formación de neoplasia, para convertirse en oncogenes, los proto-oncogenes deben ser “activados”, es decir, son modificados por 1.- sustancias químicas, 2.- radiaciones o bien por 3.- algún virus

3. Teoría de los genes supresores

Éstos son genes encargados de frenar el proceso de descontrol, si fallan, pueden dejar que el cáncer progrese. Como lo es el llamado RB1, asociado a casos de retinoblastoma.

4. Teoría génica

Se produce una cascada de eventos, que combinan mutaciones de ciertos genes y ausencia o inactivaciones de los genes supresores de tumores. Esa combinación trágica puede ser disparada por el consumo de tabaco, las dietas con grasas en exceso y la radiación ultravioleta, entre otros factores. Por ejemplo en el estudio de las células del cáncer del cuello uterino, que está asociado con la infección por virus oncogénicos (virus del papiloma) la supresión del comportamiento tumoral por la fusión con células normales habla en favor de que en las células humanas existen mecanismos de defensa ancestrales que las protegen de los efectos adversos de los virus que producen cáncer. Es posible que la mutación o

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

inactivación de los genes supresores sea lo que tiene como consecuencia el que los oncogenes virales queden libres de manifestarse. La observación de la existencia de un mayor riesgo de desarrollar el cáncer de útero en las mujeres fumadoras hace creer que los agentes mutagénicos presentes en el tabaco pudieran ser los responsables de la inactivación de los genes supresores.

5. Teoría inflamatoria

En ésta teoría tiene un papel protagónico el sistema inmune. Puede generar una respuesta en forma de inflamación, que puede favorecer o impedir el crecimiento de un tumor. Por ejemplo la infección por la bacteria Helicobacter pylori puede producir inflamación crónica del estómago y desencadenar cáncer.

CÁNCER HEREDITARIO

Es preciso hacer notar que en los países en los que el cáncer ocupa uno de los primeros lugares como causa de enfermedad y muerte no es raro ver aparecer en una misma familia más de un caso de este padecimiento. Varias características permiten distinguir los casos de transmisión hereditaria, entre las cuales se encuentran las siguientes:

- Edad temprana de aparición.
- Varios familiares afectados por el mismo tipo de cáncer.
- Un número mayor de casos que en la mayoría de las familias.
- Forma de transmisión hereditaria de tipo mendeliano.
- Aparición de múltiples tumores en el mismo individuo.
- Asociación entre casos de cáncer, padecimientos hereditarios, malformaciones al nacimiento y abortos en la misma familia.

A la fecha, se han identificado alrededor de 50 tipos de cáncer hereditario como los que aparecen listados a continuación y se sospecha que existen muchos más

Ejemplos de cáncer hereditarios	
Carcinoma nevoide de células basales	Tumor de Wilms
Poliposis y carcinoma de colon	Retinoblastoma
Adenomatosis endocrina múltiple	Tricoepitelioma
Feocromocitoma y cáncer medular de tiroides	Quemodectomas
Tilosis con cáncer esofágico	Neurofibromatosis

Se ha observado en el caso del cáncer de mama, que puede existir un riesgo en ciertas familias, a que más de un miembro de sexo femenino de la familia desarrolle la enfermedad. Por ello, y como una medida para detectar oportunamente el inicio de un tumor, se recomienda que mujeres cuyas madres, tías, abuelas maternas o hermanas hayan tenido cáncer de mama vigilen continuamente sus senos para detectar nódulos precursores.

AGENTES CARCINÓGENOS

Se entiende por sustancia carcinógena o cancerígena cualquier agente físico, químico o biológico que es capaz de originar un cáncer en el organismo.

Asimismo se entiende por sustancia mutágena aquella sustancia que puede producir alteraciones en el material genético de las células y como agente teratógeno aquella sustancia que puede producir alteraciones en el feto durante su desarrollo. Hay tres tipos de carcinógenos:

Substancias químicas

Los carcinógenos químicos actúan en fases: la primera es de “iniciación”, y después la “promoción”. La promoción y la progresión corres-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

ponden a las fases de hiperplasia, displasia y carcinoma in situ. La iniciación es una alteración bioquímica que no manifiesta morfología reconocible.

La mayoría de los agentes químicos requiere de activación metabólica antes de reaccionar con componente celulares. También depende de otros factores como especie, raza, sexo, edad, dieta, estado hormonal, presencia o ausencia de enzimas que los metabolicen.

Además de la acción directa y de la activación metabólica, algunos carcinógenos químicos actúan específicamente en un órgano, porque allí se concentran más o porque son convertidos en principio activo. Otros no son específicos de órgano e inducen tumores según la vía de exposición máxima. La mayoría producen primero necrosis seguida de regeneración. Aplicaciones sucesivas producen menos necrosis y más proliferación.

Tabla 2-2. Carcinógenos Humanos

Órgano	Carcinógeno conocido
Pulmón	Arsénico, asbesto, éter, tabaco y gas mostaza
Vejiga	Bencidina, ciclofosfamida, tabaco
Estómago	Cromato de zinc
Piel	Arsénico, benzopireno, rayos de sol
Hígado	Aflatoxinas, cloruro de vinilo y Bebidas alcohólicas
Boca, faringe, laringe, esófago	Bebidas alcohólicas, tabaco y gas mostaza

Radiaciones

Efectos de los rayos ultravioleta en la célula (específicamente en el ADN dímeros de pirimidina): Inhibición de la división celular, Inactivación enzimática, Muerte celular (a dosis suficientes)

EJEMPLOS ESPECÍFICOS DE ETIOPATOGENIA DE ALGUNOS TIPOS DE CÁNCER

Cáncer de Pulmón

Algunas de las casi 200 sustancias (sólidas, líquidas y gaseosas) que son fruto de la combustión incompleta del tabaco, tales como el alquitrán y el benceno, son irritantes e inhiben la acción del gen p53 (que favorecería la apoptosis de la célula mutante). Ambos estimulan la aparición del tumor y se cree que es el benzopireno quien inactiva al gen p53. El fumador pasivo, tienen un riesgo de un 35 % mayor de contraer cáncer de pulmón que los no fumadores.

Cáncer de Ovario

Las causas del cáncer ovárico no se conocen claramente, pero se han encontrado varios factores asociados: edad avanzada, nuliparidad, historia personal de cáncer endometrial, de colon o de seno, y la ovulación incesante. Otros factores descritos incluyen exposición al talco, dieta alta en grasa y el antecedente de uso de drogas inductoras de ovulación.

La paridad, la lactancia, el uso de anticonceptivos orales y el antecedente de ligadura de trompas se consideran como factores protectores

Cáncer Gástrico

Clásicamente los factores ambientales han sido los más estudiados y relacionados a este cáncer. Se han asociado la dieta rica en nitratos, sal, alimentos ahumados y conservados en vinagre, el bajo consumo de alimentos ricos en antioxidantes (frutas y verduras). El uso de la refrigeración de los alimentos ha tenido estrecha relación con la disminución del cáncer gástrico en países desarrollados, probablemente afectando los factores dietéticos antes mencionados en especial el rol atribuido a Helicobacter pylori. También algunas

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

neoplasias hereditarias se asocian a la neoplasia gástrica, como el síndrome de cáncer colorectal hereditario no polipósico, la poliposis adenomatosa familiar y el Peutz Jeghers, entre otros.

Otros Factores predisponentes serían el Esófago de Barrett, la Anemia perniciosa, la Gastritis atrófica y la metaplasia intestinal, la gastrectomía subtotal y adenomas gástricos

Cáncer de Riñón

La etiopatogenia del cáncer de riñón es mal conocida. El factor de riesgo más importante es el hábito de fumar cigarrillos, existiendo una gran cantidad de estudios que han mostrado y caracterizado esta asociación. La utilización de altas dosis de fármacos que contienen fenacetina está relacionada con el cáncer de pelvis renal y con el de células renales, estando en discusión su asociación con la utilización de otros tipos de analgésicos. También se han señalado factores de riesgo ocupacionales, en relación con la exposición a asbesto, con el trabajo en hornos de carbón y con la exposición a radiaciones ionizantes.

Cáncer de Esófago

El carcinoma escamoso de esófago se relaciona con el alcohol y el tabaco. La asociación tabaco-alcohol aumenta considerablemente el riesgo de cáncer, asociación que se da hasta en el 80-90% de algunas series. Las deficiencias nutricionales, sobre todo en vitamina A, C y riboflavinas, el pobre estatus oral, dietas ricas en grasas, vegetales contaminados con alcoholes tóxicos o micotoxinas y aguas contaminadas con nitritos, nitratos y nitrosaminas, son factores de riesgo de cáncer de esófago. Existen también lesiones precancerosas:

a) Esófago de Barrett. En el cáncer de la unión gastroesofágica se implican múltiples factores, incluyendo el reflujo gastroesofágico. Es la metaplasia al sustituir el epitelio escamoso que normalmente tapiza el esófago distal por epitelio metaplásico columnar, b) Esofagitis cáustica, c) Acalasia, d) Divertículos esofágicos. e) Síndrome Plummer-Vinson. (El síndrome caracterizado por la triada: Disfagia por membranas intraesofágicas, anemia ferropénica y glositis) se asocia a cáncer de esófago en el 10% de los casos f) Otros: Queratodermia congénita de palmas o tilosis, y Enfermedad celíaca.

Cáncer de Tiroides

La etiopatogenia del cáncer tiroideo no es muy clara. Las radiaciones ionizantes son el más claro factor patogénico para el desarrollo de cáncer tiroideo. Otros factores a los que también se les ha atribuido una potencial acción patogénica son: factores genéticos, hormonales, dietéticos (deficiencia de yodo, etc.), farmacológicos o tóxicos. No obstante, lo más probable es que no exista un solo factor etiológico sino una combinación de los mismos. Se cree que estos factores actuarían a través de una prolongada estimulación de la TSH (hormona hipofisaria), y también actuarían a través de otros potenciales factores de crecimiento, dando lugar al desarrollo de la neoplasia.

Cáncer de Próstata

Tradicionalmente se ha sugerido la importancia de factores hormonales. Sin embargo, hasta el momento, la capacidad de los niveles séricos de hormonas para correlacionarse con la estimulación androgénica del tejido prostático, no ha sido probada. La etiología y los factores que promueven su progresión hacia el tumor clínicamente manifiesto se desconocen. Existen datos que apoyan la existencia de una tendencia familiar a presentarlo. Diversas observaciones sugieren que condiciones medioambientales, tales como la dieta rica en grasas, pueden jugar un papel importante en la etiopatogenia del tumor. se observa muy nítidamente el efecto de la edad sobre la mortalidad: el cáncer de próstata es raro en hombres menores de 50 años, pero luego su incidencia aumenta con la edad más rápidamente que en cualquier otro cáncer, de manera que el 90% de los cánceres ocurre en mayores de 65 años. Otro factor de riesgo propuesto ha sido la exposición ocupacional al cadmio. Se ha encontrado un mayor riesgo en algunas ocupaciones como

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

trabajadores del caucho y agricultores. Se han identificado dos lesiones premalignas: la hiperplasia adenomatosa atípica y la neoplasia prostática intraepitelial.

Cáncer de Colon

La diferencia en la incidencia entre poblaciones que viven en áreas geográficas cercanas pero con diferentes estilos de vida apoyan de forma contundente el papel de los factores ambientales en el desarrollo del Cáncer de Colon. De todos estos factores estudiados el único claramente implicado es la dieta:

- Dietas ricas en grasas, (no todos los tipos de grasas ejercen igual efecto); las grasas poliinsaturadas de origen animal favorecen su desarrollo en mayor medida que los ácidos grasos procedentes del aceite de oliva monoinsaturado y de los aceites de pescado poliinsaturados.
- Fibra, la prevalencia es menor en países con dietas pobres en grasas y ricas en fibra. El mecanismo protector de la fibra estriba en el aumento del bolo fecal por lo que se acelera así el tránsito y se minimiza de esta forma el tiempo de contacto entre las sustancias carcinogénicas y la mucosa colónica. Además, algunos componentes de la fibra se unen a sustancias tóxicas o carcinogénicas aumentando su excreción fecal.
- Factores genéticos: El cáncer de colon surge como consecuencia de acumulación de diversas alteraciones genéticas (mutaciones de prooncogenes, pérdida de actividad de Genes supresores de tumores y Alteraciones en genes encargados de reparar el ADN. Además, también debemos tener en cuenta este diagnóstico en pacientes jóvenes con factores de riesgo ya sean personales (diagnosticados de enfermedad inflamatoria intestinal [EEI]) o familiares (cáncer de colon familiar o hereditario).

BIBLIOGRAFÍA

1. De Vita V, Lawrence TS, Rosemberg SA. Cancer Principles and Practice of Oncology. 8 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

3 BIOLOGÍA MOLECULAR DEL CÁNCER

J. Alberto Serrano-Olvera

Las células malignas poseen características distintivas: proliferación celular descontrolada, escasa diferenciación, aumentada capacidad para invadir los tejidos adyacentes y sitios ectópicos. Estas características, conocidas por todos los médicos, han sido el foco de la investigación oncológica de los últimos 50 años para determinar el proceso de la oncogénesis; hasta el momento, el trabajo sostenido por múltiples grupos de investigadores ha generado un gran cuerpo de información que permite el mejor entendimiento de los mecanismos involucrados en la transformación maligna de las células.

La transformación maligna es un proceso que requiere múltiples pasos acumulativos donde el genoma de las células cancerosas incipientes adquiere alelos mutantes de proto-oncogenes, genes supresores de tumores y otros que controlan, directa o indirectamente, la proliferación celular.[1] Actualmente, se ha informado que la adquisición de la inmortalidad celular y la capacidad de transformación son dos eventos imprescindibles y que deben funcionar de manera cooperativa para generar un cáncer, dichos eventos son mediados por diversos genes.[2] Para cumplir el objetivo de éste capítulo, describiremos las alteraciones que se presentan en las células – a nivel estructural y funcional – por separado con la intención de facilitar la comprensión ya que diversas alteraciones pueden suceder simultáneamente.

CICLO CELULAR

El ciclo celular integra 4 fases: G1, síntesis (S), G2 y mitosis (M). Cada fase esta bajo el control de proteínas reguladoras, entre ellas: las ciclinas y cinasas. En la fase G1 predomina la familia de las ciclina D (D1, D2, D3) que interactúan con la cinasa dependiente de ciclina (CdK) 4 y 6 a través de fosforilaciones así como con el gen del retinoblastoma (Rb), la proteína p107 y p130; en la fase S primariamente interviene la ciclina E1 y E2 que activan la CdK2, mientras que a lo largo de las fases G1 y S también trabaja la ciclina A y CdK 1 y 2, finalmente durante la fase M interviene la ciclina B y CdK1. Diversos procesos de duplicación suceden durante el ciclo celular: aumento en el tamaño y contenido de proteínas, duplicación del centrosoma, ácido desoxirrubonucleíco (ADN), y cromosomas. El ciclo celular dispone de mecanismos de control que garantizan el proceso correcto al detectar disfunciones y errores en el ADN; dicho control de calidad es realizado por los puntos de comprobación (check-points) distribuidos en las distintas fases del ciclo celular. Las alteraciones funcionales de los puntos de comprobación son esenciales en la oncogénesis.[2,3] El check-point de la fase G1 se encarga de asegurar el tamaño y la duplicación del centrosoma; el de G1/S verifica que la replicación del ADN sea correcta; el de G2 verifica que la replicación del ADN sea completada correc-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

tamente y la fase mitótica verifica que los husos y cromosomas funcionen correctamente para distribuir equitativamente el ADN a las células hijas. Los componentes funcionales del sistema de señalización de los check-points son: sensores, cinasas transductoras proximales, mediadores, cinasas transductoras distales y sus efectores.[4] Los sensores de daño, son moléculas que pueden reconocer el ADN o la cromatina dañada sin requerir de activación mientras que las cinasas transductoras proximales (como ATM y ATR) – si bien funcionan como sensores – requieren de la activación de otros sensores para su adecuado funcionamiento.[5] Varios componentes de los check-points de las fases G2 y M se encuentran alterados en las neoplasias humanas (p53, BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, MDM, Aurora A).

TELOMEROS Y TELOMERASAS

Los telómeros son repeticiones ordenadas de oligonucleótidos que cubren la terminaciones de los cromosomas, las células humanas normales contienen cerca de 10 a 15 Kb teloméricas y, previenen las recombinaciones de material genético; además, ellos actúan como un reloj mitótico que cuenta el número de divisiones a las que someterá una célula. Por otra parte, la telomerasa es una ribonucleoproteína que elonga los telómeros, ésta enzima se expresa durante la fase embrionaria y desaparece con la diferenciación somática celular. Normalmente, con cada división celular se pierde una sección del telómero lo que marca la supervivencia de la célula; sin embargo, en algunos casos la actividad celular persiste (crisis) permitiendo el contacto y la fusión de las terminales cromosómicas lo que facilita el intercambio genético y mutaciones con la consecuente inestabilidad cromosómica. En el 85% de las neoplasias se ha detectado aumento de la actividad de la telomerasa que facilita un escape a la senescencia celular – inmortalidad – [6,7].

ALTERACIONES GENÉTICAS

Mediante la influencia de factores ambientales, químicos, o genéticos pueden producirse lesiones en el ADN, que de no ser reparadas permiten su acumulación, disfunción y transformación celular. Las alteraciones genéticas pueden ser puntuales o no; las primeras se refieren al cambio en la secuencia de nucleótidos en los oncogenes o genes supresores de tumores; mientras que en las alteraciones no puntuales suceden pequeñas inserciones o delecciones, translocaciones o amplificación de nucleótidos.[8] Desde el descubrimiento de la translocación t(9;22)(q34; q11) en leucemia mieloide crónica se han establecido otras muchas translocaciones. Las anormalidades cromosómicas recurrentes, principalmente las translocaciones, son consideradas el cambio primario genético en la oncogénesis así como un importante indicador del fenotipo tumoral y del pronostico clínico.[9] Un gran número de translocaciones han sido asociadas a diversas neoplasias, con ganancia o pérdida de cromosomas, lo que genera inestabilidad genética; el análisis de éstas ha ayudado a identificar y caracterizar distintos proto-oncogenes involucrados en reciprocas translocaciones.

REPARACIÓN DEL DAÑO AL ADN

Como resultado de estímulos internos o externos, el ADN puede sufrir diversas lesiones, entre ellas: excisión de nucleótidos, uniones inapropiadas, daño en los check-points, unión de terminales no homólogas, recombinaciones o alteraciones estructurales cromosómicas; cuando éstas se presentan deben ser reparadas mediante mecanismos específicos.[10] El proceso de reparación ha sido descrito desde hace más de 40 años, requiere del reconocimiento de la lesión, incisión de la cadena dañada, remover los nucleótidos dañados, re-síntesis de la secuencia de nucleótidos y finalmente, unión de los segmentos seccionados;[11] éste proceso depende la función enzimá-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

tica de helicasas, ADN polimerasas y ligasas. Actualmente, la reparación no solo aplica a los nucleótidos o su secuencia si no al genoma (reparación global del genoma –GGR– así como a la transcripción acoplada (TCR), ambas son subvías que dependen de otras enzimas para cumplir con su función.

REMODELADORES DE CROMATINA

El término epigenética se usa desde 1939 para referirse a los cambios genéticos hereditarios que no se acompañan de alteraciones estructurales del ADN. El marcador epigenético mejor conocido es la metilación del ADN la cual puede inactivar genes supresores de tumores o genes micro RNA. La metilación es parte de los procesos normales celulares y depende del funcionamiento de las DNA metilasas y de las histonas. La hipometilación del ADN puede inducir inestabilidad cromosómica, reactivar transposones y generar pérdida de la impresión genómica. Sin embargo, la hipermetilación de zonas llamadas CpG en los genes supresores de tumores parece ser un evento mayor en el desarrollo del cáncer afectando genes involucrados en el ciclo celular, reparación del ADN, metabolismo de carcinógenos, interacción célula – célula, apoptosis, angiogénesis, para lo cual se han mapeado 100 a 400 zonas hipermetiladas, con un patrón distinto dependiente del tipo de tumor. Por otra parte, el estado de las histonas – metilación o acetilación – tiene efectos directos en los procesos nucleares, reparación y replicación del ADN y la organización de los cromosomas.[12]

ONCOGENES Y CÁNCER

El cáncer es causado por alteraciones en oncogenes, genes supresores de tumores y genes de micro RNA,[13] de las cuales se requiere la acumulación de varias alteraciones para generar la neoplasia. Los tumores contienen clonas citogenéticamente diferentes lo que les confiere características especiales y mecanismos de resistencia a los tratamientos. La mayoría de las alteraciones son de tipo somático y pocas de tipo puntual. Los oncogenes son genes celulares o virales, insertados, su expresión pueden favorecer el desarrollo de una neoplasia; los proto-oncogenes son genes normales los cuales pueden convertirse en oncogenes a través de mutaciones o amplificaciones y los supresores tumorales son genes que estando inactivados aumentan la probabilidad de desarrollar el cáncer.[14] Los oncogenes codifican proteínas que controlan la proliferación celular, apoptosis o ambas, pueden ser activados por alteraciones estructurales resultantes de la mutación o fusión de genes o por amplificación. Algunos de los oncogenes dominantes mejor descritos son: MYC, RAS, HER2, BRAF, EGFR, MET, ABL, PDGFR, KIT, ALK, AURORA A, VEGF, FGFR-3. A pesar de las múltiples alteraciones oncogénicas encontradas en las neoplasias, actualmente se ha postulado el concepto de adicción a oncogenes, lo que implica que una vía de señalización oncogénica es la predominante en una neoplasia en particular.[15,16]

VÍAS DE TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES INTRACELULARES

Los sistemas de señales de transducción regulan la diferenciación, división y muerte celular.[17,18] Existen múltiples vías de señalización intracelular, los componentes básicos de estos sistemas son: el o los ligandos (factores de crecimiento), receptores y proteínas acopladoras. Los ligandos son las moléculas que inician la cascada de señales, pueden ser proteínas, aminoácidos, nucleótidos, lípidos o gases. En cuanto a los receptores, son sistemas de proteínas pertenecientes a distintas familias, que se unen con sus respectivos ligandos; la mayoría de los receptores integran un dominio extracelular, transmembrana e intracelular. Las familias más comunes son: tirosina, serina/treonina, Frizzled, NOTCH, proteínas G. La mayoría de éstos sistemas utilizan la fosforilación para conseguir la activación y transmisión de se-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

ñales para posteriormente reclutar distintas proteínas adaptadoras (Shc, IRS, Gab, Dok, FRS2, Vav, etc.).[19-23]

ANGIOGÉNESIS TUMORAL

En 1971, Folkman [24,25] informó que tumores de un tamaño pequeño, –4mm, no podían sobrevivir sin la formación de nuevos vasos sanguíneos – neoangiogénesis y que ésta función dependía de la producción de un factor tumoral angiogénico (TAF). Actualmente, se conoce más acerca de la familia de factores de crecimiento vascular endotelial y sus receptores. Este grupo de factores está integrado por la familia (VEGF- A,B.C, D) y la del factor de crecimiento placentario; el principal factor involucrado en la angiogénesis es el VEGF-A que induce sus efectos al unirse con el receptor 2 (VGEFR-2). La producción del VEGF puede ser realizada por las células tumorales (autócrino), como consecuencia de otros estímulos –hipoxia, hormonas, pH bajo, citocinas inflamatorias, factores de crecimiento, etc. – o bien, puede ser producido dentro de las propias células malignas (intracrino).[26] Recientemente se le ha dado relevancia a sistemas alternos para la angiogénesis, como las neurofilinas, semaforina 3-A y la vía de señal las proteínas NOTCH.[27] La unión de VEGF-A con el receptor 2 activa la vía Raf-MEK-MAPK a través de la PLC-gamma lo que aumenta la proliferación celular, en tanto que la activación de la vía PI3K-Akt aumenta la supervivencia celular; además, la propia activación del VEGF y su receptor aumenta la motilidad celular así como la permeabilidad vascular lo que confiere capacidad metastásica.[26,28]

APOPTOSIS

Este término se emplea, desde 1972, para describir el proceso de muerte celular programada lo que involucra la eliminación de células genéticamente determinadas; ésta ocurre durante el desarrollo, el envejecimiento y como un mecanismo homeostático para mantener las poblaciones celulares titulares; también, puede ocurrir como mecanismo de defensa ante reacciones inmunes o por la exposición a enfermedades o agentes nocivos. La apoptosis se caracteriza por contracción celular (tamaño pequeño, citoplasma denso y organelos fusionados), picnosis (condensación de la cromatina) y por la ausencia de signos de inflamación. Actualmente, se han descrito 3 vías que conducen a la apoptosis: la intrínseca (mitocondrial), extrínseca (muerte de receptores) y la vía perforina/granzíma A. La vía extrínseca depende la interacción entre receptores membranales y ligandos específicos que estimulan el proceso de muerte celular; los ligandos mejor estudiados son FasL, FNT-α, Apo3L, Apo2L. La vía intrínseca depende de estímulos intracelulares –no mediados por receptores– que causan cambios en la permeabilidad de la membrana mitocondrial, pérdida del potencial de membrana y liberación de proteínas pro-apoptóticas, entre ellas: Smac/DIABLO y la proteasa serina HtrA2/Omi, las cuales activan la vía de las caspasas mitocondrio-dependientes; otros efectos directos sobre las mitocondrias son determinados por la participación de los miembros de la familia Bcl-2 la cual es gobernada por los efectos de la proteina p53, varios miembros de ésta familia tienen efectos pro-apoptoticos, entre ellos: Bcl-10, Bax, Bak, Bid, Bad, Bim, Bik y Blk. La vía de la perforina/granzíma implica la participación de los linfocitos T citotóxicos, que generalmente causan la muerte celular a través de FasL, pero también a través de moléculas de perforina que son secretadas al interior de la célula por vía transmembranal, generando 2 tipos de gránulos: granzima A y B. La granzima B puede activar directamente a la procaspasa 9 y la caspasa 3, pero también interactúa con la vía apoptótica mitocondrial, la granzima A estimula a la Danza NM23-H1 la cual genera degradación de ADN.[29]

GENES MICRO-ARN

Recientemente, los gene micro-ARN han sido descritos, los cuales no codifican proteínas; los

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

productos de éstos genes consisten de una sola cadena de ARN con 21 a 23 nucleótidos y su función es la de regular la expresión génica. El mapeo de múltiples genes micro ARN ha mostrado que muchas ocurren en las regiones cromosómicas sometidas a reordenamientos delecciones o amplificaciones en las células cancerosas. Los genes micro-ARN pueden funcionar como oncogenes o supresores de tumores y se le ha relacionado con distintas neoplasias.[13,30]

INVASIÓN Y METÁSTASIS

La presencia de metástasis tiene implicaciones en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento del cáncer. La metástasis es la diseminación de las células malignas a órganos vitales y sitios distantes a partir de un tumor primario. Las capacidades adquiridas por la célula tumoral permiten la diseminación de la enfermedad, la serie de pasos que llevan a la célula maligna a invadir tejidos adyacentes y ectópicos se conoce como cascada metastásica la cual comprende: la transformación celular, angiogénesis, motilidad e invasión tisular, embolismo y circulación, secuestro en lechos capilares, adherencia, extravasación, respuesta al microambiente y proliferación. El proceso de metástasis es influenciado por factores de crecimiento y de motilidad, alteraciones de E-caderinas (molécula de adhesión célula-célula), cateninas, integrinas así como liberación de enzimas degradativas.[31]

Recientemente, se ha propuesto que la mayoría de las alteraciones identificadas en las células tumorales pueden ser generalizadas en unos cuantos rubros, de tal forma que ayudan a entender mejor la génesis del cáncer. Los rubros comprenden la inestabilidad genética, autosuficiencia en la señales de crecimiento, insensibilidad a las señales anticrecimiento, evasión de la apoptosis, angiogénesis sostenida, ilimitada capacidad replicativa, invasividad y metastagenicidad.[1,32]

La investigación y el conocimiento generado de los mecanismos que inducen la transformación y progresión neoplásica permiten establecer estrategias de prevención, detección de grupos vulnerables, identificar factores de pronóstico y predicción terapéutica, así como generar nuevos blancos de tratamiento y fármacos antineoplásicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hahn WC. Weinberg RA. Rules for making human tumor cells. N Engl J Med 2002; 347: 1593-1603.
2. Delaval B, Birnbaum D. A cycle cell hypothesis of cooperative oncogenesis (a review). Int J Oncol 2007; 30: 1051-58.
3. Tse AN, Carvajal R, Schwartz GK. Targeting checkpoint kinase 1 in cancer therapeutics. Clin Cancer Res 2007; 13: 1955-60.
4. Musgrove EA. Cyclins: role in the mitogenic signaling and oncogenic transformation. Growth Factors 2006; 24: 13-19.
5. Vlahopolus SA, Logotheti S, Mikas D, et al. The role of ATF-2 in oncogenesis. Bioessays 2008; 30: 314-27.
6. Bailey SM, Murnane JP. Telomeres, chromosome inestability and cancer. Nucleic Ac Res 2006; 34: 2408-14.
7. Cuninngham AP, Love WK, Zhang RW, et al. Telomerase inhibition in cancer therapeutics: Molecular based-approaches. Curr Med Chem 2006; 13: 2875-88.
8. Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. Genetic instabilities in human cancers. Nature 1998; 396 : 643-49.
9. Taki T, Taniwaki M. Chromosomal translocations in cancer and their relevance for therapy. Curr Opin Oncol 2006; 18: 62-8.
10. O´Niel N, Rose A,. DNA repair. (January 13, 2006), Wormbook ed. The C. elegans research community, Wormbook, doi/10.1895/wormbook. 1.54.1. Disponible en: http://www.wormbook.org
11. Hanawalt PC. Subpathways of nucleotide excision repair and their regulation. Oncogene 2002; 21: 8949-56.
12. Esteller M. Epigenetics in cancer. N Engl J Med 2008; 358; 1148-59.
13. Croce CM. Oncogenes and cancer. N Engl J Med 2008; 358: 502-11.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

14. Kopnin BP. Target of oncogenes and tumor suppressors: key for understanding basic mechanisms of carcinogenesis. Biochesmistry (Moscow) 2000; 65: 2-27.
15. Sharma SV, Settleman J. Oncogene adiction: setting the stage for moleculary targeted cancer therapy. Gene Dev 2007; 21: 3214-31.
16. Hernández M, Ríos MA. Oncogenes y cáncer. Rev Cubana Oncol 1999; 15: 131-9.
17. Haglund K, Rusten TE, Stenmark H. Aberrant receptor signaling and trafficking as mechanisms in oncogenesis. Crit Rev Oncog 2007; 13: 39-74.
18. Pawson T. Regulation and targets of receptor tyrosine kinases. Eur J Cancer 2002; 38 (suppl 5): S3-S10.
19. Ihle JN. Señalización intracelular. En: Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKeena WG. Oncología Clínica. 3 ed. Madrid, España: Elseiver-Churchill Livingstone; 2005. p 19-45.
20. Cantley L, Carpenter CL. Cell Signaling. En : De Vita VT-Jr, Lawrence TS, Rosemberg SA. Cancer: principles & practice of oncology. 8 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2008, p 67-77.
21. Adjei AA, Hidalgo M. Intracellular signal transduction pathway proteins as target for cancer therapy. J Clin Oncol 2005; 23: 5386-403.
22. Roberts PJ, Der CJ. Targeting the Raf-MeK-ERK-mitogen- activated protein kinase cascade for the treatment of cancer. Oncogene 2007; 26: 3291-310.
23. Wang E, Lenferink A, O´Connor-McCourt M. Cancer systems biology: exploring cancer associated genes on cellular networks. Cell Mol Life Sci 2007; 64: 1752-62.
24. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. N Engl J Med 1971; 285: 11826.
25. Folkman J, Merler E, Abertnathy C, Williams G. Isolation of a tumor factor responsible for angiogenesis. J Exp Med 1971; 133: 275-88.
26. Kerbel RS. Tumor angiogenesis. N Engl J Med 2008; 358: 2039-49.
27. Bolós V, Grego-Besa J, De la Pompa JL. Notch signaling in development and cancer. Endocr Rev 2007; 28: 339-63.
28. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in the tumor growth and angiogenesis. J Clin Oncol 2005; 23: 1011-27.
29. Elmore S. Apoptosis: A review of programmed cell death. Toxicol Pathol 2007; 35: 495-516.
30. Calin GA, Sevignanin C, Dimitru CD, et al. Human micro-RNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancer. Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101: 2999-3004
31.Weinberg RA. Mecahanisms of malignant progression. Carcinogenesis 2008; 29: 1092-95.
32.Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell 2000; 100: 57-70.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

4 BIOLOGÍA DEL CRECIMIENTO TUMORAL

Mario Escobar Gómez

El cáncer se define como un trastorno donde los mecanismos de proliferación y muerte celular se encuentran alterados, el cáncer puede ser de origen genético en algunos tipos, la progresión de tejido normal a cáncer invasivo toma de 5 a 20 años, y esto está influenciado por factores hereditarios, así como cambios genéticos.

Los cambios genéticos inducen crecimiento persistente de la célula tumoral, supresión de la apoptosis (muerte celular programada) confiriendo a la célula larga vida o inmortalidad, alteración de la transcripción del DNA. Los tumores malignos son causados por múltiples disturbios genéticos en células somáticas, estos disturbios pueden ser identificados en la actualidad por técnicas de amplificación, como Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR).

El cáncer se desarrolla cuando una célula, en cualquier parte del cuerpo crece fuera de control.

Los oncogenes codifican las proteínas denominadas oncoproteínas, que semejan los productos normales de los protooncogenes con la excepción de que las oncoproteínas están desprovistas de los elementos reguladores.

PROLIFERACIÓN CELULAR NORMAL

Los mecanismos que regulan el crecimiento celular dependen tanto de los mecanismos de inmunidad celular, de expresión de factores de crecimiento, de genes supresores (p.ej.; Rb, p53) los cuales deben tener las condiciones ideales para la diferenciación, crecimiento y proliferación celular.

La proliferación celular consta de varios pasos:

1. Fijación de un factor de crecimiento a su receptor específico sobre su membrana celular.
2. Activación transitoria y limitada del receptor del factor de crecimiento, el cual activa varias proteínas transductoras de señales sobre la hoja interna de la membrana plasmática.
3. Transmisión de las señales de transducción a través del citosol hasta el núcleo, vía mensajeros secundarios.
4. Inducción y activación de los factores reguladores nucleares que inician la transcripción del DNA y finalmente de la división celular.

MECANISMOS DE TRANSFORMACIÓN MALIGNA

Cuando existe algún estímulo anómalo hacia la célula (DNA) ya sea por radiación ionizante (rayos X, gamma), radiación no ionizante (UV), agentes químicos exógenos (agentes alquilantes, bleomicina), agentes químicos endógenos (radicales libres de oxígeno) estos procesos producen activación de los oncogenes lo que produce cambios en la estructura del gen, que da por resultado la síntesis de un producto anormal del gen (onco-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

proteína), cambios en la regulación de la expresión del gen, que da por resultado aumento o producción inapropiada de proteína estructuralmente anormales promotoras del crecimiento.

El proceso de la carcinogénesis se divide en varias etapas:

1) La transformación neoplásica de una célula, en la que existe un cambio permanente y heredable que altera el DNA.

2) Expansión clonal de la célula transformada.

3) Invasión local, la célula tumoral perpetúa su crecimiento y proliferación, invaden tejidos adyacentes.

4) Diseminación a distancia, la célula tumoral tiene la capacidad de desarrollar sus propios vasos sanguíneos fenómeno llamado angiogénesis, que le confiere la capacidad de invadir otros tejidos, lo que se conoce como metástasis.

La mayoría de los cánceres son de origen esporádico (de novo), pero entre el 5 y 10 % presentan un claro componente hereditario.

Los cánceres hereditarios suelen implicar la predisposición al desarrollo de tumores concretos, la susceptibilidad se manifiesta en distintos individuos de un grupo familiar a través de las generaciones según un patrón compatible con una segregación mendeliana. En los individuos predispuestos es frecuente la presencia de tumores de localización multifocal, el desarrollo bilateral de la enfermedad y la asociación de múltiples neoplasias. La existencia de un cáncer hereditario se demuestra objetivamente identificando la mutación en un gen concreto en la línea germinal.

Los genes involucrados en el desarrollo del cáncer se dividen en 3 grupos principales:

1. Protooncogenes

Son oncogenes mutados, es raro encontrar mutaciones en protooncogenes en casos de cáncer de tipo familiar. Por ejemplo.

Oncogén asociado	Tipo de tumor
h-ras, k-ras	Vejiga
erbB1, sis	Cerebro
erbB2, h-ras, myc	Mama
myc	Cervical
h-ras, k-ras, myb, myc	colorectal
erbB1, hst, myb, myc, n-ras, yes	Gástrico

2. Genes supresores de tumores

Se conocen también como: antioncogenes, oncogenes recesivos, genes de susceptibilidad a cáncer y genes supresores de tumores.

Inhiben la proliferación de células cancerosas. En la actualidad se conocen más de 30 genes supresores de tumores

3. Genes encargados de mantener la estabilidad genómica

El gen p53 está mutado en cerca del 50% de los tumores humanos, sin embargo esto parece no ser un evento inicial sino que aparece en las fases tardías del desarrollo del tumor, es un gen supresor que se codifica en el cromosoma 17q, una de sus funciones importantes es la detectar alguna anomalía en la célula en crecimiento y en caso de alguna alteración en su estructura producirle la muerte celular programada (apoptosis), en muchas neoplasias está sobreexpresado este gen (mutado) lo que nos indica que no está cumpliendo la función para lo que está programado.

El cáncer no tiene una causa única, se han relacionado a lo largo de varios años muchos factores tales como:

a) El estilo de vida, la alta ingesta de grasas (cáncer de mama), alimentos ahumados (cáncer gástrico), pobre ingesta de fibras (cáncer de colon).

Tabaquismo (Cáncer de pulmón, vejiga, esófago, páncreas).

Es bien conocido que el humo del cigarro contiene aproximadamente 3800 componentes tóxicos, entre los que incluyen radicales libres; mutaciones en el DNA de pacientes fumadores que han desarrollado cáncer en orofaringe y pulmón se han encontrado, así mismo se ha mos-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

trado la inhibición de las enzimas mitocondriales por daño oxidativo lo que provoca disfunción de los macrófagos alveolares, inhibición de enzimas activadoras de plaquetas y por lo tanto también los mecanismo de inmunidad celular se encuentran alterados, dando como resultado la proliferación de células neoplásicas.

b) Infecciosos, Helicobacter Pylori (Cáncer gástrico), Virus del Papiloma Humano (Cáncer cervicouterino), virus Epstein Barr (cáncer del área de cabeza y cuello), infecciones por VIH que incrementa el riesgo de desarrollar Linfomas, Sarcoma de Kaposi, Cáncer cervicouterino.

Infecciones virales como el Virus del papiloma humano (VPH), en el que las proteínas virales E6 y E7 tienen la capacidad de unirse a ciertas proteínas y alterar los efectos reguladores de los genes supresores como Rb y p53, lo cual propicia la transformación maligna del tejido infectado (cérvix, orofaríngе).

Infecciones por Helicobacter Pylori incrementa la presentación de Adenocarcinoma gástrico, así como de Linfomas gástricos.

c) Exposición a agentes físicos, radiaciones (Sarcomas de partes blandas, Leucemias).

En aquellos pacientes que han sido sometidos a tratamiento radioterápicos en alguna parte del cuerpo existe el riesgo de desarrollar una segunda neoplasia secundaria a dicho tratamiento tal es el caso de pacientes que fueron radiados

GENES INVOLUCRADOS EN LA SUSCEPTIBILIDAD EN CÁNCER

Desorden	Gen
Retinoblastoma Familiar	Rb
Síndrome De Li- Fraumeni	p53
Cáncer familiar de mama-ovario	BRCA1
Cáncer familiar de mama	BRCA 2
Enfermedad de Cowden	PTEN
Poliposis adenomatosa familiar	APC
Cáncer hereditario de colon no polipósico	MSH2, MLH1, PMS1, PMS2
Síndrome de Von Hippel-Lindau	VHL
Carcinoma Familiar de células renales papilares	MET
Carcinoma de células nevoides basales	PTCH
Melanoma familiar	p16
Neoplasia Endocrina Múltiple 1 (MEN)	MEN1
Neoplasia Endocrina Múltiple 2	RET
Neurofibromatosis	NF1 y NF2
Ataxia-telangiectasia	ATM
Tumor de Wilms	WT-1
Pulmón	FHIT
Melanoma-Páncreas	MTS 1
Esófago, Vejiga, colorrectal	DCC
Páncreas, estómago, mama, endometrio, Próstata.	

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

en el área de cabeza y cuello se incrementa el riesgo de presentación de cáncer de tiroides.

d) Agentes químicos, como algunos agentes quimioterápicos como Etóposido relacionado con Leucemias, Ciclofosfamida con cáncer de vejiga.

Los agentes alquilantes incrementan el riesgo de desarrollar segundas neoplasias tales como cáncer de vejiga en aquellos pacientes que han recibido con ciclofosfamida, y la asociación de leucemias mieloides agudas con etóposido, así como las antraciclinas (adriamicina, epirrubicina).

CONCLUSIONES

Los diferentes mecanismos que se conocen para la transformación maligna de una célula implica conocimiento de la forma más simple como es el ciclo celular, hasta las diferentes vías muy especializadas para la alteración de crecimiento, proliferación y muerte, con la ayuda de la tecnología actual es posible conocer cual de los mecanismos celulares y moleculares se encuentra alterados, lo que nos estimula a pensar que quizá en años posteriores podrá ser posible prevenir el desarrollo de cánceres en pacientes de alto riesgo, así mismo el conocimiento de estas alteraciones nos ayuda a tratar de diferentes maneras estas enfermedades en la que sabemos que los factores etiológicos son variados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fidler, I.J. The pathogenesis of cancer metastasis: the ''seed and soil'' hypothesis revisited. Nat Rev Cancer 2003; (3), 453–58.
2. Bernards, R. *et al*.Metastasis genes: a progression puzzle. Nature 2002;418 : 823.
3. Wood,L.D. et al.The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers. Science 2007; 318: 1108–13.
4. Van de Vijver,M. *et al*. (2002) A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. N Engl J Med 2002; 347: 1999–2009.
5. De Vita V, Hellman S, Rosenberg Se. Cancer Principles and Practice of Oncology. 8 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2008.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

5 EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER EN MÉXICO

Juan Fernando Aragón Sánchez

A pesar de los grandes avances científicos que en los últimos años se han desarrollado en contra del cáncer, este sigue siendo un grave problema de salud, ya que anualmente fallecen seis millones de personas en el mundo. Es por ello imperante el desarrollo de estrategias en fines de la prevención, de la identificación de los factores de riesgo y de la debida clasificación de los grupos susceptibles a padecer este padecimiento, de no implementarse estas estrategias, para el año 2025 se presentaran 15.5 millones de casos nuevos, situación impensable que tendría grandes repercusiones a nivel mundial.[1]

Cayendo en la situación nacional, el registro mas fidedigno y actual que hay acerca de la situación del cáncer en nuestro país en cuanto a los fallecimientos que ocasiona, es la recopilación llevada a cabo por el instituto nacional de estadística, geografía e informática (INEGI)[2] del año 2006, es importante remarcar que el llevar un control más estricto a nivel nacional de la incidencia, morbilidad y mortalidad del cáncer en nuestro país, ayudara a tener una verdadera imagen del impacto social y económico que tiene el cáncer en nuestra población y por ende tomar las debidas medidas para corregirlo; sin embargo este será un trabajo arduo en el cual, las instituciones de salud y las sociedades medicas correspondientes tendrán a su cargo que llevar a flote.

En el año 2007 hubo 514 420 defunciones en nuestro país en donde los tumores malignos fueron los responsables de 68 815 muertes (13.4% del total de muertes fallecidas), por lo que le coloco como la tercera causa más importante en cuanto a defunciones, por debajo de los decesos por las enfermedades del sistema circulatorio y las enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas.

En los varones los tumores malignos son la cuarta causa de muerte con 33 509 defunciones que significan 11.8% de los fallecimientos en los hombres; en las mujeres se ubica en el tercer lugar de las principales causas de muerte con 35 503 defunciones, (15.4% de las defunciones femeninas).

En el sexo masculino, 15.7% de las muertes por cáncer son debidas al cáncer de próstata, el 14.4% al cáncer pulmonar y el 9% al cáncer gástrico, por lo que las convierte en las tres principales causas de tumores malignos en este sexo.

En las mujeres, 13.8% de las defunciones por cáncer maligno corresponden al cáncer de mama y el 12.1% corresponden al cáncer cervico uterino y 7 % de las muertes fueron a causa del carcinoma de vías biliares intrahepticas y de hígado. Al igual que en los hombres, estas causas son similares a las de 2006, aunque el porcentaje de muertes que se les atribuyen ha disminuido.

Para los menores de un año los tumores malignos ocasionaron 73 defunciones, tomando relevancia en el grupo de 1 a 4 años en donde los

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

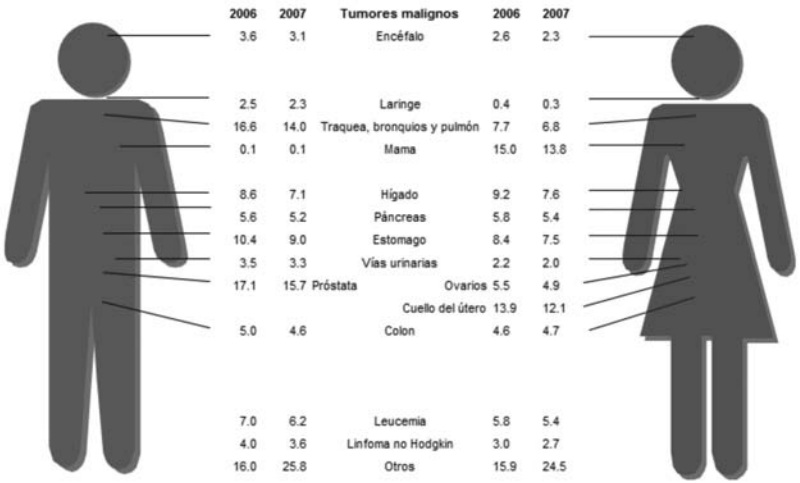


Fig. 5-1.Distribución porcentual de las principales causas de defunción por tumores malignos según sexo, 2007. A. Tomado de INEGI ESTADISTICAS VITALES. Defunciones. 2007. Base de datos.

tumores malignos son la cuarta causa de muerte correspondiendo al 7.7% del total de las defunciones, siendo la leucemia la neoplasia que más se presento con un 48% de todas las neoplasias malignas.

Para la población de 5 a 14 años los tumores malignos son la segunda causa de mortalidad con 16.3% de los decesos; siendo también la leucemia la principal neoplasia.

En el grupo de los 15 a los 24 años hay pequeñas variaciones en cuanto a su presentación ya que en los varones es la cuarta causa de muerte y en las mujeres la segunda, sin embargo en ambos sexos, la principal neoplasia en este grupo de edad sigue siendo la leucemia.

La tercera causa de muerte en el grupo de 25 a 34 años corresponde a los tumores malignos, siendo la leucemia y el cáncer de testículo los más importantes en varones; sin embargo, en las mujeres de este grupo de edad, los tumores malignos ocupan el primer lugar, correspondiendo a un 17.2% de los fallecimientos al cáncer de mama y en un 32.6% al cáncer de cuello uterino.

Entre las personas de 35 a 44 años, en los varones, las principales neoplasias son las leucemias, el cáncer gástrico y el cáncer de pulmón. En las mujeres, el cáncer de mama y el cáncer de cuello uterino ocasionan hasta el 46.7% de las muertes por cáncer en este grupo de edad.

Para la población de entre los 45 a 64 años, los tumores malignos corresponden a la segunda causa de muerte después de las enfermedades crónico degenerativas, correspondiendo a un 17.5% de todas las muertes de la población, teniendo mayor impacto en el sexo femenino ya que en este grupo de edad una de cada cuatro fallece por algún tipo de cáncer.

Para la población mayor de 65 años, 13.1% de las muertes son debidas a las neoplasias malignas, en los varones 22.3 de cada 100 fallecimientos son ocasionados por cáncer de próstata y 16.9% por cáncer de pulmón; en las mujeres, el cáncer de hígado, vías biliares intrahepaticas, cáncer en cuello y el cáncer gástrico registraron en conjunto tres de cada diez muertes en mujeres por cáncer.

Cabe mencionar que la distribución del cáncer en nuestro país suele tener alguna tendencia según la situación geográfica, por ejemplo el cáncer de mama se distribuye en mayor proporción

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

en los estados del norte del país (Nuevo León, Tamaulipas, Chihuahua, Jalisco etc.), esto quizá debido al estilo de vida, muchas de las veces influenciado por el país vecino del norte y a la industrialización encontrada en estos estados, no así el cáncer cervico uterino, el cual mantiene cualidades opuestas al cáncer de mama; el cáncer cervico uterino al ser un tumor de un estrato socioecomico bajo, tendiente a poblaciones desnutridas, con bajo nivel socio cultural y presas de ciertas costumbres sexuales, hacen que los estados del sur (Chiapas, Veracruz, Tabasco, etc.) tengan una incidencia más alta de cáncer cervico uterino.

Tabla 5-1.Total de pláticas informativas por entidad federativa a cerca de los tumores malignos.

Entidad Federativa	Platicas		Asistentes	
	Total	Porcentaje	Total	Porcentaje
Nacional	26 424	100.0	455 563	100.0
Aguascalientes	487	1.8	10 240	2.2
Baja California	295	1.1	4 794	1.1
Baja California Sur	74	0.3	1 874	0.4
Campeche	127	0.5	2 303	0.5
Coahuila de Zaragoza	551	2.1	7 689	1.7
Colima	146	0.6	1 807	0.4
Chiapas	897	3.4	14 801	3.2
Chihuahua	895	3.4	11 711	2.6
Distrito Federal	341	1.3	6 433	1.4
Durango	246	0.9	3 647	0.8
Guanajuato	1 419	5.4	27 227	6.0
Guerrero	1 733	6.6	31 814	7.0
Hidalgo	806	3.1	13 345	2.9
Jalisco	998	3.8	15 906	3.5
México	1 534	5.8	30 453	6.7
Michioacán de Ocampo	1 204	4.6	21 946	4.8
Morelos	1 138	4.3	16 805	3.7
Nayarit	114	0.4	2 153	0.5
Nuevo León	841	3.2	14 020	3.1
Oaxaca	408	1.5	8 411	1.8
Puebla	2 751	10.0	51 634	11.3
Queretaro	891	3.4	17 961	3.9
Quintana Roo	679	2.6	10 250	2.2
San Luis Potosí	472	1.8	8 577	1.9
Sinaloa	489	1.9	10 405	2.3
Sonora	731	2.8	15 878	3.5
Tabasco	1 548	5.9	19 105	4.2
Tamaulipas	787	3.0	10 706	2.4
Tlaxcala	576	2.2	7 736	1.7
Veracruz de Ignacio de la Llave	2 007	7.6	32 844	7.2
Yucatán	1 076	4.1	20 535	4.5
Zacatecas	163	0.6	2 553	0.6

Tomado de. Anuario estadístico 2006 SSa. [4]

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Debido a que nuestra población en gran cantidad es ocupada para trabajar en exposición solar, el cáncer de piel es una de las principales causas de cáncer en nuestro país. Es así que la actividad económica o la situación geográfica juegan un papel importante en el desarrollo o presentación de las neoplasias.

Debido a estas consideraciones, la Secretaria de Salud realizo actividades de promoción para la Salud en cuanto a tumores malignos, otorgando pláticas a la población abierta consiguiendo que estas pláticas fueran escuchadas por 455 563 personas. A continuación se muestra la cantidad de pláticas de información del cáncer por entidad federativa. Tabla 5-1.

En el registro histopatologico de neoplasias malignas[3] mas reciente (2001) del cual se deben tomar con cuidado los datos ahí encontrados ya que seguramente han cambiado, sin embargo, denotan una idea de la incidencia, frecuencia y situación demográfica del cáncer en nuestro país.

De acuerdo a la entidad de residencia los estados con mayor número de casos registrados por 100,000 habitantes fueron: Distrito Federal (273.9), Nuevo León (237.6) y Nayarit (140.8), los de menor tasa el Estado de México con 31.7 y Quintana Roo con 28.9.

Por entidad de diagnóstico, el mayor número de casos por 100,000 habitantes fueron en el Distrito Federal (309), Nuevo León (237.7) y Sinaloa con 138; entre las de menor casos registrados se encuentran el Estado de México (21.7) y Quintana Roo con 25.

Los tumores malignos que se presentaron con mayor frecuencia fueron el de cuello del útero (24.4%), piel (13.6%), mama (11%), próstata (6%) y estómago (3%). En los hombres la mayor frecuencia se presentó por cáncer de piel (20%), próstata (17%) y estómago (6%). En cambio en las mujeres fue el cáncer cérvico uterino (36%), mama (17%) y piel (11%).

Los grupos de edad con mayor número de registros de tumores malignos por 100,000 habitantes fueron en la edad pos productiva, es decir los de 65 y más años, seguida por los de edad productiva. La edad escolar fue el grupo en el que se encontró un menor número de casos con cáncer.

En la edad posproductiva (65 y más años de edad), los tumores malignos de mayor importancia entre los hombres fueron el cáncer de próstata (171.6), piel (147.2) y en vejiga (37.4) y en las mujeres fueron el cáncer de piel (143.8), mama (77.1) y el del cuello del útero (65.8).

Hablando de morbilidad (total de egresos hospitalarios con diagnostico de tumores malignos), el INEGI en el 2006 menciona que 81 704 mujeres y 63 440 hombres tuvieron egreso hospitalario por tumores malignos. Entre las mujeres, de cada 100 egresos 20 fueron por cáncer de mama, 13 por el de cuello del útero y 12 por leucemias; para el sexo masculino, 19 de cada 100 egresos se debieron a leucemias, cerca de 8 a cáncer de próstata y 6 al de tráquea, bronquios y pulmón. Tabla 5-2.

Tabla 5-2.Distribución en porcentaje del total de egresos hospitalarios por tipo de tumor para cada sexo.

Tipo de tumor maligno	Hombres	Mujeres
Total	100.0	100.0
Del estómago	4.0	2.7
Del colon	3.7	2.8
Del rectosigmoides, recto y ano	2.4	1.6
Tráquea, bronquios y pulmón	6.0	2.6
Mama	0.4	19.8
Cuello del útero	0.0	13.1
Leucemias	18.8	11.9
Labio, cavidad bucal y faringe	2.3	1.2
Esófago	1.5	0.4
Hígado	2.4	1.9
Páncreas	1.9	1.5
Melanoma y otros tumores de piel	0.8	0.8
Cuerpo del útero	0.0	2.8
Ovario	0.0	7.3
Próstata	7.8	0.0
Vejiga	2.9	0.9
Otros	45.1	28.7

Tomado de: Total de Egresos Hospitalarios Base de Datos 2006. INEGI5

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Según las estadísticas del INEGI, los hombres mayores de 60 años tienen una mayor incidencia de casos de cáncer de órganos digestivos, seguido del aparato respiratorio y órganos genitales; en la población menor de 20 años, resalta el cáncer del tejido linfático, de órganos hematopoyéticos y tejidos afines, así como las lesiones en ojo, encéfalo y otras partes del sistema nervioso central y órganos genitales masculinos (siendo común el cáncer testicular).

En las mujeres menores de 20 años, la incidencia de cáncer es dada por los tumores del tejido linfático, de órganos hematopoyéticos y tejidos afines, seguida de ojo, encéfalo y otras partes del sistema nervioso central y los órganos digestivos; por el contrario, para mujeres mayores de 60 años destacan los tumores malignos en los órganos digestivos, genitales y mama. Sin embargo, en la población de 50 a 59 años es donde se encuentra la mayor prevalencia de defunciones por estos tipos de cáncer.

En general, se presenta una tendencia a incrementarse el total de casos, excepto en los tumores malignos de hueso y cartílago articulares en adolescentes de 15 a 19 años; órganos genitales de 20 a 29 años, y de ojo, encéfalo y otras partes del sistema nervioso central en niños de 1 a 9 años. Así pues, como hemos visto, es importante y de relevancia el conocimiento de que el cáncer hoy por hoy, es un problema de salud pública el cual se halla aun subestimado, y que de no tomar las previsiones necesarias, las consecuencias podrían ser catastróficas.

Cuarenta por ciento de los tipos de cáncer pueden evitarse llevando a cabo conductas de protección con una alimentación sana, la práctica de ejercicio de manera regular y evitar el consumo de tabaco.[6] En tal sentido, la OMS propone los siguientes seis módulos de acción[7] como medidas efectivas para controlar el avance de la enfermedad a nivel mundial, A continuación se enuncian textualmente estas medidas.

- Planeación. Crear planes de control efectivos de acuerdo con los recursos disponibles; sugiere integrar los planes de acción de las enfermedades crónicas, pues de esta forma se potencian las políticas de salud pública.
- Prevención. Reducir los riesgos de padecer la enfermedad al controlar el mayor número posible de factores de riesgo.
- Detección temprana. Mejorar la detección, pues el cáncer es una enfermedad tratable y curable si se inicia el tratamiento en etapas tempranas.
- Diagnóstico y tratamiento. Los programas de tratamiento deben estar ligados a los diagnósticos tempranos, el mismo debe ser digno, ayudar a curar la enfermedad y promover el mejoramiento de la calidad de vida.
- Cuidado paliativo. Aún cuando la enfermedad se detecte en una etapa tardía, el dolor del enfermo puede reducirse, se sugiere el uso de un modelo de atención comunitario e integral.
- Participación política y social. Plantear estrategias para el control de la enfermedad desde el ámbito político, en conjunto con la sociedad civil.

BIBLIOGRAFÍA

1. Las Cifras Fatales del Cáncer. Disponible: http://www.invdes.com.mx/anteriores/Septiembre2001/htm/cancer.html
2. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. México D.F 2008. "Estadísticas a propósito del día Mundial contra el Cáncer. Datos Nacionales" Disponible: http://www.inegi.gob.mx/prod_serv/contenidos
3. Registro Histopatologico de Neoplasias Malignas 2001 (RHNM-01). Disponible: http://www.dgepi.salud.gob.mx
4. Anuario estadístico de la Secretaría de Salubridad y Asistencia 2006.
5. Egresos Hospitalarios. Base de datos 2006. Secretaria de Salubridad y Asistencia.
6. Organización Mundial de la Salud (2009). Cancer Control. Knowledge into action. Revisado el 8 de

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

enero de 2009. Disponible: http://www.who.int/cancer/modules/en/index.html.

7. Organización Mundial de la Salud (2009). Día Mundial contra el Cáncer. Revisado el 8 de enero de 2009. Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/events/annual/world_cancer_day/es/index.html

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

6 PATOLOGÍA ONCOLÓGICA

Álvaro Jiménez Galindo

La patología es el estudio científico de la naturaleza de la enfermedad con referencia especial a su etiología, patogenia, alteraciones morfológicas y funcionales en correlación a sus manifestaciones clínicas. La anatomía patológica es el estudio y diagnóstico de la enfermedad mediante métodos fundamentalmente morfológicos, y actualmente con recursos más sofisticados (inmunohistoquímica, FISH, etc.). Por su parte la patología oncológica, es la rama de la anatomía patología que tiene como campo de estudio los procesos neoplásicos. Entendiendo como neoplasia la proliferación y crecimiento celular en ausencia de cualquier estimulo externo continuado; por lo tanto describe un estado de división autónomo.

Para definir el diagnóstico preciso de una lesión neoplásica, es necesario que dicha lesión sea estudiada histopatológicamente, lo cual puede realizarse mediante biopsia, citología, pieza quirúrgica y en última instancia autopsia. En este capítulo nos referiremos a las biopsias; entendiendo como toma de biopsia al procedimiento de extracción de un fragmento de tejido con el propósito de estudiarlo microscópicamente en el sujeto vivo.

El patólogo recibe múltiples y variadas biopsias de lesiones neoplásicas obtenidas de diferentes formas (por endoscopía, legrado, rasurado, por trucut, por sacaboado, etc.), las cuales atendiendo al tipo de muestreo se pueden clasificar en términos generales de la siguiente manera:

Biopsias incisionales

Se refiere a la toma de un fragmento de la totalidad de la lesión a estudiar. El procedimiento tiene carácter diagnóstico (Fig. 6-1).

Figura 6-1. Biopsia incisional de lesión en piel (melanomal.

Biopsias excisionales

Es la extirpación de la totalidad de la lesión neoplásica con un halo o margen de tejido normal.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Este procedimiento puede ser diagnóstico y terapéutico (Fig.6-2).

Figura 6-2. Biopsia excisional de lesión en piel (melanoma).

También existen las biopsias obtenidas mediante aspiración las cual será comentado en otra sección.

Es importante que el cirujano planifique el tipo y la forma en la que será tomada la lesión neoplásica, ya que de tomarse una biopsia excisional el patólogo estará obligado a informar el estado de los bordes quirúrgicos en relación a la presencia o ausencia de células neoplásicas en dichos bordes. Por lo anterior, el cirujano debe tener cuidado en la preservación de los bordes y definición de la orientación (borde superior, inferior, proximal, distal, etc.) y esto se deberá consignar en la solicitud. El resultado de esto repercute directamente en el pronóstico del paciente y desde luego en su tratamiento posterior.

Una vez tomada la biopsia es importante el cuidado de la misma. Se recomienda sea colocada inmediatamente en un recipiente con un fijador, el cual generalmente es formol al 10%. El buen manejo de la biopsia permitirá un adecuado estudio microscópico y de ser necesario permitirá la realización de pruebas especiales (histoquímica, inmunohistoquímica).

El médico, en sus diferentes disciplinas debe manejar de forma adecuada la nomenclatura oncológica a fin de dar un tratamiento y seguimiento adecuado al paciente; ya sea por una neoplasia maligna o benigna.

Desde el punto de vista clínico las neoplasias se dividen en dos grupos principales:

- Neoplasias benignas: crecen con lentitud y permanecen en el lugar de origen.
- Neoplasias malignas: crecen con rapidez y presentan algún grado de invasión (local, metástasis).

Además de la proliferación celular anormal, la neoplasia se caracteriza también por la maduración anormal de las células. Una característica de crecimiento tisular anormal es la maduración de las células hacia una forma adaptada a la función específica del tejido, esta adaptación puede incluir la adquisición de estructuras especializadas, como vacuolas de mucina, gránulos de neurosecresión, microvellosidades y cilios. Este proceso de maduración estructural y funcional se le conoce como diferenciación. Una célula completamente madura, perteneciente a una particular línea celular se dice que se encuentra bien diferenciada; mientras que los precursores primitivos o célula madre se describen como indiferenciados.

Existe una correlación general entre los aspectos histológicos y conducta biológica que permite predecir el comportamiento biológico de una neoplasia. En general las células de las neoplasias benignas están bien diferenciadas. En el caso de las neoplasias malignas existe grado variable de diferenciación. En este rango tenemos entonces en un extremo neoplasias con células muy semejantes a las células de origen; por lo que a este tipo de neoplasia se le denomina “neoplasia bien diferenciada”, en el otro extremo la neoplasia no exhibe ningún tipo de diferenciación por lo que se le denomina “neoplasia anaplásica o indiferenciada”; en el grado intermedio de este rango se denomina “neoplasia poco diferenciada”. En general el grado de diferenciación de una neoplasia

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

guarda relación con su comportamiento. Una neoplasia poco diferenciada tiende a ser más invasiva y agresiva que la bien diferenciada.

La clasificación y la nomenclatura de las neoplasias se han desarrollado a partir de la observación de su aspecto macroscópico e histológico así como de su comportamiento clínico. Idealmente el nombre del tumor debe transmitir información acerca del origen y del comportamiento probable (benigno, maligno). Aunque sucede así en la mayoría de los tumores epiteliales y conectivos, existen muchos tumores designados con epónimos o nombres semidescriptivos ya sea por conocerse mal o por tradición.

De acuerdo a su origen existen dos grandes grupos de neoplasias; epiteliales y del tejido conectivo. Para fines de nomenclatura en el caso de las neoplasias benignas se menciona el tejido de origen y se le agrega el sufijo -oma teniendo entonces por ejemplo: adenoma (neoplasia benigna de epitelio glandular) y lipoma (neoplasia benigna del tejido adiposo). Por otro lado para designar una neoplasia maligna de origen epitelial se le designa como carcinoma (adenocarcinoma: neoplasia maligna de tejido glandular); en contraparte a la neoplasia maligna de tejido conectivo (también llamado mesenquimatoso) se le denomina sarcoma (liposarcoma: tumor maligno del tejido adiposo) (Fig. 6-3) (Fig. 6-4).

Existen otras neoplasias que no encajan en la categoría del tejido epitelial ni en la de conectivo.

A estos tumores se les agrupa de acuerdo a su tejido de origen y se mencionan a continuación:

- Linfomas: neoplasias de tejido linfoide sólido.
- Leucemias: neoplasias derivados de elementos hematopoyéticos que circulan en la sangre y que sólo raras veces forman masas tumorales.
- Tumores de la infancia: también llamados “neoplasias de células pequeñas y redondas” se encuentran consideradas de procedencia de tejido “blástico”.
- Gliomas: neoplasias derivadas de tejido de soporte, no neural, del encéfalo.
- Neoplasias germinales: Derivados de las células germinales de las gónadas.
- Neoplasias neuroendócrinas: derivadas de las células del sistema neuroendócrino que secretan hormonas neuropeptídicas o aminas fisiológicamente activas.

Además de esta nomenclatura existen neoplasias que han conservado su epónimo, por ejemplo el linfoma de Hodgkin.

En las últimas décadas los avances en patología han incorporado modificaciones sustanciales,

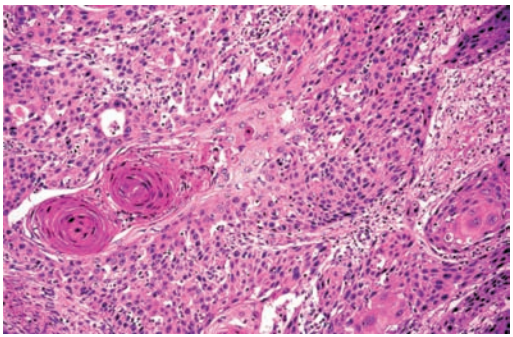


Figura 6-3. Carcinoma epidermoide bien diferenciado.

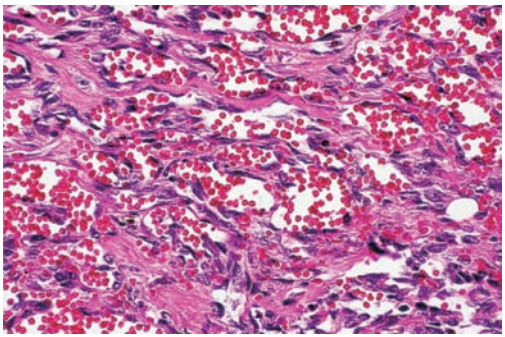


Figura 6-4. Angiosarcoma.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

cuantitativas y cualitativas, en la información que se espera del patólogo, configurando progresivamente mayor complejidad en el diagnóstico de las neoplasias.

Existe una metodología en el estudio de las biopsias y de las piezas quirúrgicas oncológicas la cual debe proporcionar, el diagnóstico y la totalidad de los parámetros morfológicos y moleculares necesarios para el seguimiento del paciente y las decisiones terapéuticas.

Para que esta información sea óptima se requiere un trabajo sistemático donde incluye no solo un procesamiento adecuado por parte del laboratorio de patología sino también un envío suficiente de datos clínicos, una adecuada manipulación y adecuada conservación de las muestras tisulares.

Cada tipo de neoplasia precisa un protocolo de estudio específico con los parámetros macro y microscópicos suficientes para establecer la categoría correspondiente en el sistema TNM.

En el examen macroscópico son esenciales, en general, el tamaño tumoral y su extensión local en las distintas estructuras anatómicas de la pieza quirúrgica, la afectación de ganglios linfáticos si se hallan incluidos y el estado de los márgenes de resección, detallando su distancia al tumor. El estudio microscópico proporciona la clasificación precisa del tumor, tipo histológico, grado de diferenciación y otras variables de interés pronóstico (actividad proliferativa, niveles de invasión, permeación vascular, número de ganglios afectados, estado de los bordes y patología asociada).

Por otro lado mediante la evaluación microscópica se puede evaluar el grado de respuesta al tratamiento radio o quimioterapéutico.

Las técnicas de inmunohistoquímica representan un avance importante en el diagnóstico (especialmente para la clasificación de algunas neoplasias con poca diferenciación y/o de metástasis de origen incierto) y en algunos casos resulta relevante en el pronóstico de algunas neoplasias en esta era de terapias blanco.

Un panel de queratinas de distintos pesos moleculares ayuda con frecuencia a subclasificar un carcinoma. Además existen marcadores de histogénesis más específicos en distintas neoplasias; así por ejemplo el adenocarcinoma de próstata, expresa queratinas de bajo peso molecular (CAM 5.2), es negativo con CK7 y CK20 y positivo con antígeno prostático específico (PSA) y fosfatasa ácida prostática.

En patología hematológica el inmunofenotipo es actualmente indispensable para el diagnóstico y clasificación de los linfomas (Hodgkin vs no Hodgkin, Linfoma B vs T y subtipos).

Muchos anticuerpos que en años precedentes requerían tejido en fresco pueden aplicarse actualmente a tejido fijado e incluido en parafina con diversas técnicas de recuperación antigénica.

En algunas patologías son también de utilidad las técnicas de biología molecular (PCR, RT-PCR, secuenciación) para estudiar clonalidad de poblaciones linfoides o translocaciones asociadas a distintos tipos de linfoma o leucemia.

Existen factores evaluados mediante inmunohistoquímica, los cuales pueden destacarse por ser de suma importancia para el tratamiento de neoplasias; así tenemos que los receptores de estrógenos y progesterona en el carcinoma de mama que, junto a los parámetros morfológicos clásicos, son imprescindibles en el protocolo de estudio de esta neoplasia. Otro elemento esencial en el estudio del cáncer de mama, especialmente en casos de enfermedad avanzada, es el estado del oncogen HER-2 neu que se estudia con técnicas de inmunohistoquímica e hibridación "in situ" fluorescente (FISH). Además del valor pronóstico, el receptor de membrana codificado por este oncogen es la diana de una nueva opción terapéutica (trastuzumab) cuando se demuestra la amplificación de HER-2/neu con las técnicas moleculares.

Otro ejemplo es el proto-oncogen c-Kit el cual codifica un receptor de transmembrana tirosin-cinasa (KIT) y está involucrado en el desarrollo embrionario de células madre hematopoyéticas, células germinales y melanocitos. Se han identificado mutaciones somáticas de c-Kit responsables de su activación en tumores del estroma

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

gastrointestinal (GIST) y se emplean inhibidores de tirosin-cinasa como nueva opción terapéutica en estas neoplasias. En los GIST el estudio inmunohistoquímico de la expresión de KIT es útil para indicar el tratamiento y es también esencial para el diagnóstico (Fig.6-5).

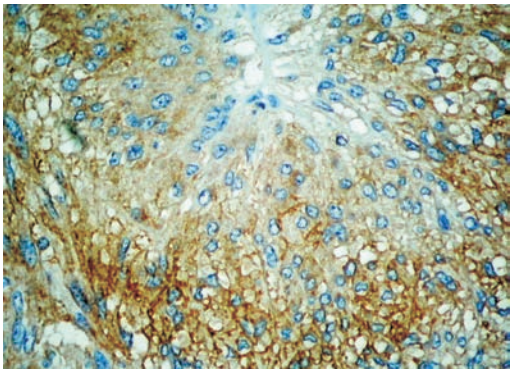


Figura 6-5. Neoplasia gástrica (GIST) CD117 positivo.

En resumen, la patología oncológica es un auxiliar en el diagnóstico y tratamiento de las lesiones neoplásicas, ya que permite corroborar - o en su defecto descartar - el diagnóstico clínico y clasificar su estadio clínico; ello repercute importantemente el pronóstico del paciente. Sin embargo para que el diagnóstico histopatológico sea certero se requiere –además del correcto estudio macro y microscópico– que el cirujano aporte al patólogo los elementos clínicos necesarios para correlacionarlo con lo observado morfológicamente en el microscopio, así como un adecuado manejo del tejido a estudiar y sea que se trate de una pieza quirúrgica mayor o una biopsia. Todo ello nos permitirá realizar un adecuado diagnóstico en beneficio del paciente, al proporcionarle entonces el tratamiento adecuado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rosai J. Ackerman's Surgical Pathology. 9ed. New York: Mosby; 2004.
2.- Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Patología estructural y funcional. 7 ed. Madrid: Saunders-Elsevier; 2005.
3. Herrera-Gómez A, Granados-García M. Manual de Oncología, Procedimientos medicoquirúrgicos. 3ed. México, DF: McGraw-Hill Interamericana; 2006.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

7 CITOLOGÍA

Silvia Jiménez Becerra

DEFINICIÓN DE LA CITOLOGÍA

La citología es el estudio morfológico de las células obtenidas en líquidos o por descamación para ayudar a establecer diagnósticos.

USOS Y MÉTODOS DE LA CITOLOGÍA

El uso más común de la citología es para detección de cáncer cervicouterino (comúnmente llamado estudio de Papanicolaou) (Fig. 7-1, Fig. 7-2), también se usa para raspados de mucosa oral, cepillados bronquiales y de tubo digestivo, biopsias por aspiración de tumores superficiales y profundos, etc. Su uso es de apoyo diagnóstico ya que en comparación con las biopsias de fragmentos sólidos la citología tiene menor exactitud y a menudo requiere complementarse con la biopsia definitiva.

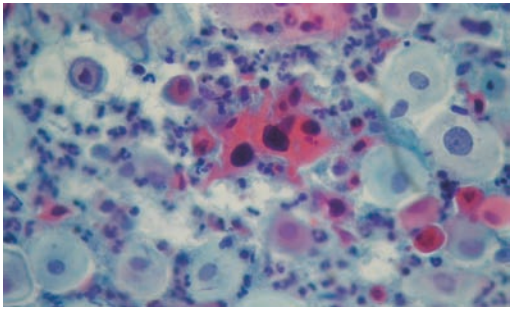


Figura7-1. Cáncer Cervicouterino en frotis vaginal

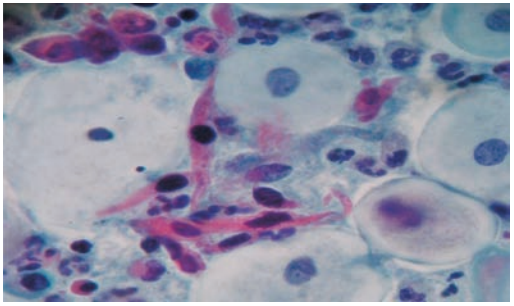


Figura7-2. Cáncer Cervicouterino en frotis vaginal

Citología cérvico vaginal (Papanicolaou):

Tiene como finalidad principal establecer el diagnóstico de cáncer o de lesiones precursoras en epitelio cervical. En raras ocasiones se pueden diagnosticar además alteraciones y neoplasias glandulares. La palabra Papanicolaou es un epónimo de uso común para éste procedimiento, sin embargo a nivel técnico se refiere a una tinción, por tanto se puede hacer tinción de Papanicolaou para otro tipo de materiales, por ejemplo cepillados bronquiales.

a) Recomendaciones para la toma:

- Que la fecha de la última menstruación de la paciente sea entre los días 10-18 del ciclo.
- No realizar ducha vaginal, uso de tampones, espumas anticonceptivas, gelatinas u

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

otras cremas o medicamentos vaginales y evitar relaciones sexuales durante las 48 horas previas a la toma.
- Evitar cualquier lubricante.
- Si existe flujo vaginal que cubra el cérvix, removerlo antes de la toma, así como cualquier sangrado excesivo.

b) Método y materiales para la toma de una citología cérvicovaginal: La toma de la citología cervicovaginal se realiza comúnmente por personal de salud (enfermería, médicos, asistentes), el material que se usa para su obtención es variable, se utilizan hisopos de algodón (que no son muy recomendables), espátulas de madera (espátula ayre), y cytobrush. El cepillo endocervical (cytobrush) sólo debe usarse en casos donde la zona de transformación no es visible, por ejemplo posmenopáusicas o postconización. No se usa en mujeres embarazadas. Se debe lograr la visualización del cérvix con la ayuda de un espejo vaginal para hacer una toma adecuada.

c)Interpretación adecuada del reporte de Citopatología: Lo más actual es la nomenclatura Bethesda, sin embargo es útil agregar los equivalentes de otras nomenclaturas (Tabla 7-1, Tabla 7-2, Tabla 7-3).

Tabla 7-1. Nomenclatura Bethesda

TIPO DE MUESTRA
Citología convencional
Citología base liquida
CALIDAD DE LA MUESTRA
Satisfactoria
No Satisfactoria
INTERPRETACION/REPRESENTACIÓN
Negativo para lesión intraepitelial o malignidad
Microorganismos
Otros hallazgos no neoplásicos (reporte opcional)
Cambios celulares reactivos asociados con inflamación
Radiación
Dispositivo intrauterino
Células glandulares en pacientes con histerectomía
Atrofia

Tabla 7-2.Cuadro comparativo de citologías cervicales

Bethesda (2001)	Neg. a malignidad	Camb. Repara.		Lesión intraepitelial Escamosa			CA invasor
			ASCUS as-h agc	LIEBG (VPH)	LIEAG		
Richart (1993)	Normal	Inflamación		Neoplasia intraepitelial cervical			
			NIC I	NIC II	NIC III		
OMS (1979)	Normal	Inflamación	Displasia leve	Displasia moderada	Displasia grave	CA *in situ*	
Papanicolau (1972)	CLASE I	CLASE II	CLASE III		CLASE IV		CLASE V

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Tabla 7-3. Anormalidades de las células epiteliales
Células escamosas
• Células escamosas atípicas (ASC)
• De significado no determinado (ASCUS)
• No se puede excluir LEIAG (ASC-H)
• Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LEIBG)
• Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (LEIAG)
• Carcinoma epidermoide
Células glandulares
• Células glandulares atípicas (AGC)
• Células glandulares atípicas, favorecen neoplasia
• Adenocarcinoma *in situ*
• Adenocarcinoma

d) Otros diagnósticos en el frotis cervicovaginal: se puede evaluar la maduración hormonal, y algunos microorganismos ser diagnosticados morfológicamente tales como *Gardnerella vaginalis* (flora mixta), Bacilo de Döderlein, flora bacilar o cocoide inespecífica, *Trichomona vaginalis*, *Cándida* sp. entre otros. Además se pueden identificar cambios citopáticos compatibles con infección viral además del VPH (Fig. 7-3, Fig. 7-4, Fig. 7-5), por ejemplo los cambios por Herpes virus.

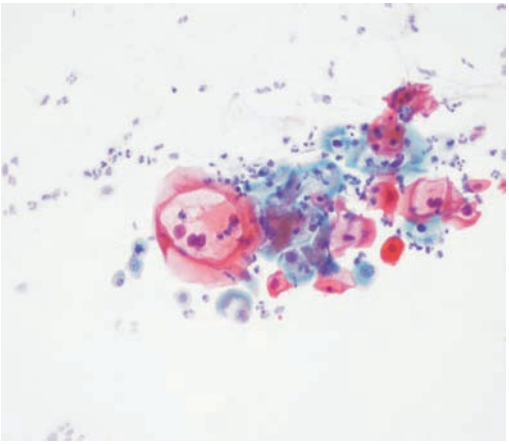


Figura 7-3. Coilocitos en citología cervicovaginal.

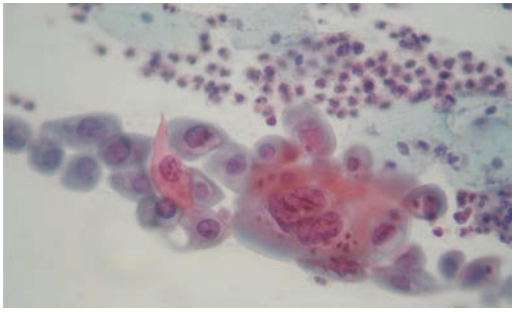


Figura 7-4. Lesión de bajo grado en frotis cervicovaginal

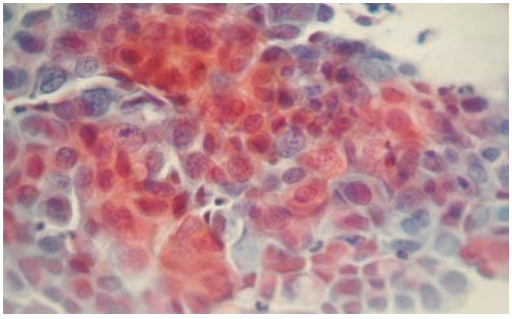


Figura 7-5.Lesión de alto grado (nic tres) en frotis cervicovaginal

e) La Citología cérvicovaginal en México: El cáncer del cuello del útero ocupa el primer lugar en incidencia causada por tumores malignos en México, particularmente en el grupo de 25 a 64 años de edad. En 1996 falleció en nuestro país una mujer cada dos horas debido a este problema (Fig. 7-6).

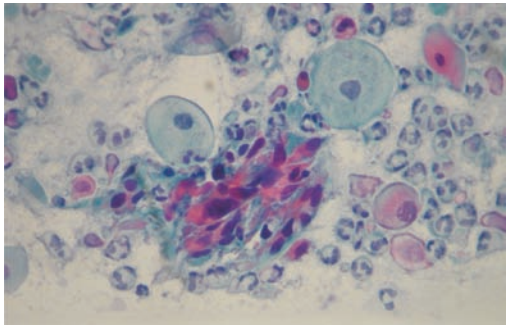


Figura 7-6. Carcinoma cervicouterino en frotis vaginal.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

NUEVAS TÉCNICAS, VENTAJAS Y DESVENTAJAS

Hay variantes tecnológicas introducidas recientemente a la citología cervical, como la citología de "base líquida", un método que intenta reemplazar al Pap convencional para una mejor valoración de la muestra cervical, ya que con esta técnica otra de las ventajas es que en la muestra se puede realizar la detección del VPH por captura de híbridos se obtiene una excelente conservación de las células, En las preparaciones de base líquida, la muestra y el dispositivo de recolección se transportan en un recipiente que contiene un líquido conservador. Eso permite la inmediata fijación de las células, con lo cual todo el material removido puede usarse. Esa técnica permite obtener preparaciones con abundancia de células dispersas en una capa fina y homogénea. Sangre, inflamación y mucus quedan reducidos y distribuidos por toda la reparación. El fondo claro que así se obtiene aumenta la sensibilidad y la calidad. Comparado con los frotis convencionales, el uso de preparaciones de base líquida ha permitido reducir considerablemente el número de preparaciones insatisfactorias o satisfactorias pero limitadas, debido a las características del ejemplar, lo que disminuye el número de resultados falsos negativos.

Estudios en grandes poblaciones no evidencian diferencias significativas en su capacidad diagnóstica comparados con la citología convencional que permitan sugerir su uso en el sistema público de salud.

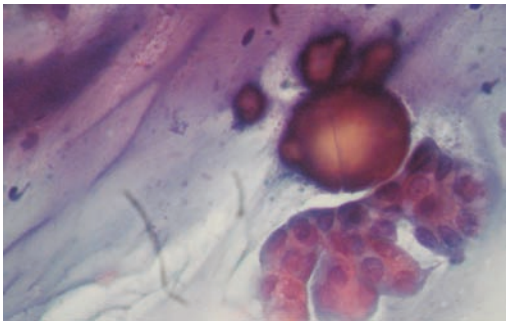


Figura 7-7.Adenocarcinoma mamario (biopsia por aspiración).

BIOPSIAS POR ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA (BAAF)

Es un procedimiento con varias ventajas, tiene bajo costo y morbilidad, es ambulatoria, y es de mucho apoyo al diagnóstico y tiene pocas complicaciones. La biopsia por aspiración a últimas fechas se hace con ultrasonido o estereotaxia, así como también fluoroscopía. Esto la hace más útil.

Las biopsias por aspiración más comunes: se pueden obtener biopsias por aspiración de varios sitios del cuerpo, sitios accesibles como tiroides, mama, cabeza y cuello, tejidos blandos, y otros no tan accesibles como páncreas, hígado, y encéfalo.

Lesiones Mamarias: A la Biopsia por aspiración de lesiones mamarias se le incluye en la triada diagnóstica de mama donde se añaden la exploración clínica y la mamografía con una sensibilidad de esta triada de 100% y una especificidad de 57% (Fig. 7-7). Recientemente, el surgimiento de nuevas técnicas, principalmente la biopsia por trucut (Fig. 7-8), así como la biopsia guiada por Mammotomme promovió el desuso de la BAAF como método de elección, fundamentalmente debido al temor de falta de exactitud diagnóstica y la imposibilidad de distinguir entre cánceres invasores y aquellos que no lo son. Las complicaciones son muy raras: puede ocurrir sangrado o hematomas, infección local y extremadamente raras un neumotórax por punción del pulmón. Es un método barato y que en manos con experiencia puede tener gran exactitud.

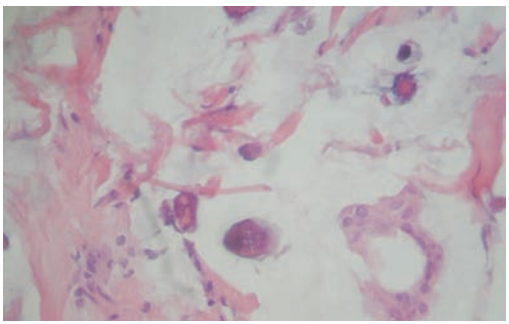


Figura 7-8. Adenocarcinoma mamario (biopsia por trucut.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Lesiones tiroideas: La BAAF es considerada la herramienta diagnóstica más útil en el diagnóstico del nódulo tiroideo, evalúa las características morfológicas celulares, con una sensibilidad de 60 a 90% y de especificidad de 90 a 99% (Fig 7-9). Sin embargo su desventaja es que del total de BAAF realizadas solo el 60 a 85% será útil para diagnóstico aún con ayuda de la guía por ultrasonido. Cuando una BAAF es negativa a cáncer, pero existe una sospecha clínica de malignidad o, en su caso, presencia de actividad metabólica, deberá intervenirse con estudio transoperatorio, ya que este es muy confiable en detectar un falso negativo de BAAF. Entre las complicaciones más frecuentes son citadas la formación de hematomas, los cuales desaparecen espontáneamente; hemorragia dentro de la lesión que puede oscurecer un posterior diagnóstico histológico; ocasionales e inocuas punciones de la tráquea; y tormentas tiroideas en pacientes con nódulos hiperfuncionantes. No se ha demostrado implantes neoplásicos malignos en el trayecto de la punción de la glándula tiroidea.

Lesiones de cabeza y cuello : Suelen ser lesiones en glándulas salivales, ganglios linfáticos y partes blandas, lesiones orales y faríngeas, aunque el papel que desempeña esta prueba en las lesiones de glándulas salivales está sujeto a discusión, sin embargo, en algunos tumores que afectan a la cola de la parótida y en los que el diagnóstico clínico puede ser dudoso, la biopsia por punción resulta de gran ayuda, para distinguir las lesiones malignas de glándulas salivales de las que no lo son (Fig. 7-10). La principal utilidad de la BAAF de ganglio linfático es la de confirmar la presencia de un tumor metastásico, con una certeza diagnóstica alta, sin embargo para el reconocimiento morfológico de un linfoma maligno en un extendido citológico es inherentemente más difícil que el reconocimiento de otras neoplasias malignas, por lo que esta técnica diagnóstica debe ser complementada con estudios especiales apropiados. Otra limitante en el diagnóstico de linfomas es la complejidad y sofisticación de su clasificación y muchos citopatólogos carecen de un conocimiento profundo en este campo complejo. Existen diferentes lesiones quísticas que pueden ser debidas a lesiones neoplásicas y no neoplásicas que, a su vez, pueden originarse en sitios diferentes como las glándulas salivales, las paratiroides, etcétera. La mayoría de las neoplasias que presentan degeneración quística son carcinomas epidermoides metastásicos a ganglios linfáticos y carcinomas papilares de la tiroides. Los quistes benignos pueden ser del conducto tirogloso, tiroideos que son más comunes, también hay branquiales y linfoepiteliales.

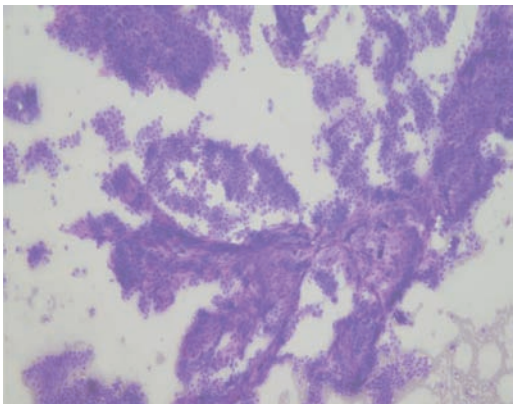


Figura 7-9.BAAF de un carcinoma papilar de tiroides

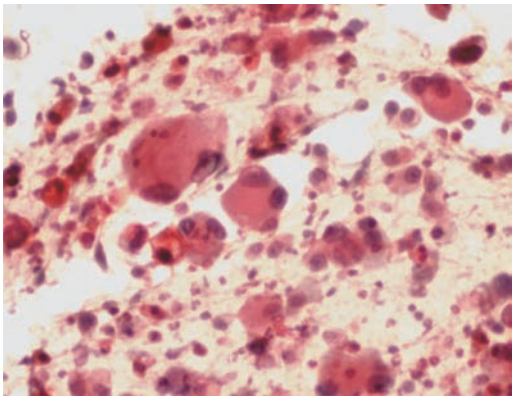


Figura 7-10. Adenocarcinoma en glándula parótida Papanicolaou

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

TÉCNICA PARA LAS BIOPSIAS POR ASPIRACIÓN MÁS COMUNES:

Se utiliza una aguja muy delgada básicamente de punta de bisel, el largo depende de la localización de la lesión, y una jeringa ordinaria para extraer una pequeña cantidad de tejido de la masa tumoral sólida o quística. Si el tumor está localizado en un sitio profundo del cuerpo, la aguja puede ser guiada mientras se observa en un estudio de tomografía computarizada (TAC), por ultrasonido, o por fluoroscopía. La principal ventaja de este tipo de biopsia es que no requiere de un procedimiento quirúrgico. La desventaja es que, en algunos casos, la aguja delgada no puede remover suficiente tejido para un diagnóstico definitivo. Previa asepsia se sostiene la jeringa, una vez que la aguja penetra en la lesión se aplica presión negativa a la jeringa y se realizan movimientos de entrada, salida y rotación de la aguja en diferentes direcciones, con la idea de obtener una muestra representativa. Cuando el material aspirado se observa en el pivote de la aguja, se permite que el emboló regrese a su sitio, se extrae la aguja y se aplica presión positiva, para depositar el material aspirado a manera de pequeñas gotas en los portaobjetos posteriormente se realiza el extendido del material utilizando otro portaobjetos, y se fija inmediatamente en alcohol de 96° si se va a usar tinción de Hematoxilina y Eosina ó Papanicolaou, o se deja secar al aire si se va usar Giemsa o DiffQuick. Se pueden aplicar tinciones de rutina o tinciones especiales según el diagnóstico por ejemplo hematoxilina eosina para una inspección de rutina o tinción de Grocott para evidenciar hongos o tinción de Ziehl Nielssen para tuberculosis. También se pueden aplicar (aunque con poco éxito) procedimientos de inmunohistoquímica sobre éstos extendidos. Si se detectan grumos grandes de tejido, se pueden separar, fijar e incluir en parafina como una biopsia convencional para realizar cortes histológicos. Finalmente, se lava la aguja, se centrifuga el agua del lavado y se hacen extendidos, o bien, se hacen bloques celulares que se incluyen en parafina y que son de enorme utilidad diagnóstica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alonso P, Lazcano-Ponce E., Hernández- Avila M. Cancer cervicouterino. Diagnóstico, prevención y control. 1a. ed. México, DF: Panamericana; 2001, p112-18.
2. Atkinson BF. Atlas de diagnóstico citológico. 2da.Ed. Madrid: Elsevier; 2005,p 33.
3. Salomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, et al. The 2001 Bethesda System. Terminology for Reporting Results of Cervical Cytology. JAMMA 2002;287:2114-9.
4. Macías G.C. Et al. Resultados del Registro Histopatológico de Neoplasias en México 1995. Gac Méd Mex 1998; 134:337.
5. Secretaria de Salud. NOM 014-SSA2-1994 Norma Oficial Mexicana para la Prevención, Detección, Diagnóstico, Tratamiento, Control y Vigilancia del cáncer cérvico-uterino. D.O.F. México, marzo 2 de 1998.
6. Ángeles Arturo. Biopsia por aspiración con aguja delgada. México, DF: Editorial Ángeles;1994.
7. Duarte-Torres RM, Hurtado LLM. Biopsia por aspiración con aguja fina en lesiones de cabeza y cuello: Utilidad y limitaciones. Cir Gen 2004; 26: 184-191

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

8 RADIOLOGÍA E IMAGEN EN ONCOLOGÍA

Nadia Ruth Cruz Cruz / Manuel Martínez López / Jorge Vázquez Lamadrid

INTRODUCCIÓN

La radiación X es una radiación electromagnética que puede ocasionar ionización de la materia debido a su alto contenido de energía, puede penetrar el cuerpo para permitir la visualización no invasora de la anatomía interna. En la radiografía se obtiene una imagen plana (en dos dimensiones) de un cuerpo (tridimensional) haciendo pasar a través del mismo un haz de rayos X que lo atraviesa, hasta llegar como una imagen a un detector que registra los rayos X.

El ultrasonido es una técnica de imagen que utiliza ondas de sonido, en el rango de 2-20 millones de ciclos por segundo (2-20 Mhz), se aplica sobre el cuerpo un transductor manual que emite ondas de ultrasonido al organismo y recibe también ondas reflejadas (eco - imágenes del interior del organismo), la información del transductor se comunica a un escáner de ultrasonido y los datos se proyectan en un monitor. Las imágenes se capturan en tiempo real, por lo tanto pueden mostrar la estructura y el movimiento de los órganos internos del cuerpo, así como también la sangre que fluye por los vasos sanguíneos (Fig. 8-1, 8-2)

La tomografía viene del griego tomos que significa corte o sección y de grafía que significa representación gráfica. La palabra axial significa "relativo al eje", el plano axial es aquel que es perpendicular al eje longitudinal del cuerpo. Computarizar significa someter datos al tratamiento de una computadora. La tomografía axial computarizada o TAC es una exploración con rayos X apli-

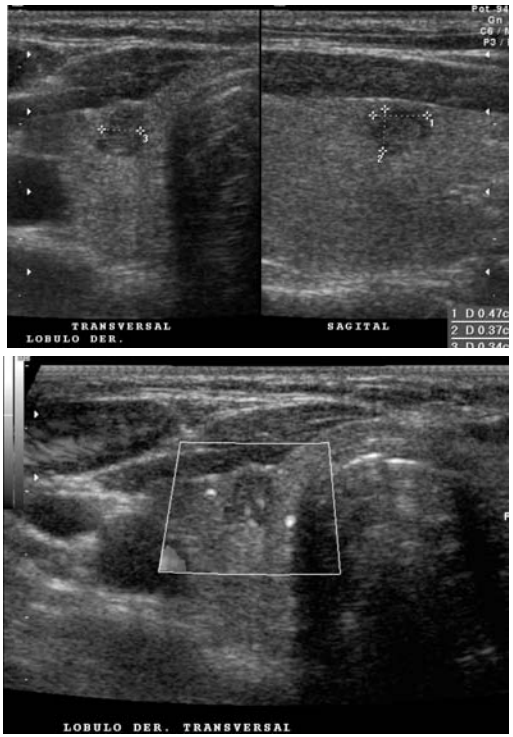


Figura 8-1, 8-2. Nódulo sólido, hipoecoico, con vascularidad central al Power Doppler en el lóbulo tiroideo derecho

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

cada al estudio del cuerpo humano, obtiene cortes transversales a lo largo de una región concreta del cuerpo (o de todo él). La TAC obtiene múltiples imágenes al rotar alrededor del cuerpo. Una computadora combina todas estas imágenes en una imagen final que representa un corte del cuerpo como si fuera una rodaja. Esta máquina crea múltiples imágenes en rodajas (cortes) de la parte del cuerpo que es estudiada. La TAC es muy útil para el estadiaje o estudio de extensión del cáncer. Incluso para la simulación virtual y planificación de tratamiento del cáncer con radioterapia es imprescindible el uso de imágenes en tres dimensiones que se obtienen de la TAC. Entre las ventajas de la TAC se encuentra que es una prueba rápida de realizar, que ofrece nitidez de imágenes que todavía no se han superado con la resonancia magnética como es en abdomen y en la visualización de hueso, entre sus inconvenientes se cita que la mayoría de veces es necesario el uso de contraste intravenoso y que al utilizar rayos X, se reciben grandes dosis de radiación ionizante, sobre todo con los equipos multidector.

La Resonancia Magnética es un fenómeno físico basado en las propiedades magnéticas que poseen los protones de hidrógeno. La RM permite alinear los campos magnéticos de diferentes núcleos en la dirección de un campo magnético externo, El pulso de radiofrecuencia hace que los protones de hidrógeno que integran los tejidos del organismo resuenen en grados variables, generándose una señal u onda electromagnética, la cual es detectada y después de un procesamiento complejo de la información se presenta una imagen en el monitor.

TRACTO GASTROINTESTINAL-URINARIO

Esófago

El estudio con bario proporciona un detalle fino de la mucosa y permite la visualización fluoroscópica de la motilidad esofágica, por lo que se considera al esofagograma con bario un estudio de imagen útil para el diagnóstico temprano del cáncer de esófago. En el cáncer temprano, cambios tan sutiles como rigidez focal de la pared, irregularidad de los márgenes y adelgazamiento de la columna de bario pueden ser visibles en el esofagograma con doble contraste. Un estudio de doble contraste es aquel en el que se utilizan dos agentes de contraste para examinar el órgano en cuestión, se utiliza un agente efervescente que genera dióxido de carbono para distender la luz del órgano y bario de alta densidad para cubrir y pintar la mucosa. El aspecto del cáncer esofágico en el esofagograma es una masa intraluminal irregular, que puede ser sésil, polipoide o ulcerosa, la presentaciones menos comunes son las formas infiltrativas y varicoides (Fig. 8.3).

La tomografía computada (TC) no permite la valoración detallada de la mucosa pero proporciona información sobre los tejidos que rodean el esófago: permite valorar la extensión del tumor, metástasis y determinar la existencia o ausencia de ganglios linfáticos, por lo tanto es útil en la estadificación preoperatoria del cáncer de esófago. El involucro del mediastino, la extensión al árbol traqueobronquial, aorta y pericardio pueden detectarse por TC (Fig. 8-4).

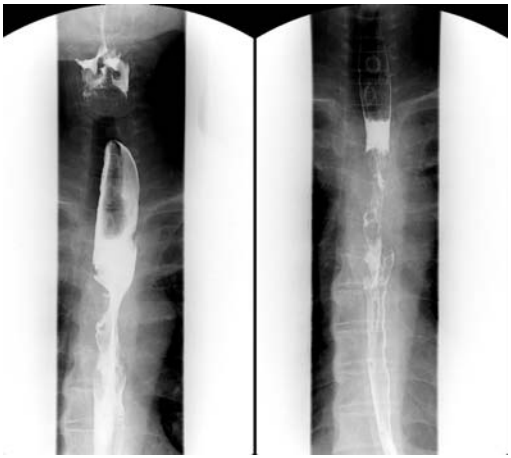


Figura 8-3. Cáncer de Esófago

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

La Resonancia Magnética no ha demostrado ser superior a la TC en la estadificación del cáncer de esófago.

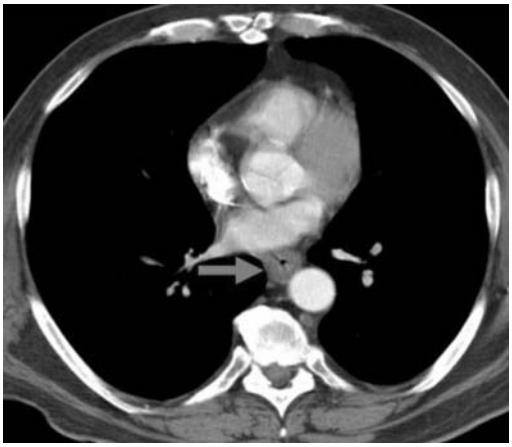


Figura 8-4. TAC. Cáncer de Esófago Inferior.

Estómago

Los estudios con bario han sido utilizados para el diagnóstico de cáncer gástrico, particularmente los estudios de doble contraste, está técnica es importante para la detección de cánceres superficiales y para distinguir entre úlcera benigna y maligna.

Los signos radiográficos de una úlcera maligna son:

- Los pliegues gástricos no llegan al borde del cráter de la úlcera
- Los pliegues gástricos son irregulares, están amputados o unidos
- El cráter de la úlcera no se proyecta más allá del lugar esperado en la pared gástrica. (Fig. 8-5)
- Signo del menisco de Carman: en el bario como contraste, la compresión de los bordes de una úlcera maligna hace que las paredes de la úlcera toquen y atrapen el bario. El bario atrapado se localiza en el lecho ulceroso, que tiene un aspecto meniscoide (el borde interno es cóncavo hacia el lumen). (Fig. 8-6)
- Complejo de Kirkland: se alude a los bordes apilados de la úlcera, con los que entran en contacto. Esto se proyecta como un reborde lúcido alrededor de la úlcera en los estudios gastroduodenales en que el radiólogo comprime la pared abdominal anterior.

Las imágenes radiográficas del cáncer gástrico en una serie gastroduodenal son:

- Masa polipoide con o sin ulceración, y con o sin modularidad
- Cáncer difuso superficial y plano, en ocasiones con ulceraciones muy superficiales. Carcinomas escirros que infiltran la submucosa (estómago en botella de cuero)

La tomografía computada puede detectar adenomegalias, la extensión directa a los órganos circundantes y metástasis (Fig-8-7, Fig 8-8)

Figura 8-5. Ulcera gástrica maligna curvatura menor.

Figura 8-6. Ulcera gástrica maligna, el bario es atrapado por la úlcera.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Figura 8-7. TAC Cáncer de Estómago Antro.

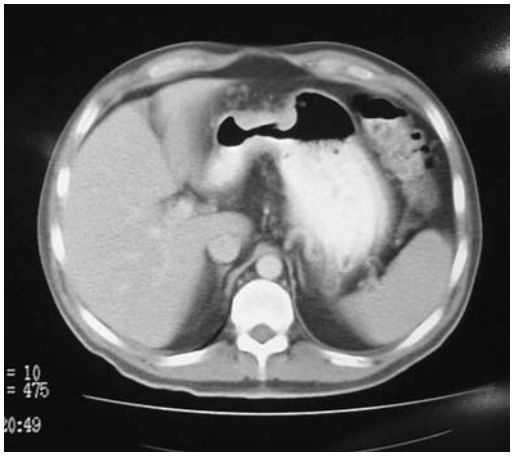


Figura 8-8. Cáncer Estómago.

Figura 8-9. Masa Polipoide en Cáncer de Colon.

Figura 8-10. Imagen en hueso de manzana en Cáncer de Colon.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Colon

El enema baritado con doble contraste es útil para la detección de cáncer colorectal en pacientes sintomáticos.

Los diferentes aspectos radiográficos del cáncer de colon en el enema de bario son:

- Pólipos
- Masa polipoide (Fig-8-9)
- Estrechamiento circunferencial: lesión en hueso de manzana o en anillo de servilleta (Fig. 8-10).
- Lesiones planas parecidas a placas, que producen líneas anormales o un patrón de superficie reticular/vellosa
- Forma de linitis plástica, con una zona de estrechamiento alargada y bordes convergentes

La sensibilidad de la TC para detectar carcinoma primario de colon varía entre 68% y 95%, dependiendo del tamaño de la lesión, por lo tanto no puede ser utilizada como la primera modalidad de diagnóstico de tumores colorectales por su baja sensibilidad para lesiones pequeñas y baja especificidad para estos hallazgos (Fig. 8-11).

Hígado

El aspecto del carcinoma hepatocelular en los estudios de imagen es:

Puede aparecer como una lesión focal, que invade las venas porta o hepática. El cáncer hepatocelular también puede ser multifocal o encontrarse difuso en el hígado, por lo general produce una imagen heterogénea. En la TC y la RM por lo general se intensifica más que el hígado adyacente después de administrarse contraste intravenoso, sobre todo cuando se obtienen imágenes en un lapso de unos 20 s después de administrado el contraste (durante la fase arterial hepática de intensificación del hígado por el contraste, debido a que el cáncer hepatocelular está hipervascularizado e irrigado por la arteria hepática). (Fig. 8-12).

En TC la lesión es hipodensa en la fase venosa portal. En RM, en la secuencia T1 normalmente es hipointenso respecto al parénquima hepático de alrededor o hiperintenso. La señal hiperintensa se encuentra más a menudo en los tumores más grandes y probablemente esté relacionada con un cambio graso o un exceso de proteínas transportadoras de cobre y glucógeno. En T2, las le-

Figura 8-11. TAC Cáncer de colon izquierdo.

Figura 8-12. TAC Neoplasia en Higado.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

siones pequeñas <2cm pueden ser isointensas o hipointensas. Las lesiones más grandes son hiperintensas y heterogéneas.

Riñón

La mayoría de los tumores son sólidos, pueden ser hipoecoicos, isoecoicos o hiperecoicos. El ultrasonido es un método excelente para estudiar la VCI intrahepática y determinar la extensión craneal del trombo venoso tumoral. El Doppler tiene una sensibilidad elevada para detectar la vascularización tumoral.

El ultrasonido es inferior a la TC y a la RM para la estadificación (Fig. 8-13).

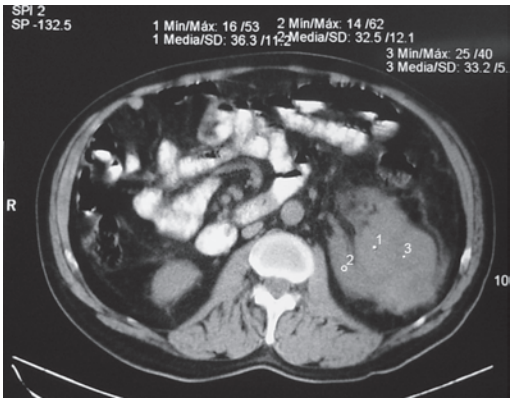


Figura 8-13. TAC Cáncer de Riñón.

LA PELVIS FEMENINA

Existen varias técnicas de diagnóstico por imagen disponibles para la evaluación de la pelvis femenina y cada una tiene sus ventajas. El propósito de este capítulo es presentar los conceptos básicos en imagen para el diagnóstico, estadificación y seguimiento de los tumores del aparato reproductor femenino.

- Urografía Intravenosa: Permite evaluar la repercusión de la extensión del tumor en el tracto urinario superior y la vejiga, desde obstrucción ductal hasta extensión tumoral en el tracto urinario.
- Radiografía de Tórax: Es útil para la búsqueda de metástasis, deben incluirse las proyecciones anteroposterior (AP) y lateral.
- Ultrasonogragía:Está indicada en la evaluación inicial y valoración de tumor residual, recurrencia o progresión de la enfermedad después del tratamiento. Se utilizan equipos en tiempo real con transductores convexos de 3.5-5.0 Mhz y endocavitario de 5.0 Mhz.

Se tienen que explorar el hígado, riñones, retroperitoneo, pelvis y ganglios linfáticos pélvicos, en estos dos últimos casos con la vejiga distendida. Para las neoplasias de ovario, poner atención al saco de Douglas, mesenterio del intestino delgado, corredera paracólica derecha, la superficie hepática y la cúpula diafragmática ya que son sitios frecuentes de implantes secundarios.

- Tomografia computada (TAC). La tomografía multicorte puede explorar el abdomen y la pelvis en un solo barrido. El uso de medio de contraste oral con iodo delimita los contornos del intestino delgado, su uso en el rectosigmoides ayuda también a delimitarlo. El medio de contraste intravenoso, permite diferenciar los ganglios linfáticos de los vasos sanguíneos. En sospecha de carcinoma de ovario, la exploración abdominal de incluir de las crestas iliacas a la cúpula diafragmática, en el carcinoma uterino de las crestas iliacas a los pedículos renales y en todos los casos la exploración pélvica está diseñada de las crestas iliacas a la sínfisis del pubis.
- Resonancia Magnética: La exploración se lleva a cabo con el paciente en posición supina y con la vejiga distendida. La secuencia T1 es útil para la búsqueda de extensión a parametrios y vejiga así como para identificar adenopatías. La secuencia T2 da detalles del cérvix e identifica el tumor. El plano axial permite delimitar las paredes laterales de la vejiga, parametrios, vagina y ovarios, y particularmente es útil en la bús-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

queda de adenopatías. El plano sagital muestra el cuerpo uterino y el cérvix, permite evaluar la extensión rectal y vesical. El plano coronal muestra ovarios y parametrios. La administración de gadolinio endovenoso ayuda a diferenciar tumor de retención de líquido intrauterino.

Carcinoma de Ovario

El papel principal de las técnicas de imagen en los tumores malignos de ovario es detectar una masa ovárica.

Se prefiere el ultrasonido transvaginal por la cercanía del transductor con el ovario que permite un mejor detalle del mismo. La detección de una masa quística anexial en la mujer premenopausica es el diagnóstico más común. Entre los criterios de malignidad se encuentran: elementos ecogénicos sólidos (94.5%), tamaño mayor de 5 cm (89%), septos gruesos irregulares y nódulos murales (72.5%), ascitis (38.5%) y metástasis (25%). (Fig. 8-14).

El apoyo del Doppler se basa en la premisa de que las masas malignas, debido a su neovascularización interna, tendrán un elevado flujo diastólico que puede ser detectado en las morfologías de onda del Doppler espectral. El crecimiento tumoral maligno depende de la angiogénesis con el desarrollo de vasos tumorales anormales. Estos vasos anormales carecen de músculo liso dentro de sus paredes, lo cual, junto con los cortocircuitos arteriovenosos, dan lugar a una disminución de la resistencia vascular y, por tanto, a mayores velocidades de flujo diastólico.

La Tomografía Computada y la Resonancia Magnética se utilizan para la estadificación del tumor y dan información de la extensión tumoral.

Carcinoma Endometrial

El papel principal de las técnicas de imagen en el carcinoma endometrial es diagnosticar alguna anormalidad del endometrio en la mujer con sangrado postmenopáusico.

Ecográficamente se observa un endometrio engrosado con ecogenicidad heterogénea, con márgenes irregulares o pobremente definidos. La integridad del halo subendometrial (capa interna del miometrio) normalmente indica invasión superficial, mientras que la obliteración del halo es indicativa de invasión profunda (Fig. 8-15). El ultrasonido transvaginal y la secuencia T2 de Resonancia Magnética (RM) sin contraste tienen una precisión similar para determinar invasión miometrial, pero la RM con contraste es superior a ambas en la demostración de invasión miometrial. La RM también puede valorar la extensión cervical. La Tomografía Computada (TC) también puede ser útil para la estadificación, mediante la demostración de linfadenopatías y de enfermedad a distancia.

Figura 8-14. Ultrasonido Pélvico Imagen de Neoplasia Maligna de Anexo.

Figura 8-15. Engrosamiento de endometrio, diagnóstico ecográfico de carcinoma de endometrio.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Carcinoma cervical

El ultrasonido puede demostrar una masa sólida hipo o hiperecoica que involucra el cérvix y puede estar asociada a una cavidad uterina ocupada por líquido. Para la estadificación se utiliza la TC y RM. En la secuencia T1, el tumor es visible cuando deforma el cérvix y en T2 se observa hiperintenso (8-16).

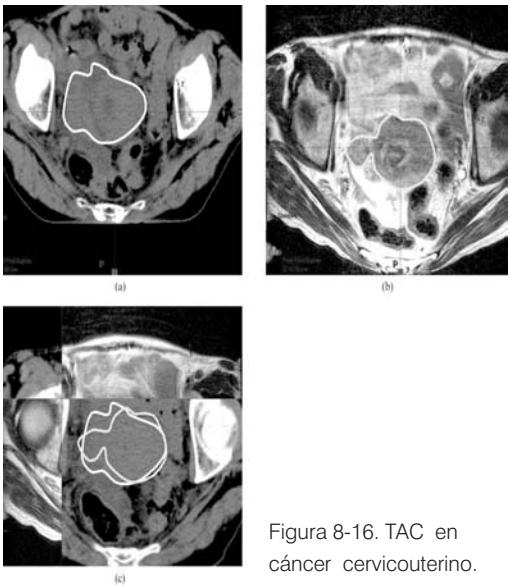


Figura 8-16. TAC en cáncer cervicouterino.

CONCLUSIONES

Los estudios de imagen son un apoyo en el diagnóstico clínico en el paciente con cáncer, el diagnóstico final lo determina el estudio histopatológico, de tal manera que el paciente con cáncer se debe estudiar de manera integral para establecer el diagnóstico y tratamiento especializado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vanel D. Imaging Strategies in Oncology. New York: Editorial Board; 1993.
2. Rumack C. Diagnóstico por ecografía. Madrid: Marbán; 2004.
3. Scott P. Secretos de Radiología. Madrid: Elsevier Mosby; 2006.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

9 MARCADORES TUMORALES

Gregorio Quintero Beuló

DEFINICIÓN

Son sustancias que normalmente se encuentran en cierta concentración en nuestro organismo pero que en algunas patologías neoplásicas especificas pueden descubrirse en cantidades mayores a las normales en sangre principalmente, aunque en orina y en otros líquidos corporales se pueden encontrar elevados por encima de las concentraciones habituales.

UTILIDAD

Además de que desempeñan un papel muy importante en el diagnóstico de algunos subtipos de cánceres, también los niveles de marcadores tumorales son medidos antes de dar tratamiento para ayudar al médico a dar la terapéutica adecuada y valorar la eficacia de dicho tratamiento con el paso del tiempo así como poder monitorear en algunos casos recurrencias de manera temprana según la elevación de sus niveles sobre lo normal.

Básicamente se utilizan los anteriores para:

- Pruebas de detección oportuna del cáncer
- Diagnóstico del cáncer
- Determinación del pronóstico para ciertas neoplasias
- Determinación de la eficacia del tratamiento del cáncer
- Detección del cáncer recurrente

MARCADORES TUMORALES ESPECÍFICOS

Antígeno Prostático Específico

Se encuentra en concentraciones bajas en la sangre en todos los varones adultos y es producido por las células normales y anormales de la próstata. Se puede elevar en pacientes con enfermedades benignas de la próstata como la prostatitis o la hipertrofia prostática benigna, pero también en pacientes que presenten patología maligna. Si bien la elevación de este antígeno no diferencia entre la patología maligna de la benigna, cierta elevación por arriba de 4 ng/dl relacionada con la edad y los síntomas del paciente indican que son necesarias otros tipos de pruebas para determinar la etiología de dicha elevación.

Fosfatasa Ácida Prostática

Se presenta en pequeñas cantidades en sangre en forma normal y puede elevarse en pacientes con enfermedades prostáticas tanto benignas como malignas y se ha descritos que su uso más importante es en pacientes con enfermedad diseminada prostática. Cabe mencionar que este marcador tumoral se puede elevar también en otras patologías como es la enfermedad de Paget, leucemias, linfomas, osteoporosis y cirrosis hepática, entre otras.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

CA 125

Es producido por una gran cantidad de células, pero particularmente por las células del cáncer ovárico. Su utilización es para monitorear a las mujeres que se encuentran durante o posteriormente al tratamiento para el cáncer epitelial de ovario, sobre todo en pacientes que tienen etapas avanzadas. Lamentablemente su uso como método de detección ha sido cuestionado ya que deja de detectar muchos casos de cáncer de ovario en etapa temprana por lo que ha fallado en este concepto.

Alfa Feto proteina

Este producto como su nombre lo indica es producida por un feto en desarrollo. Sus elevaciones son características en pacientes con cáncer de hígado o que presentan tumores de origen germinal ya sean de ovario o de testículo.

Gonadotropina Coriónica Humana Fracción Beta

Es producida normalmente por la placenta durante el embarazo. Su utilización en la oncología es bien conocida ya que se eleva en pacientes con coriocarcinoma ya sea puro o mezclado con otros tumores germinales ya sean de testículo u ovario. También es utilizado como marcador en pacientes con enfermedades del trofoblasto que entre ellos se encuentra el coriocarcinoma en útero.

Deshidrogenasa Láctica

Es una proteína que se encuentra producida por las células de todo el cuerpo. Gran cantidad de neoplasias elevan por otra parte los niveles de esta sustancia, sobre todo cuando la carga tumoral es importante. Su elevación más marcada es en pacientes que presentan tumores germinales testiculares y en algunos linfomas.

CA 15.3

Esta proteína tiene su utilidad clínica en pacientes con cáncer de mama, sobre todo en pacientes con tumores avanzados; lamentablemente su utilización ha sido muy cuestionada ya que en muchos pacientes sobre todo en etapas tempranas la elevación no se encuentra presente y en la actualidad prácticamente este antígeno no se utiliza para seguimiento y pronóstico.

CA 19.9

Este antígeno es poco específico para diagnosticar algún tipo de cáncer en especial. Se ha encontrado su elevación en pacientes que presentan cánceres de origen celular mucinoso, como por ejemplo en cáncer de ovario epitelial con subtipo mucinoso. También se eleva y es pronóstico de resecabilidad en pacientes con cáncer de páncreas y se encuentra utilidad en menor porcentaje en pacientes con tumores de encrucijada bilio pancreática.

Antígeno Carcinoembrionario

Es un marcador tumoral muy utilizado en pacientes con cáncer de tubo digestivo, que ha sido estudiado desde algunas décadas anteriores y que ha encontrado su lugar y su impacto en pacientes que presentan cáncer colorectal. En este tipo de neoplasia este antígeno es pronóstico y sirve para dar seguimiento a los pacientes que lo padecen, ya que la elevación de este marcador conlleva una suposición de recidiva local o a distancia.

Tiroglobulina

Esta glucoproteína que es sintetizada normalmente por el retículo endoplásmico rugoso de las células foliculares del tiroides y tiene su regulación por la TSH. Su utilidad en la oncología es que la mayoría de los pacientes que tienen cánceres de tiroides de tipo folicular o papilar elevan esta proteína, pero también se puede elevar en padecimientos benignos de esta misma. Por lo anterior se ha encontrado que su principal aplicación es para el seguimiento de estos tipos de cánceres.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

OTROS

CA 27.29

Este marcador es muy semejante al Ca 15.3 ya descrito con anterioridad y su utilidad es de igual manera en el cáncer de mama. Es un marcador tumoral mas reciente pero no ha demostrado ser mejor que el Ca 15.3

HER2 NEU

Es un marcador útil para predecir el pronóstico de muchos tipos de cáncer, sobre todo y más estudiado en la actualidad en pacientes con cáncer de mama aunque no es exclusivo de esta neoplasia. Se requiere una muestra de tejido para su análisis y no es detectado en sangre. Su elevación o sobre expresión indica por lo general mal pronóstico.

Beta 2 microglobulina

Es muy utilizado en pacientes con linfomas, leucemias y sobre todo en mieloma múltiple y es un fuerte predictor del pronóstico en estas neoplasias.

Cromogranina A

Es producida por tumores neuroendócrinos, considerado como un marcador muy sensible ya que se eleva en pacientes aun con enfermedades tempranas.

Enolasa Específica Neuronal

Es utilizada al igual que la cromogranina A en pacientes con tumores neuroendócrinos, siendo no tan sensible como la anterior, por lo que su utilidad es para el seguimiento de estos pacientes.

S-100

Es una proteína específica para pacientes con células de melanoma ya sea primario o metastásico.

Calcitonina

Es una hormona producida por las células parafoliculares tiroideas y su acción fisiológica es disminuir los niveles plasmáticos de calcio. Se eleva específicamente en pacientes con carcinoma medular de tiroides, siendo un marcador específico para esta patología.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Cáncer Institute. Tumor markers. Disponible en: http:// www.cancer.gov
2. Associated regional and university pathologist laboratorios. ARUPs laboratory test directory. Nov. 2007
3. Bigbee W, Herberman RB, et al. Tumor markers and inmunodiagnosis. Cancer Medicine. 6th ed.New York: 2003,p 209-20
4. López A, Ortega G, et al. La situación del cáncer en España. Madrid: Ministerio de sanidad y consumo; 2005.
5. Mucci E, Giovannucci S, et al. Risk factors, prevention and screening prostate cancer symposium. ASCO 2006.
6. Lázaro MV, De las casas M, et al. Marcadores tumorales y cáncer de ovario. Revisiones en cáncer 2004; 18, 2004: 23-9.
7. González B y cols. Factores pronósticos en oncología. Madrid: Interamericana; 2005.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

10 ENDOSCOPIA GASTROINTESTINAL EN ONCOLOGÍA

Enrique Martín del Campo Mena

La endoscopia gastrointestinal es un elemento indispensable en la actualidad en el campo de la gastroenterología, los avances tecnológicos en definición y en calidad de imagen han permitido que esta especialidad se introduzca cada vez más en la Oncología.

Siendo una especialidad eminentemente visual el siguiente capítulo es una recopilación de imágenes y situaciones clínicas comunes en el desarrollo de la práctica de la endoscopia asociada a los tumores malignos, de ninguna manera intenta ser una obra de referencia para el lector, sino un elemento de decisión oportuna y especializada, se sugiere revisar libros completos del tema para conocer más a fondo cada detalle de cada neoplasia en particular.

Cuando se visualiza a la endoscopia en terreno oncológico esta herramienta va mas allá de la descripción o de la toma de biopsia para estudio histopatológico. Sino que también se ha involucrado en la estadificación, resección curativa de algunas lesiones tempranas y en la paliación de los síntomas que producen las lesiones avanzadas del tracto digestivo.

Para poder entender la Endoscopia Oncológica necesitamos primero que nada reconocer las ventajas y las limitaciones de esta tecnología y observar como el Endoscopista se ha integrado como un elemento activo e integral en el manejo de los pacientes con cáncer gastrointestinal, siguiendo el desarrollo embrionario de la boca hasta el ano, la mejor manera de abordar este tema en particular es siguiendo este sentido.

Los síntomas principales que llevan al paciente oncológico para realizarse un estudio endoscópico son:

1. Disfagia progresiva (alta o baja)
2. Sensación de plenitud postprandial.
3. Obstrucción gástrica
4. Hematemesis
5. Reflujo Gastroesofágico
6. Ictericia mas Acolia
7. Melena
8. Hematoquezia
9. Obstrucción intestinal (alta o Baja)
10. Sensación de cuerpo extraño en pelvis
11. Cambios en el patrón intestinal
12. Diarrea, mucorrea.
13. Pérdida de peso inexplicable y
14. Dolor rectal

El médico general o de primer contacto después de un buen interrogatorio y un minucioso examen físico (incluyendo tacto rectal) deberá orientar al paciente en cuanto a las posibilidades diagnosticas. El cáncer gastrointestinal es un problema de salud mundial y su frecuencia es relativamente alto en nuestra población, es común que el médico no especializado retrase el diagnostico con errores comunes como:

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Figura 10-1. Unidad de Endoscopia.

1. Enfermedad por Reflujo Gastroesofagico
2. Gastritis
3. Ictericia por Hepatitis
4. Colitis
5. Parasitosis y o patología benigna rectal como:
6. Hemorroides o fisuras.

Por lo tanto es imperativo que ante la persistencia de síntomas (posterior a un curso simple de medicamentos de primera línea si la sospecha inicial fue baja), la indicación de estudio endoscópico se debe llevar a cabo.

En países donde la incidencia de Cáncer Gástrico (Japón) o Colorectal (Estados Unidos) es elevada la prevención y detección oportuna con endoscopia es un estudio de rutina. En México, la gran mayoría de los pacientes se diagnostican en estadios avanzados ya que no existen recomendaciones universales para llevarse a cabo estos estudios de escrutinio.

La unidad de endoscopia cuenta en condiciones optimas con el equipo necesario para investigar el Esófago y Estomago: Panendoscopio; Duodeno: Duodenoscopio; Sigmoides: sigmoidoscopio y Colon: colonoscopio.

En la actualidad los equipos de video brindan de manera simultánea la posibilidad de grabar el estudio, se considera un espacio amable y silencioso, con la ayuda de la enfermera especializada en el manejo y limpieza del equipo endoscópico. (Fig 10-1). El estudio incluye una descripción de-

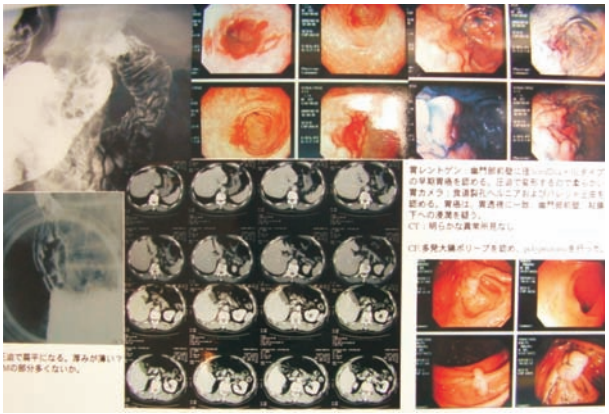


Figura 10-2. Estudio endoscópico.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Figura 10-3. Revisión endoscópica de hipofaringe-laringe.

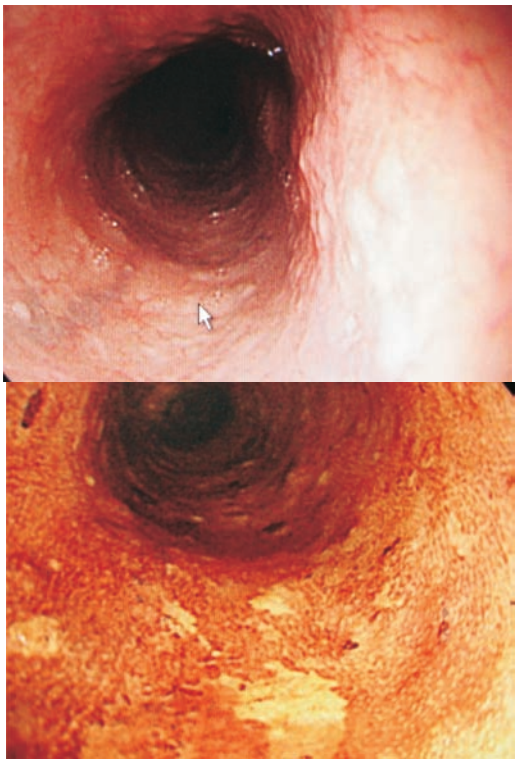


Figura 10-4. Estudio esofágico.

tallada del procedimiento, así como un consentimiento informado. La posibilidad de sangrado por mínimo que sea o dolor durante el estudio es real y depende en muchas ocasiones de la relación medico paciente y del estado general del paciente así como de su diagnostico de base.

El estudio endoscópico es un complemento del diagnostico del paciente oncológico, en la imagen se aprecia una serie radiológica contrastada y una tomografía computada de abdomen de un paciente con una lesión gástrica. Es especialmente útil para poder visualizar la relación intraluminal de la lesión en estudio, desglosa sus características tales como: tamaño aproximado, localización, forma, extensión y sitio de la toma de biopsia.

ESÓFAGO

El estudio endoscopio gastrointestinal comienza con la revisión desde la cavidad oral, la orofaríngе, hipofaringe e incluso la laringe (donde se tiene la oportunidad de valorar la movilidad de las cuerdas vocales); todo esto antes de iniciar la revisión del esófago (Fig 10-3).

El trayecto de este órgano generalmente es lineal cubierto por una mucosa de color rosa en toda su extensión, el cáncer epidermoide suele presentarse en pacientes de edad avanzada con antecedente de alcoholismo y tabaquismo asociado, en este grupo de personas es recomendable realizar pruebas de rutina, para la identificación de las lesiones tempranas la utilización de tinción de Lugol (Fig. 10-4), similar al procedimiento en el cuello uterino, permite realzar el tejido que no fija el iodo contenido en la tinción. En estas lesiones de menor pigmentación es donde se debe realizar una biopsia dirigida y establecer el diagnóstico certero.

La invasión u otros órganos, alteran la morfología del esófago, esto se traduce en disfagia progresiva: primero a sólidos y en estadios últimos a líquidos incluso a la saliva, hemorragia crónica caquexia que se asocia a deshidratación severa en el peor de los casos. (Fig. 10-5)

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

11 LAPAROSCOPIA EN ONCOLOGÍA

Ismael Quezada Adame / Efraín A. Medina Villaseñor

La historia se ha visto transformada radicalmente por eventos que han modificado su transcurrir natural generando, en consecuencia, cambios en la perspectiva respecto de nuestro ser y entorno. Estas revoluciones han permeado todos los ámbitos posibles del quehacer humano y por ende la ciencia se ha beneficiado de ellas. Sin duda, la revolución informática y sus aplicaciones han sido factor primordial para los avances médicos de los últimos años, convirtiéndose junto con los conceptos de Billroth, Lister, Virchow y Morton en parteaguas paradigmáticos dentro de la práctica médica. Claro ejemplo lo es el arribo de la laparoscopía a la cotidianeidad quirúrgica.

A partir de su primera aplicación exitosa en una colecistectomía a mediados de la década de los años 80's, se generalizó aceleradamente en todo el mundo creando expectativas que al principio no se contemplaban (Fig. 11-1). Una de ellas, hoy vigente, es la intención de aplicar la cirugía laparoscópica al tratamiento del cáncer y aunque en algunos centros quirúrgicos se cuenta con amplia experiencia e infraestructura idónea, dicho objetivo está aún lejos de cumplirse debido a la peculiares exigencias de los criterios quirúrgico-oncológicos en el tratamiento óptimo actual. Sin embargo con el advenimiento de nuevas tecnologías y adquisición de experiencia se puede vislumbrar que en un futuro será posible. Por el momento nos corresponde seguir los lineamientos consensuados por las instituciones avaladas al respecto, con la finalidad de ofrecer el mejor resultado a nuestro paciente.

Figura 11-1. Carl Mühe (izquierda) y Phillippe Mouret (derecha) se disputan el crédito de la primera colecistectomía exitosa en Alemania en 1985 y Francia en 1987 respectivamente.

CRITERIO ONCOLÓGICO VS. CRITERIO QUIRÚRGICO LAPAROSCÓPICO

En oncología "el mejor tumor es el que está en la charola". Esto hace referencia al éxito que representa el extraer en su totalidad la enfermedad neoplásica (incluso con extirpaciones o resecciones

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

multiorgánicas en bloque), con amplitud de márgenes sanos, mínima manipulación del tumor y control de las posibles vías de diseminación durante la cirugía.

Dentro de la cirugía laparoscópica y debido a su corta historia, la búsqueda constante de superar la curva de aprendizaje hace que el cirujano considere un éxito concluir el procedimiento sin convertirlo (cirugía abierta) y posteriormente mejorar su tiempo quirúrgico; si bien, estos conceptos no son contrarios a los oncológicos tampoco son coincidentes por lo que debemos considerar en todo momento como prioritarios a los últimos.

Cuando se logra la conjunción de todos los objetivos (criterio oncológico laparoscópico) (Tabla 11-1), podemos afirmar que se demuestra la aplicabilidad de la laparoscopía en el tratamiento del cáncer, sin embargo actualmente son pocos los ejemplos. Probablemente con el constante adiestramiento, apoyo en técnicas y tecnologías destinadas a éste propósito la cantidad aumentará, pero por el momento, el seguimiento de las recomendaciones emitidas por los consensos oncológicos debe ser estricto, ya que de ello dependerá en gran parte el pronóstico de nuestro paciente.

VENTAJAS DE LA CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA

La mínima invasión es la piedra angular de las bondades de la cirugía laparoscópica y sobre la cual se apoyan sus recomendaciones. El hecho de disminuir enormemente la respuesta inflamatoria y preservar la inmunológica durante el trauma quirúrgico, explica la evolución pronta a la homeostasis. La menor elevación plasmática de proteína C reactiva e interleucinas pro inflamatorias lo han demostrado. En contraste, la laparotomía, *per se*, provoca supresión de linfocitos T y células NK (natural killer) así como liberación de factor de necrosis tumoral alfa (FNT), factor de crecimiento plaquetario y radicales superóxido vía macrófagos[1,2,3,4,5] que pueden ser condiciones adversas en cualquier paciente, más aún en el oncológico. Es pues, fácil demostrar la superioridad de la cirugía laparoscópica en la recuperación postoperatoria del íleo quirúrgico y disminución del dolor, que se ven reflejados en un rápido inicio de la alimentación, movilización del paciente, menor estancia hospitalaria y reintegración a las actividades cotidianas.[6,7]

Adicionalmente, la vía laparoscópica ofrece un buen campo de visión proporcionado por el es-

Cuadro 11-1. PRINCIPIOS ONCOLÓGICOS EN LAPAROSCOPÍA

• Ligadura proximal del aporte arterial primario	Antes de manipular el tumor
• Adecuados márgenes distales y proximales	Si se requiere resección en bloque, convertir
• Linfadenectomía	El número de ganglios mínimo de acuerdo a las guías de cirugía abierta.
• Técnica “no tocar”	No perforar el tumor. Evitar manipulación excesiva
• Prevención de implantes en heridas (<1%)	Baja presión de CO2 o uso de Helio. Fijación de trocares Evacuación del neumoperitoneo vía puertos. Cierre de heridas de los puertos Irrigación de la herida (iodopovidona, 5 FU, etc.)

Fuente: Practice/Clinical Guidelines by the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES)

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

pacio generado mediante el neumoperitoneo (aunque nunca comparado con el campo visual de 150° de los ojos humanos). Esto permite una asequibilidad visual a toda la cavidad peritoneal y sus órganos comparativamente similar a la de la laparotomía. El beneficio extra de la laparoscopía en este rubro es la posibilidad de magnificar la imagen adquirida hasta 20 veces el tamaño real, con lo que se pueden observar a detalle características que a la vista pasarían desapercibidas, permitiendo aplicar una técnica minuciosa, "milimétrica" (Fig. 11-2).

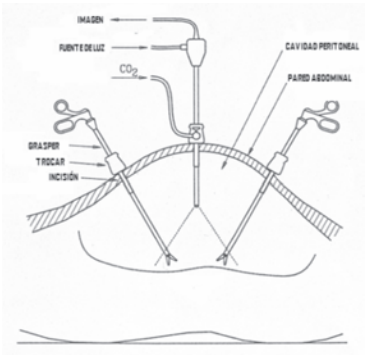


Figura 11- 2. El espacio generado por el neumoperitoneo permite la visualización de toda la cavidad peritoneal.

LIMITACIONES DE LA CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA

Éstas se refieren, en principio, a la imposibilidad de aplicarse a cualquier paciente. Las contraindicaciones absolutas y relativas de su uso van desde estados clínicos (embarazo) hasta patologías específicas que interfieren con la aplicación del neumoperitoneo (cardiopatías, neumopatías) o con la efectividad de éste para generar el espacio visual y de acción necesario (adherencias postquirúrgicas) Tabla 11- 2.

Rapidez de acción y reacción son características de la laparotomía por el acceso inmediato y múltiple que se tiene para la resolución de eventualidades así como la oportunidad de aplicar los millones de movimientos posibles de la extremidad superior humana; en el caso laparoscópico dichos movimientos disminuyen considerablemente (menos de mil) por más habilidad que se tenga;[8] el cirujano tiene además la posibilidad de echar mano del adiestrado sentido del tacto, lo que probablemente influirá en las decisiones que tome durante la cirugía. La carencia de estos elementos es otra limitante de la laparoscopía (Fig. 11-3).

Tabla 11-2. CONTRAINDICACIONES DE LA CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA (absolutas o relativas)

• Necesidad inminente de Laparotomía	Obstrucción intestinal Perforación de víscera Enfermedad oncológica avanzada
• Incapacidad para tolerar la anestesia general o neumoperitoneo	Inestabilidad hemodinámica, cardiopatías descompensadas (TAS <90mmHg) Neumopatía descompensada, Hipercapnia > 50 torr Síndrome compartamental abdominal
• Alteraciones de la pared abdominal	Infecciones de tejidos blandos (celulitis) Heridas abiertas Cicatrices múltiples por cirugías abdominales Laparotomía en los 30 días previos
• Otros	Coagulopatía incorregible Embarazo(1er y 3er trimestre)

Fuente: Practice/Clinical Guidelines by the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES)

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

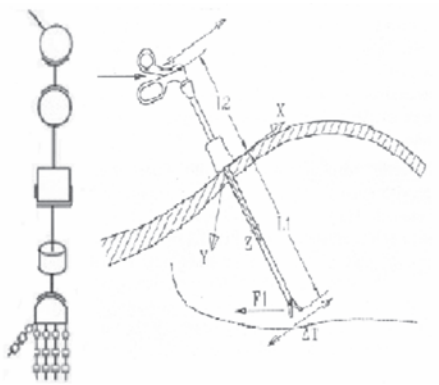


Figura 11-3. Las articulaciones en la extremidad superior humana la proveen de 29 grados de libertad que se traducen mas de 594 millones de posibles movimientos en tanto que en laparoscopía solo se pueden realizar 729 debido a sus 3 grados de libertad.

La visión bidimensional propia de observar imágenes en una pantalla modifica la perspectiva del cirujano acostumbrado a la tercera dimensión de la cirugía abierta, y en tanto éste se habitúa al cambio, será una dificultad muchas veces no muy fácil de sortear[8]. Se añaden entonces a nuestra lista los factores propios del cirujano que realiza la cirugía laparoscópica. El número de cirugías necesarias para considerarse apto varía de acuerdo al procedimiento; dicha destreza influye directamente en el tiempo quirúrgico utilizado y la probabilidad de conversión.

Finalmente se debe considerar como limitante, la falta de aplicación generalizada por factores económicos e institucionales.

No olvidemos que las antes mencionadas son desventajas generales de la laparoscopía. Comentario extra merecen las que se presentan en cirugía oncológica.

Si consideramos que en México un gran porcentaje de los casos oncológicos referidos a los centros especializados se encuentran en etapa clínica avanzada, fuera de tratamiento quirúrgico, el resto es un número reducido de pacientes en estadios tempranos de la enfermedad que pueden ser candidatos a cirugía laparoscópica.

La resección completa del tumor, con márgenes amplios libres de enfermedad hace que los especímenes extraídos sean generalmente de gran tamaño; la necesidad de manipularlos mínimamente con fines de diagnóstico histopatológico y de evitar diseminaciones impide su extracción fragmentada lo que constituye un hándicap más para la vía laparoscópica. En la búsqueda de librar este obstáculo se implementaron técnicas híbridas para la extracción de la pieza quirúrgica y que posteriormente fueron útiles incluso durante el proceso de separación y disección. La llamada técnica “mano asistida” (Fig. 11-4) que consiste en realizar adicionalmente una incisión mayor (a través de la cual se pueda introducir la mano del cirujano) y aplicar un aditamento que impide la pérdida del neumoperitoneo,[9] ha sido útil, sin embargo muchas veces el espécimen excede el tamaño de la incisión. Surgen las preguntas, si finalmente será necesario ampliar más la incisión para la extracción de la pieza ¿es justificable utilizar la vía laparoscópica?, ¿en dónde quedaron los beneficios de la mínima invasión ya comentados?, ¿es mejor elegir la vía abierta convencional desde un principio?; todo esto aún se debate, lo que impide un consenso a favor y por ende limita su aplicación.

Figura 11-4. Aditamento para cirugía mano asistida

Como ya se ha comentado antes, el control de la diseminación es primordial, y a este respecto la mención del neumoperitoneo como posible factor adverso es imperativa. El traslado e im-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

plante de las células neoplásicas mediante el CO2 insuflado hacia sitios distantes del tumor dentro de la cavidad peritoneal e incluso a los puertos laparoscópicos se ha descrito en varios estudios.[10-21]

¿ES CUESTIÓN DE HABILIDAD O DE CRITERIO?

El procedimiento laparoscópico de más edad es la colecistectomía con más de 20 años y por lo tanto el más realizado a nivel mundial. Esto debería ser suficiente (por la aparente amplia experiencia en el manejo del área biliar) para considerar al cáncer de vesícula como la patología oncológica ideal para aplicar la laparoscopía y sin embargo no lo es. La necesidad de lograr un tratamiento óptimo con criterio oncológico implica una resección amplia que no puede ser lograda vía laparoscópica y obliga a un abordaje convencional abierto. Cabe entonces decir que la posibilidad de acceder a un mayor campo de acción de trabajo (proporcionado por la cirugía abierta) supera al mayor campo de visibilidad y magnificación (dado por la laparoscopía). Así, en aras de la seguridad y eficacia del procedimiento, el estándar de oro en este tipo de casos es la cirugía convencional.

PAPEL ACTUAL DE LA LAPAROSCOPÍA EN CÁNCER GASTROINTESTINAL

Habiendo comprendido los conceptos desarrollados en los párrafos anteriores podemos explicar porqué la cirugía laparoscópica se considera en la actualidad primordialmente diagnóstica. Su valor en la etapificación de varias patologías oncológicas es innegable mientras su papel en el tratamiento es muy limitado. A continuación se mencionan los consensos actuales al respecto de acuerdo al sitio de origen neoplásico (Tabla 11-3).

Adenocarcinoma de páncreas

Se indica laparoscopía con fines de etapificación, detección de enfermedad metastásica oculta o enfermedad localmente avanzada no sospechada en pacientes con enfermedad resecable de acuerdo a los estudios de imagen. Se contraindica cuando hay metástasis conocidas.

Se pueden usar 1 o 2 puertos. La presión de neumoperitoneo recomendada es a 15mmHg; se evalúa la superficie peritoneal, espacios supra e infrahepáticos, superficie intestinal, epiplón menor, raíz del mesenterio, ligamento de Treitz, correderas parietoacólicas y pelvis, en diferentes posiciones. Si no hay ascitis se realiza lavado peritoneal para citología y biopsias de lesiones sospechosas de malignidad. Puede ser útil el USG laparoscópico o doppler para examinar parénquima hepático, vena porta, vasos mesentéricos, tronco celíaco, arteria hepática, páncreas y ganglios periportales y paraaórticos. El procedimiento dura entre 10 y 20 minutos aproximadamente.

Tiene una sensibilidad del 94% y una especificidad del 88% aproximada. El paciente se beneficia de una laparotomía innecesaria y disminuye el tiempo de inicio de tratamiento con radio terapia y quimioterapia cuando el cáncer es irresecable debido al corto tiempo de convalecencia.[22-30]

Cáncer Gástrico

Etapificación: Indicado en etapa T3, T4 sin metástasis. En pacientes con etapa T1, T2 se realiza laparotomía curativa sin etapificación por laparosocopia. Está contraindicada en perforación, obtrucción o hemorragia tumoral. Se recomienda lente de 30° para una mejor visualización. Se realiza lavado peritoneal o citología de líquido de ascitis, con revisión general de la cavidad abdominal, si no hay metástasis evidentes se levanta el lóbulo lateral izquierdo del hígado para observar el estómago en su totalidad, se revisan y biopsian ganglios perigástricos sobre curvatura menor. El tumor se biopsia y si es necesario se abre el epiplón menor para observarlo mejor. Se revisa el ligamento gastrohepático.

Paliación: Se puede considerar la derivación gastroyeyunal laparoscópica en casos de obstrucción pilórica.[30-35]

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Cáncer de esófago

Etapificadora: Indicada en pacientes potencialmente candidatos a cirugía curativa, se contraindica si hay metástasis. Se sugiere lente de 30°. Revisión de la cavidad abdominal, visualización de unión esofagogástrica, ligamento gastrohepático y tronco celíaco, biopsia de ganglios a este nivel. Si así se planeó, se puede realizar yeyunostomía para alimentación. Se puede realizar abordaje combinado toracoscópico, con paciente en decúbito lateral izquierdo, con ventilación de un solo pulmón y colocación de 2 o 3 trocares torácicos; se incide la pleura para identificar y biopsiar ganglios. [30,36-39]

Cáncer de colon

Etapificadora y Curativa

Etapificadora: Indicada en pacientes con metástasis hepáticas resecables sin enfermedad (neoplásica) extrahepática evidente en los estudios de imagen no invasivos. Contraindicada en enfermedad irresecable o con enfermedad extrahepática. Se realiza revisión completa de la cavidad abdominal, con rastreo hepático mediante USG laparoscópico, nódulos portales y celíacos, toma de biopsias con aguja guiadas por USG, lavado peritoneal.[30,40]

Curativa: Se considerarán solo pacientes clasificados como curables después de una completa realización de exámenes preoperatorios etapificadores y después de localizar el tumor lo más exactamente posible; en pacientes con etapa T4 se recomienda el abordaje abierto. Se excluyen pacientes con afección del colon transverso y recto. La preparación preoperatoria es primordial. El procedimiento debe seguir en forma estricta los criterios oncológicos. La linfadenectomía debe incluir mínimo 12 ganglios con ligadura de su vaso nutricio en su origen.

La experiencia del cirujano debe incluir al

Tabla 11-3. PAPEL DE LA CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA EN ONCOLOGÍA

Patología	Utilidad	
Adenocarcinoma pancreático	Etapificadora	Factibilidad 94-100% Tasa de conversión <2% Lavado peritoneal y citología USG laparoscópico y doppler aumentan éxito Dx.
Cáncer gástrico	Etapificadora ***Paliación***	T3,T4 sin metástasis Lavado peritoneal y citología USG laparoscópico y doppler aumentan éxito Dx. ***Derivación gastroyeyunal***
Cáncer de esófago	Etapificadora ***Alimentación pre adyuvancia***	Cirugía curativa post etapificación Abordaje combinado con toracoscopía ***Colocación de sonda de yeyunostomía***
Cáncer de colon	Etapificadora ***Curativa***	USG laparoscópico, biopsia con aguja guiada ***Principios oncológicos estrictos*** ***Etapas T1, T2 y T3***
Tumores hepáticos primarios	Etapificadora	Tumores resecables USG laparoscópico aumenta éxito Dx Puede considerarse ablación tumoral
Linfoma	Etapificadora Marcaje	En ausencia de ganglios periféricos positivos Esplenectomía USG laparoscópico aumenta éxito Dx Marcaje (clips) de zonas sospechosas
Cáncer de Vesícula	Etapificadora (como hallazgo incidental)	Toma de biopsias Conversión o planeación de 2º tiempo oncológico

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

menos 20 colectomías previas y realizarse en un centro oncológico especializado con toda la infraestructura necesaria. Aún así, la tasa de conversión puede llegar hasta el 30%.[30, 41-49]

Tumores hepáticos primarios

Etapificadora. Indicado en pacientes con tumores hepáticos primarios candidatos a resección curativa, basándose en la identificación del tamaño y localización preoperatoria de la enfermedad y con adecuada reserva hepática. Se contraindica en enfermedad avanzada. Puede ser útil para realizar ablación tumoral vía laparoscópica.[30, 50-52]

Cáncer de vesícula

Etapificadora como hallazgo quirúrgico incidental, con toma de biopsia. Se convertirá a vía abierta con estricto criterio oncológico (cirujano entrenado) o se programará un segundo tiempo abierto.[30]

Linfoma

Etapificadora. Indicada en pacientes que requieren biopsias de ganglios intraabdominales en ausencia de ganglios periféricos (linfoma no Hodgkin) o biopsias no concluyentes, en enfermedad primaria o recurrencia. Con el paciente en decúbito lateral izquierdo a 45° de preferencia con técnica mano asistida si se planea esplenectomía. Se realiza exploración completa, biopsias profunda de cada lóbulo hepático y amplia del segmento lateral izquierdo; se complementa búsqueda de lesiones hepáticas con USG laparoscópico; se continúa con esplenectomía con extracción del órgano intacto; biopsias de ganglios ilíacos, celíacos, portales, mesentéricos y periaórticos; escisión de ganglios anormales identificados preoperatoriamente y colocación de clips en dichas áreas; ooforopexia posterior al útero.[30,53,54]

CONCLUSIONES

Cabe mencionar que en prácticamente todos los padecimientos anteriores se han reportado buenos resultados efectuando tratamiento curativo, sin embargo los estudios en cuestión son unicéntricos, con pocos pacientes, no aleatorizados, retrospectivos o sin comparación con el estándar de oro. Es por ello que aún no se ha llegado a consensuar su aplicación generalizada y por lo tanto la realización de los mismos deberá solo considerarse en protocolos de investigación bien diseñados y aprobados por comités de ética avalados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kirkman I, Cekic V, Poltaratskaia N, Asi Z, Bessler M, Whelan RL. Plasma from patients undergoing major open surgery stimulates in vitro tumor growth; lower IGF-BP3 levels may, in part, account for this change. Surgery 2002; 132: 186-92.
2. Allendorf JD, Bessler M, Whelan RL. Better preservation of immune function after laparoscopic-assisted versus open bowel resection in a murine model. Diseases of colon and Rectum 1996; 39: 67-72.
3. Whelan RL, Franklin M, Holubar SD. Postoperative cell mediated immune response is better preserved after laparoscopy than laparotomy. Surgical Endoscopy 2003; 17: 972-978.
4. Leung KL, Lai PB, Ho RL. Systemic cytokine response after laparoscopic-assisted resection of rectosigmoid carcinoma: a prospective randomized trial. Ann Surg 2000; 231: 506-511.
5. Patricia Sylla, Kirkman Irena, Whelan RL.Immunological advantages of advanced laparoscopy. Surg Clin of North Am 2005; 85: 1-18.
6. Traverso LW, Hargrave K. A prospective cost analysis of laparoscopic cholecystectomy. Am J Surg 1995;169:503-506.
7. Hernández IRS, Rivero SJL, Quezada AI, et al. Colecistectomía laparoscópica ambulatoria en un hospital de segundo nivel de atención. Cir Gen 2008; 30: 13-16.
8. "Engineering Approaches to Mechanical and Robotic Design for Minimally Invasive Surgeries". A. Faraz. Ed. Kluwer Academic Publishers.
9. Litwin DE, Darzi A, Jakimowicz J, et al. Hand-assisted laparoscopic surgery (HALS) with Handport system: Initial experience with 68 patients. Ann Surg 2000; 231: 715-723.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

10. Johnstone PAS, Rohde DC, Swartz SE, Fetter JE, Wexner SD. Port site recurrences after laparoscopic and thoracoscopic procedures in malignancy. J Clin Oncol 1996;14:1950-1956
11. Bouvy ND, et al. "Impact of gas(less) laparoscopy and laparotomy on peritoneal tumor growth and abdominal wall metastases. Ann Surg 1996;224: 694-700
12. Wittich P, et al. Intraperitoneal tumor growth is influenced by pressure of carbon dioxide pneumoperitoneum. Surg Endosc 2000;14:817-819
13. Neuhaus SJ, et al. Tumor implantation following laparoscopy using different insufflation gases. Surg Endosc 1998;12:1300-1302
14. Jacobi CA, et al. Influence of different gases and intraperitoneal instillation of antiadherent or cytotoxic agents on peritoneal tumor cell growth and implantation with laparoscopic surgery in a rat model. Surg Endosc 1999;13:1021-1025
15. Bouvy ND, et al. Effects of carbon dioxide pneumoperitoneum, air pneumoperitoneum, and gasless laparoscopy on body weight and tumor growth. Arch Surg 1998;133:652-656
16. Wu JS, et al. Excision of trocar sites reduces tumor implantation in an animal model. Dis Colon Rectum 1998;41:1107-1111
17. Watson DI, et al. Excision of laparoscopic port sites increases the likelihood of wound metastases in an experimental model. 8th World Congress of Endoscopic Surgery, New York, NY, USA. BS01(final program): 77, 2002
18. Wittich P, et al. Port-site metastases after CO(2) laparoscopy: is aerosolization of tumor cells a pivotal factor? Surg Endosc 2000;14:189-192
19. Whelan RL, et al. Trocar site recurrence is unlikely to result from aerosolization of tumor cells. Dis Colon Rectum 1996;39:S7-S13
20. Tseng LN, et al. Port-site metastases: impact of local tissue trauma and gas leakage. Surg Endosc 1998;12:1377-1380
21. Neuhaus SJ, et al. Influence of cytotoxic agents on intraperitoneal tumor implantation after laparoscopy. Dis Colon Rectum 1999;42:10-15
22. Jimenez, R. E., Warshaw, A. L., Rattner, D. W., Willett, C. G., McGrath, D., and Fernandez-Del Castillo, C. Impact of Laparoscopic Staging in the Treatment of Pancreatic Cancer. Archives of Surgery 2000;135:409-14.
23. Schachter, P. P., Avni, Y., Shimonov, M., Gvirtz, G., Rosen, A., and Czerniak, A. The Impact of Laparoscopy and Laparoscopic Ultrasonography on the Management of Pancreatic Cancer. Arch Surg 2000;135:1303-7.
24. Doran HE, Bosonnet L, Connor S et al. Laparoscopy and laparoscopic ultrasound in the evaluation of pancreatic and periampullary tumours. Dig Surg 2004; 21: 305–313
25. Vollmer CM, Drebin JA, Middleton WD et al. Utility of staging laparoscopy in subsets of peripancreatic and biliary malignancies. Ann Surg 2002; 235: 1–7
26. Kwon, A. H., Inui, H., and Kamiyama, Y. Preoperative Laparoscopic Examination Using Surgical Manipulation and Ultrasonography for Pancreatic Lesions. Endoscopy 2002;34:464-8
27. Nieveen van Dijkum, E. J., Romijn, M. G., Terwee, C. B., de Wit, L. T., van der Meulen, J. H., Lameris, H. S., Rauws, E. A., Obertop, H., van Eyck, C. H., Bossuyt, P. M., and Gouma, D. J. Laparoscopic Staging and Subsequent Palliation in Patients With Peripancreatic Carcinoma. Annals of Surgery 2003;237(1):66-73
28. Stefanidis D, Grove KD, Schwesinger WH, Thomas CR Jr. The current role of staging laparoscopy for adenocarcinoma of the pancreas: a review. Ann Oncol. 2006 Feb;17:189-99.
29. Connor, S., Bosonnet, L., Alexakis, N., Raraty, M., Ghaneh, P., Sutton, R., and Neoptolemos, J. P. Serum CA19-9 Measurement Increases the Effectiveness of Staging Laparoscopy in Patients With Suspected Pancreatic Malignancy. Digestive Surgery 2005;22:80-5
30. National Comprehensive Cancer Network NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology.v2. 2008. Disponible en: http://www.nccn.org
31. D'Ugo DM, Pende V, Persiani R, Rausei S, Picciocchi A. Laparoscopic staging of gastric cancer: an overview. J Am Coll Surg 2003; 196:965-974.
32. Lowy AM, Mansfield PF, Steven D, et al. Laparoscopic staging for gastric cancer. Surg 1996; 119:611-614.
33. Burke EC, Karpeh MS, Conlon KC, et al. Laparos-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

copy in the management of gastric adenocarcinoma. Ann Surg 1997; 225:262-267.

34.Stell DA, Carter CR, Stewart I, et al. Prospective comparison of laparoscopy, ultrasonography and computed tomography in the staging of gastric cancer. Br J Surg 1996; 86:1260-1262.

35. Asencio F, Aguilo J, Salvador JL, et al. Video-laparoscopic staging of gastric cancer. Surg Endo 1997; 11:1153-1158.

36. Krasna MJ, Reed CE, Nedzwiecki D, et al. CALGB 9380: A prospective trial of the feasibility of thoracoscopy/laparoscopy in staging esophageal cancer. Ann Thorac Surg 2001;71:1073-1079.

37. Heath EI, Kaufman HS, Talamini MA, et al. The role of laparoscopy in preoperative staging of esophageal cancer. Surg Endo 2000;14:495-499.

38. Krasna MJ, Jiao X, Mao YS, et al. Thoracosopy/laparoscopy in the staging of esophageal cancer. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 2002;12: 213-218.

39. Wallace MB, Nietert PJ, Earle C, et al. An analysis of multiple staging management strategies for carcinoma of the esophagus: computed tomography, endoscopic ultrasound, positron emission tomography, and thoracoscopy/laparoscopy. Ann Thorac Surg 2002;74:1026-1032.

40. Thaler K, Kanneganti S, Khajanchee Y, et al. The evolving role of staging laparoscopy in the treatment of colorectal hepatic metastasis. Arch Surg 2005;140:727-734.

41. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, et al. Guidelines 2000 for Colon and Rectal Cancer Surgery. JNCI 2001;93:583-96.

42.Lacy AM, García-Valdecasas JC, Delgado S, et al. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomized trial. Lancet 2002;359:2224-2229

43. Tjandra J,Kilkenny JW, Buie D et al. Practice parameter for the management of rectal cancer. Dis Colon Rectum 2005;48:411-423.

44. Wu WX, Sun YM, Hua YB, Shen LZ Laparoscopic versus conventional open resection of rectal carcinoma: A clinical comparative study. World J Gastroenterol 2004;10:1167-70.

45. Tsang WW, Chung CC, Li MK. Prospective evaluation of laparoscopic total mesorectal excision with colonic J-pouch reconstruction for mid and low rectal cancers. Br J Surg 2003;90:867-71

46. Leroy J, Jamali F, Forbes L, Smith M, Rubino F, Mutter D, Marescaux J. Laparoscopic total mesorectal excision (TME) for rectal cancer surgery: long-term outcomes. Surg Endosc 2004;18:281-9.

47. Anthuber M, Fuerst A, Elser F, Berger R, Jauch KW. Outcome of laparoscopic surgery for rectal cancer in 101 patients. Dis Colon Rectum 2003;46:1047-53.

48. Veldkamp R, Gholghesaei M, Bonjer HJ, et al. Laparoscopic resection of colon cancer. Consensus of the European Association of Endoscopic Surgery. Surg Endosc 2004;18:1163-85.

49. Fleshman J, Sargent D, Green E, et al. Laparoscopic colectomy for cancer is not inferior to open surgery based on 5-years data from COST study group trial. Ann Surg 2007;246:655-64.

50. Weber SM, DeMatteo RP, Fong Y, Blumgart LH, Jarnagin WR. Staging laparoscopy in patients with extrahepatic biliary carcinoma. Ann Surg 2002; 235:392-399.

51. Connor S, Barron E, Wigmore SJ, Madhavan KK, Parks RW, Garden OJ. The utility of laparoscopic assessment in the preoperative staging of suspected hilar cholangiocarcinoma. J Gastroint Surg 2005;9:476-480.

52. Tilleman EHBM, de Castro SMM, Busch ORC, et al. Diagnostic laparoscopy and laparoscopic ultrasound for staging of patients with malignant proximal bile duct obstruction. J Gastroint Surg 2002;6:426-430

53. Asoglu O, Porter L, Donohue JH, Cha SS. Laparoscopy for the definitve diagnosis of intra-abdominal lymphoma. Mayo Clin Proc 2005;80:625-631.

54. Silecchia G, Raparelli L, Perrotta N, et al. Accuracy of laparoscopy in the diagnosis and staging of lymphoproliferative diseases. World J Surg 2003; 27:653-658.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

12 CLASIFICACIÓN TNM

Carlos Alberto Lara Gutiérrez / Gabriela Elaine Gutiérrez Uvalle

La estadificación de una neoplasia es el proceso de determinar cuanta actividad tumoral existe en el organismo de un individuo y donde se encuentra localizada. La estadificación describe tanto la extensión del tumor primario, como la actividad tumoral fuera del sitio primario.

La estadificación de un paciente es importante porque:

- Ayuda al médico a la planeación del tratamiento
- Ayuda para estimar el pronóstico del paciente
- Ayuda en la evaluación de los resultados del tratamiento
- Facilita el intercambio de información entre distintos centros de tratamiento
- Contribuye a la continua investigación del cáncer
- Contribuye al establecimiento de programas de detección oportuna así como a la planeación de los programas de salud.

La estadificación se basa principalmente en el conocimiento que se tiene del desarrollo de una neoplasia, así como de su diseminación. Los distintos sistemas de estadificación han evolucionado con el tiempo y continúan evolucionando conforme se tiene un mayor conocimiento de las neoplasias. Algunos sistemas de estadificación abarcan muchos tipos de cáncer, otros se enfocan a un tipo en particular, sin embargo, los elementos comunes que se consideran en la mayoría de ellos son:

- El sitio de origen de la neoplasia
- El tipo y el grado histológico
- El tipo de diseminación
- Presencia o ausencia de metástasis

El sistema de estadificación más comúnmente utilizado es la clasificación TNM, el cual se encuentra basado principalmente en la extensión anatómica del tumor. Este sistema ha sido aceptado por la International Union Against Cancer (UICC), y por la American Joint Committee on Cancer (AJCC).

El Sistema de Estadificación TNM se basa en:

- T: La extensión del tumor
- N: La extensión de la diseminación linfática
- M: La presencia o ausencia de metástasis

Un número se añade a cada letra para indicar el tamaño o la extensión del tumor y la extensión de la diseminación. La definición de cada categoría depende del sitio y dela histología del cáncer. Para la mayoría de los tumores existen alrededor de 24 combinaciones posibles de T, N y M, y para algunos otros incluso más, sin embargo para simplificar la descripción de la neoplasia se han agrupado en Etapas que se designan con números romanos del I al IV. Básicamente existen 2 tipos de estadificación:

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

- La clínica que determina la extensión del cáncer basándose en el examen físico, los estudios de imagen y las biopsias de los sitios afectados y
- La patológica que se realiza en pacientes que han sido sometidos a una cirugía para resecar el cáncer o para evaluar su extensión, con la finalidad de determinar la necesidad de tratamientos adyuvantes

La categoría T describe al tumor primario

- Tx El tumor primario no puede ser evaluado
- T0 No existe evidencia de tumor primario
- Tis Carcinoma in situ
- T1-T4 Determina el tamaño y/o extensión del tumor primario

La categoría N describe el involucro de las regiones linfoportadoras adyacentes

- Nx Los linfáticos regionales no pueden ser evaluados
- N0 No existe involucro de los ganglios linfáticos regionales
- N1-3 Existe involucro de los ganglios linfáticos regionales describiendo el número y/o extensión de los mismos

La categoría M describe si existen o no evidencia de metástasis a distancia

- Mx Las metástasis no pueden ser evaluadas
- M0 No existen metástasis a distancia
- M1 Existen metástasis a distancia

Este sistema se desarrolló entre los años 1943 y 1952 por el Dr. Pierre Denoix en el Instituto Gustave-Roussy de Francia. La UICC posteriormente estableció un comité especial para la etapificación clínica de las neoplasias bajo la dirección del Dr. Denoix. El producto de este proyecto, la clasificación TNM para las neoplasias malignas, se publicó por primera vez en 1968. Actualmente se encuentra en su 6ta. Edición.

Al mismo tiempo que la UICC desarrollo la clasificación TNM, la International Federation of Gynaecology and Obstetrics (FIGO) desarrolló la clasificación de las neoplasias ginecológicas y poco después la AJCC inició la publicación por separado de sus categorías TNM. EN 1987 la UICC y la AJCC unificaron sus clasificaciones TNM. Actualmente también existe un acuerdo con la FIGO que asegura la compatibilidad de las clasificaciones de las neoplasias ginecológicas.

Desde que se publicó por primera vez la clasificación TNM han pasado 50 años, durante los cuales ha habido avances en la compresión, diagnóstico y tratamiento de las neoplasias malignas, así como en la identificación de distintos factores de pronóstico, lo cual ha dado como resultado que la clasificación TNM cambie con el tiempo, evolucionando e incorporando este nuevo conocimiento. Algunos de los cambios más significativos han sido:

- La incorporación del grado histológico en la clasificación de los sarcomas de tejidos blandos, en los sarcomas de hueso y en el cáncer de próstata
- La incorporación de la edad y la histología en la clasificación de los tumores de tiroides
- La incorporación de marcadores tumorales en cáncer de testículo la neoplasia trofoblástica gestacional

Actualmente se están identificando un gran número de factores de pronóstico biológicos y genéticos en distintas neoplasias. Además de que existe evidencia de que ciertas mutaciones genéticas están asociadas con diferente pronóstico y distintas respuestas a los tratamientos establecidos. Recientemente se ha incorporado el ganglio centinela y la identificación de células tumorales aisladas a la clasificación del cáncer mamario, demostrando que el TNM es flexible y que permite la incorporación de nuevos factores de pronóstico cuando esto es pertinente. Por tal motivo la UICC ha desarrollado un mecanismo estandarizado para la revisión, las propuestas para el mejora-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

miento de la clasificación, así como un proceso para la evaluación rutinaria de la literatura médica para identificar el nuevo conocimiento que sugiera la necesidad de un cambio en la clasificación. Además, se han organizado paneles internacionales de expertos por sitio específico para la revisión de posibles factores de pronóstico identificados. Todo esto asegura que la clasificación TNM es actual y que cumple con los propósitos de un sistema de estadificación adecuado.

BIBLIOGRAFÍA

1. International Union Against Cancer (UICC). TNM classification of malignant tumours. Disponible en: http:// www.uicc.org
2. American Joint Committee on Cancer (AJCC). What is cancer staging. Disponible en: http://www.cancerstaging.org
3. National Cancer Institute (NCI). Staging. Disponible en: http:// www.cancer.gov

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

13 PRINCIPIOS DE LA CIRUGÍA ONCOLÓGICA

Rogelio Martínez Macías

La cirugía es el tratamiento con finalidad curativa más antiguo para el cáncer. El tratamiento quirúrgico del cáncer ha cambiado dramáticamente en las últimas décadas debido a la mejoría en las técnicas quirúrgicas y al mejor conocimiento del comportamiento biológico, así como el entendimiento de los patrones de diseminación de las diferentes neoplasias, al mismo tiempo se ha ampliado el conocimiento de los alcances de las otras armas terapéuticas como son la radioterapia, quimioterapia y la inmunoterapia. En muchos casos se ha transformado de una cirugía mutilante a una cirugía conservadora o selectiva o de mínima invasión sin descuidar los principios oncológico-quirúrgicos en el tratamiento adecuado.

La participación del cirujano en el manejo de estas neoplasias, tiene un papel central en la prevención, diagnóstico, tratamiento definitivo de la enfermedad así como en la paliación y rehabilitación en el paciente con cáncer.[1]

Existen principios que se mantienen vigentes en el procedimiento quirúrgico para el cáncer, como el descrito por Halsted en 1890, refiriéndose a la resección en bloque, ejemplificada en la mastectomía radical. O bien la resección del órgano individual afectado por el cáncer como en el caso de la prostatectomia radical, efectuada por Young en 1904. Pero en otros casos, grandes modificaciones a la técnica original, como en el caso de la histerectomía radical descrita por Wertheim en 1906.[2]

La tecnología, también ha sido un motor para el desarrollo de diferentes técnicas quirúrgicas, como es el caso de las técnicas microquirúrgicas que permite la utilización de injertos libres vascularizados para reconstrucción, el empleo de engrapadoras automáticas para uniones complicadas en tubo digestivo, técnicas endoscópicas resectivas y la cirugía de mínima invasión.

De la misma forma, el desarrollo de otras especialidades, como es el caso de la anestesiología; ha permitido que se lleven a cabo con mayor seguridad diferentes técnicas quirúrgicas oncológicas que son de alto riesgo para el paciente.

PREVENCIÓN DEL CÁNCER

Existen ciertas condiciones congénitas o alteraciones genéticas que van asociadas a una riesgo muy elevado para desarrollar una neoplasia y cuando estos cánceres es probable que ocurran en un órgano no vital, resulta necesario remover el órgano de riesgo para prevenir la presencia de la neoplasia.[3] Un ejemplo de esta circunstancia, es la poliposis múltiple familiar del colon. Si la colectomía no es realizada en estos pacientes, aproximadamente la mitad de ellos habrán desarrollado cáncer de colon a la edad de los 40 años y a los 70 años virtualmente todos ya lo habrán desarrollado. Por lo

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

que estos pacientes deberán de contar con un estudio genético para demostrar la mutación del gen y realizar la propuesta de colectomía antes de los 20 años para que pueda resultar la prevención.[3]

Otra enfermedad asociada con alta incidencia de cáncer de colon, es la colitis ulcerativa. Cuando esta enfermedad involucra la totalidad del colon, el 40% de los pacientes morirá por cáncer de colon si sobreviven a la colitis ulcerativa.[4] Por lo que la colectomía está indicada para pacientes con colitis ulcerativa cuando la cronicidad de la enfermedad se ha establecido.[5]

Otras patologías que requieren tratamiento precoz para prevenir el desarrollo de cáncer es la criptorquidia, asociada con alta incidencia de cáncer testicular; la neoplasia endocrina múltiple tipo 2a, a la cual se efectúa estudio y seguimiento para descartar hiperplasia de células C y secreción de calcitonina así como estudios de reacción en cadena de polimerasa para estudio de DNA y descartar mutaciones en el protooncogen RET, para determinar la posible necesidad de cirugía profiláctica y prevenir el desarrollo de carcinoma medular de tiroides.[6]

DIAGNÓSTICO

El papel de la cirugía en esta circunstancia, es obtener un fragmento de tejido para establecer un diagnóstico histológico.

Existen varias técnicas para obtención de tejido en sospecha de malignidad: incluyendo biopsia aspiración, biopsia con aguja, biopsia incisional y biopsia excisional.

Biopsia aspiración

Consiste en la aspiración de células y fragmentos de tejido a través de una aguja que es guiada en el área de sospecha y el análisis citológico de este material puede proveer un diagnóstico tentativo de malignidad, aunque los cambios inflamatorios o benignos pueden confundirse con células malignas (Fig. 13-1).

Biopsia con aguja

La biopsia con aguja consiste en la obtención de un foco de tejido a través de una aguja introducida en el tejido de sospecha. Tiene los mismos inconvenientes de la biopsia aspiración y podría requerir una muestra mayor de tejido para concretar un diagnóstico de malignidad (Fig. 13-2).

Biopsia incisional

Se refiere a la obtención de una pequeña muestra de tejido de una masa tumoral grande, son útiles para diagnosticar grandes masas tumorales y son el método diagnóstico preferido para sarcomas de tejidos blandos y sarcomas óseos, así como algunas neoplasias viscerales. Aunque la vía de abordaje para esta biopsia siempre deberá efec-

Figura 13-1. Biopsia por Aspiración con Aguja Fina (BAAF)

Figura 13-2. Biopsia con aguja por sacabocado (Trucut).

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

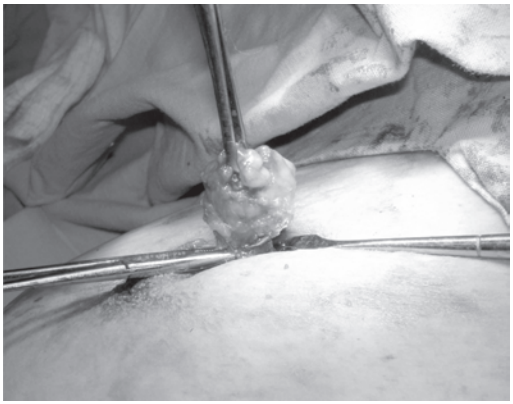


Figura 13-3. Biopsia Incisional.

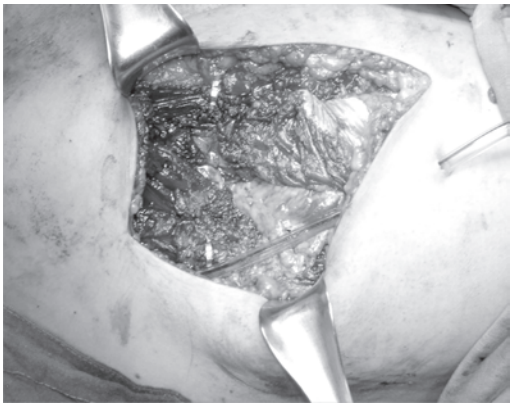


Figura 13-4. Biopsia excisional.

tuarse pensando en que no complique el abordaje quirúrgico para la extirpación definitiva del tumor (Fig. 13-3)

.

Biopsia excisional

Es una excisión completa del tejido tumoral de sospecha, extirpando el tejido tumoral con un pequeño margen de tejido sano o sin él. Resultando el procedimiento de elección si los tumores pueden ser extirpados sin contaminación de nuevos planos de tejido o no van a requerir mayor procedimiento quirúrgico (Fig. 13-4)

En la toma de una biopsia se deberán tomar en cuenta varios factores que incluye lo siguiente: la cicatriz deberá ser colocada en un sitio en donde pueda ser convenientemente removida junto al tejido subyacente en el procedimiento quirúrgico definitivo, que no genere problemas al cierre y en el caso de ser la extremidad, se prefiere que sea longitudinal. No deberá contaminarse nuevos planos y la hemostasia será muy cuidadosa, ya que la formación de un hematoma puede facilitar la diseminación del tumor. En el caso de sitios diferentes de biopsia, el instrumental utilizado en el primer procedimiento deberá de ser considerado como material contaminado. En ocasiones es importante para el patólogo dar orientación al espécimen, por lo que se deberán marcar algunos bordes de la pieza. No siempre es conveniente la fijación en formol de la pieza, ya que dependerá de los estudios que se soliciten y la información a recabar, por lo que esto deberá de ser tomado en cuenta antes de fijar la muestra. En ocasiones puede ser necesario efectuar una biopsia por medio de una toracotomía o una laparotomía, incluso para valoración de extensión de la enfermedad mediante diversas biopsias para decidir el tratamiento definitivo.

TRATAMIENTO DEL CÁNCER

La cirugía puede ser un método simple y seguro para la curación de pacientes con tumores sólidos cuando están confinados al sitio anatómico de origen. Cuando los pacientes con tumores sólidos se presentan por primera vez al médico, aproximadamente el 70% ya tendrá micro metástasis adelante del sitio primario. De tal manera, que la extensión de la resección quirúrgica incluye áreas de diseminación regional pudiendo curar algunos de estos pacientes.

La cirugía continúa siendo el método más eficaz para curación de la mayoría de los tumores sólidos.

El papel de la cirugía en el tratamiento del cáncer puede ser dividido en las siguientes áreas:

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

- Tratamiento quirúrgico definitivo para el cáncer primario con selección adecuada de la terapia local e integración de la cirugía con otras modalidades adyuvantes.
- Cirugía para reducción de volumen tumoral (linfoma de Burkitt, cáncer de ovario).
- Resección quirúrgica de enfermedad metastásica con intento curativo (metástasis pulmonar en pacientes con sarcomas, metástasis hepáticas de cáncer colo-rectal).
- Cirugía para tratamiento de emergencias oncológicas.
- Cirugía paliativa.
- Cirugía para reconstrucción y rehabilitación.

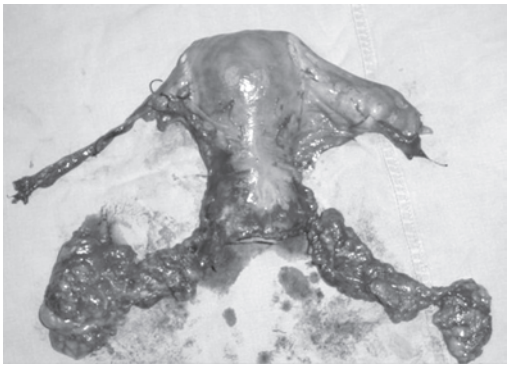


Figura 13-5 Pieza quirúrgica Histerectomia Radical por Cáncer Cervicouterino 1b1.

Cáncer primario

Hay varias circunstancias que generan reflexión para el manejo del tumor solido: Identificación de pacientes que pueden ser curados con el tratamiento quirúrgico local y regional solo; selección del tratamiento quirúrgico local en balance con la curación y con el impacto de la morbilidad y calidad de vida; y la planeación y aplicación de tratamiento adyuvante o neoadyuvante que pueda mejorar el control local y la enfermedad a distancia. (Fig. 13-5, Fig. 13-6)

El tratamiento quirúrgico del los tumores sólidos requiere siempre de una margen suficiente de tejido sano y es variable de acuerdo a las diferentes neoplasias, por ejemplo, en algunos melanomas es suficiente con un centímetro de margen de piel sana para ejercer control local, mientras que en cáncer de colon una resección de 5 cm de margen del tumor, la recurrencia en la anastomosis se presenta en menos del 5% de los casos.

En otras ocasiones, la cirugía se utiliza para confirmación diagnóstica, pero el tratamiento local primario es llevado a cabo con una modalidad no quirúrgica, como es el caso del sarcoma de Ewing en los huesos largos, empleando la radioterapia como tratamiento primario.

En algunos casos resulta evidente el beneficio de la combinación de la quimioterapia y la radioterapia con la cirugía, como en los rabdomiosar-

Figura 13-6. Pieza quirúrgica procedimiento de Whipple. Cáncer Ámpula de Vater.

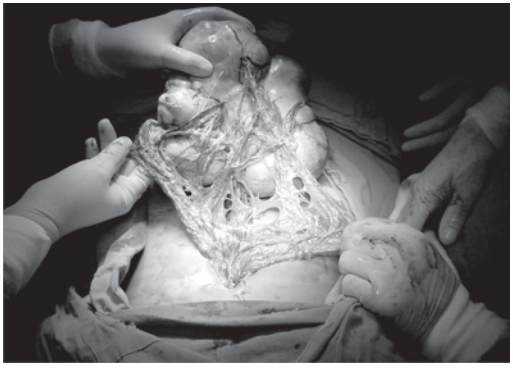


Figura 13-7. Cirugía de Citorreducción en Cáncer de Ovario

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

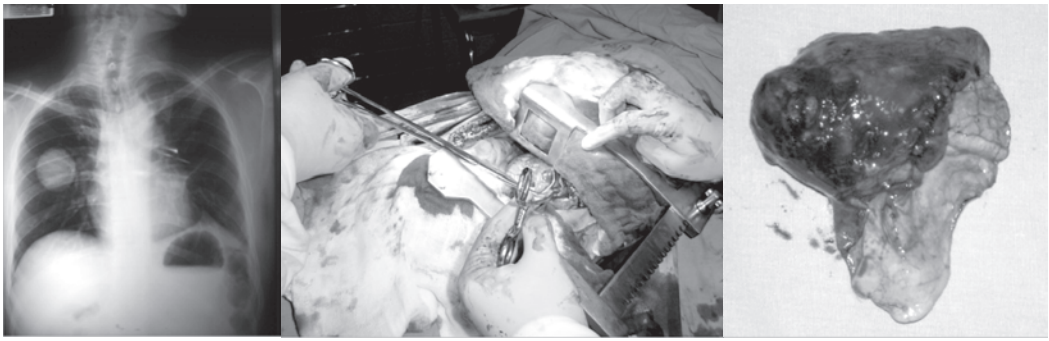


Figura 13-8. Metastasectomía por Toracotomía. Metástasis a Pulmón.

comas que se presentan en los niños, antes de los 70s con la cirugía sola se reportaba una sobrevida a 5 a de 10% a 20%, con la combinación de radioterapia y quimioterapia con la cirugía mejoró el control local y a distancia, reportando sobrevidas en rango del 80%.[7,8]

Enfermedad residual

La cirugía citoreductiva ha cobrado interés desde el momento que se descubrió el beneficio de otras terapias cuando se extirpaba el volumen grueso tumoral y la actuación de la quimioterapia sobre el residual del tumor no resecado era manifiesta, los ejemplos son el linfoma de Burkitt y cáncer de ovario.[9,10] (Fig. 13-7).

Figura 13-9. Traqueotomía de Urgencia por Cáncer Anaplásico de Tiroides.

Enfermedad metastásica

Como un principio general, los pacientes con una sola metástasis y el tumor primario controlado, si la cirugía no presenta mayor morbilidad, la metastasectomía está indicada. En algunos pacientes bien seleccionados con metástasis a cerebro, pulmón e hígado, también puede efectuarse la resección, sobre todo si la terapia sistémica no es efectiva en este tumor. La resección de metástasis pulmonares de sarcomas de partes blandas o hueso, puede curar la enfermedad hasta en un 30% de pacientes (Fig. 13-8).

Emergencias quirúrgico-oncológicas

Generalmente se presentan en pacientes con sangrado activo e importante, obstrucción o perforación intestinal, drenaje de abscesos, obstrucción respiratoria (Fig. 13-9), evacuación de derrame pleural, colapso pulmonar, etc.; cada categoría de emergencia quirúrgica es único y requiere de manejo individual.

Cirugía paliativa

Generalmente es empleada para mejoría del dolor o resolver una alteración funcional como los problemas mecánicos obstructivos a nivel intestinal, mejorando la calidad de vida de un paciente (Fig. 13-10).

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

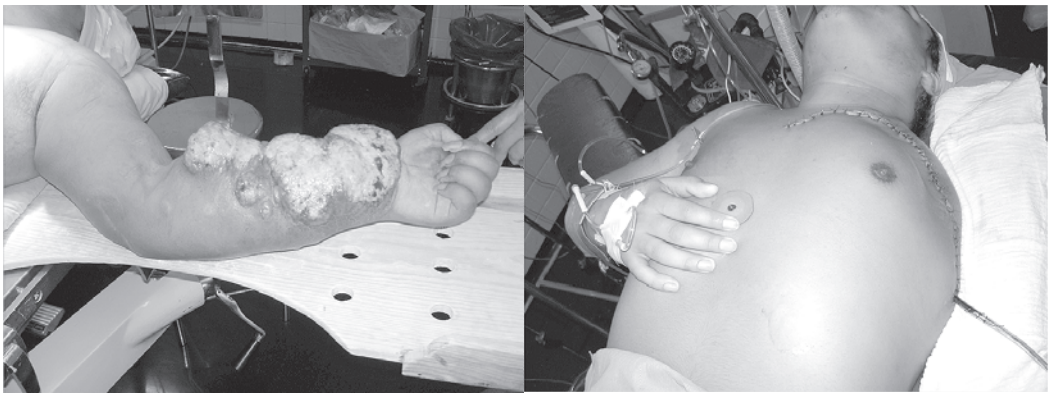


Figura 13-10. Amputación miembro torácico en Sarcoma Partes Blandas, Etapa IV.

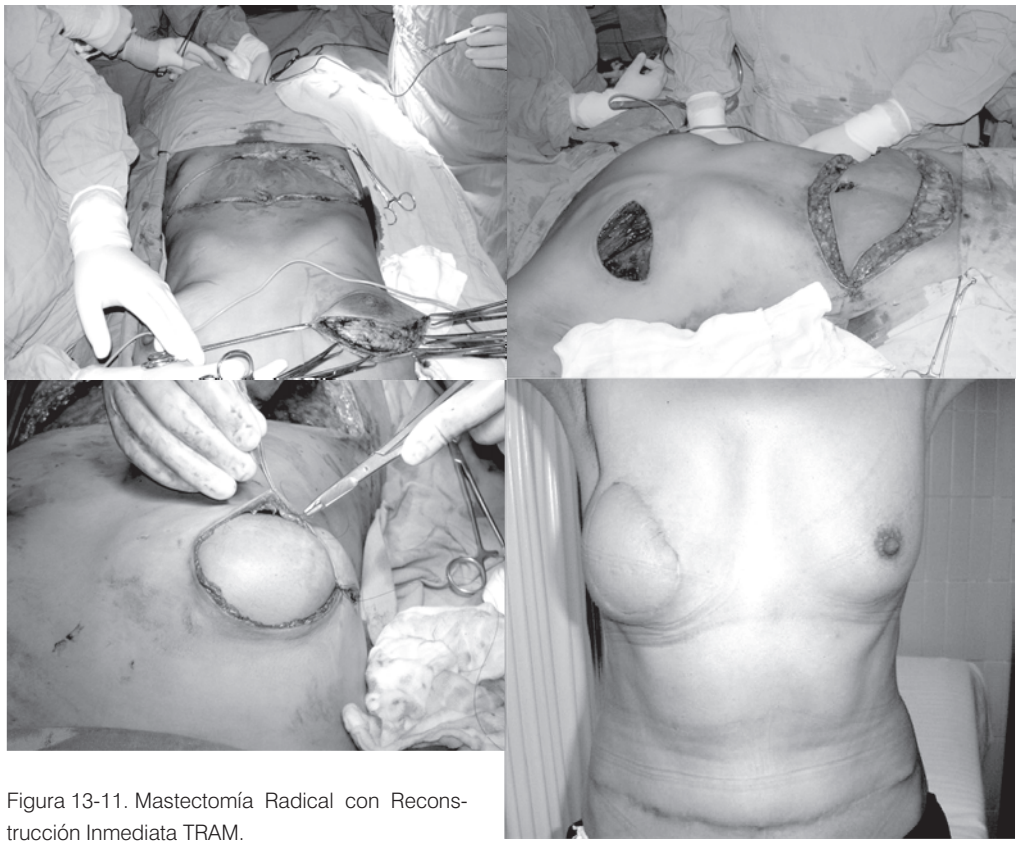


Figura 13-11. Mastectomía Radical con Reconstrucción Inmediata TRAM.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Rehabilitación

Después de la terapia definitiva, la habilidad para reconstruir defectos anatómicos puede mejorar la función y el efecto cosmético del paciente. El desarrollo de los colgajos libres usando técnicas de anastomosis microvasculares permite llevar tejido libre a distancia y sobre todo en áreas extensamente irradiadas, o bien, el empleo de colgajos musculo-cutáneos permite el cierre de heridas, volumen y contorno y reepitelización de cavidades (Fig. 13-11). Así como, la lisis de contracturas o transposición de un musculo puede restaurar la función de una extremidad dañada previamente por los efectos de la cirugía o la radioterapia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rosenberg SE. Principles of Cancer Management. Surgical Oncology. En: De Vita V, Hellman S, Rosenberg SE [eds]: CANCER principles and practice of Oncology. 7 th ed.Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004, p 253-264.
2. Hill GJ. Historic milestones in cancer surgery. Semin oncol 1979; 6:409.
3. Mulvihill JJ. Cancer control Through genetics. En: Arrighi FE, Rao PN, Stubblefield E, eds. Genes, Chromosomes, and neoplasia. New York: Raven Press; 1980.
4. MacDougall IPM. The cancer risk in ulcerative colitis. Lancet 1964;2:655.
5. Devroede GJ, Taylor WF, Sauer WG. Cancer risk and life expectancy of children with ulcerative colitis. N Engl J Med 1971;285:17.
6. Wells SA, Chi DD, Toshima K, et al. Predictive DNA testing and prophylactic thyroidectomy in patients at risk for multiple endocrine neoplasia type 2A. Ann Surg 1994; 220:237.
7. Kilman JW. Clatworthy HW Jr, Newton WA, et al. Reasonable surgery for rhabdomyosarcoma: a study of 67 cases. Ann Surg 1973; 3:346.
8. Heyn RM, Holland R, Newton WA, et al. The role of combined chemotherapy in the treatment of rhabdomyosarcoma in children. Cancer 1974; 34:2128.
9. Silberman AW. Surgical debulking of tumors. Surg Gynecol Obstet 1982; 155:577.
10. Wong RJ, De Cosse JJ. Cytoreductive surgery. Surg Gynecol Obstet 1990; 170:276.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

14 PRINCIPIOS DE QUIMIOTERAPIA

E. Lizeth Nava Flores / Mario Escobar Gómez

El tratamiento antineoplásico tiene 2 distintos objetivos: control local por medio de cirugía y radioterapia y aquel que busca erradicar enfermedad sistémica: quimioterapia, inmunoterapia, hormonoterapia y terapias blanco.[1]

El término quimioterapia fue acuñado por Paul Erlich cerca de la década de los 20's en la búsqueda de compuestos que actuaran como bolas mágicas en el tratamiento de infecciones bacterianas.[2]

Los agentes alquilantes fueron las primeras drogas quimioterapéuticas y nacieron de la observación del efecto supresor de médula ósea del gas mostaza en soldados expuestos en la 2 guerra mundial. Estos compuestos fueron aplicados a pacientes con leucemias obteniendo respuestas dramáticas.[2]

Los agentes citotóxicos fueron utilizados primero individualmente con la esperanza de eliminar a las células malignas, sin embargo la toxicidad

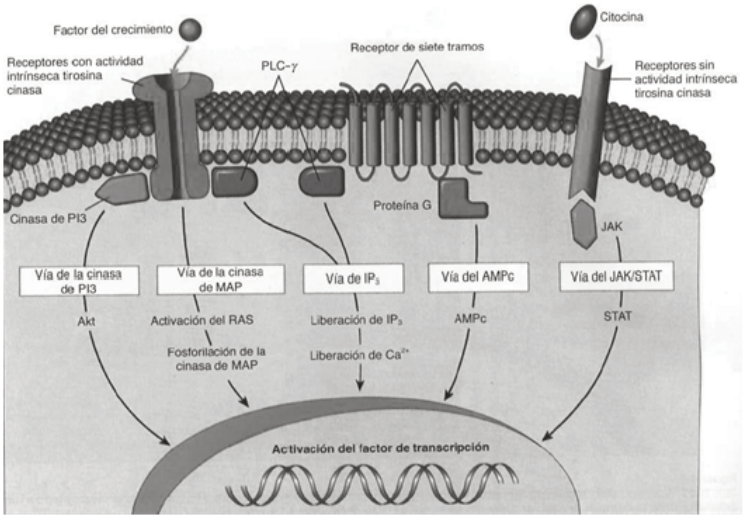


Figura 14-1. Imagen de los principales tipos de receptores de superficie y de las principales vías de transmisión de señales.[3]

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

hematológica fue la limitante, esto resultó en el diseño de tratamientos basados en la recuperación de la médula ósea y auque se obtenían buenas respuestas y en ocasiones remisión completa, la progresión era inevitable.[2-4]

Con el intento de menor toxicidad se han creado agentes que actúan contra un blanco específico, previniendo alteraciones en células normales.[5]

CICLO CELULAR Y CRECIMIENTO TUMORAL

El crecimiento celular comienza por la unión de un producto de señalización, que casi siempre es un factor de crecimiento a un receptor específico. Las proteínas del receptor pueden estar en la superficie celular, en el citoplasma o en el núcleo.

En la superficie celular hay 3 clases de receptores (Fig. 14-1) mismos que al activarse generan una cascada de eventos (señales de transducción o transmisión) que producen respuestas celulares específicas y regulación del ciclo celular.[3]

El ciclo celular es un conjunto de eventos que conduce al crecimiento de la célula y división a dos células hijas, comprende las fases: G1 (presíntesis), S (síntesis de DNA), G2 (premitótica) y M (Mitosis). Las células quiescentes se encuentran en G0 o fuera de ciclo (Fig. 14-2).

Los mecanismos que controlan el paso de las células por cada fase del ciclo celular son dos: 1) Fosforilación de proteínas ciclinas y 2) puntos de restricción que vigilan la ejecución completa de los fenómenos moleculares y si es necesario retrasan el paso a la siguiente fase del ciclo celular (G1,G2).

En el cáncer las células neoplásicas desarrollan alteraciones intrínsecas de la progresión del ciclo celular, a diferencia de las células normales, las tumorales no pueden detenerse en alguno de los puntos de control del ciclo (G1/S y G2/M) lo que resulta en severas alteraciones de la proliferación celular. Como resultado de la proliferación descontrolada se pensó alguna vez que las células crecían o se multiplicaban más rápidamente que las células normales y esta velocidad de crecimiento era responsable de su sensibilidad a la quimioterapia.[6]

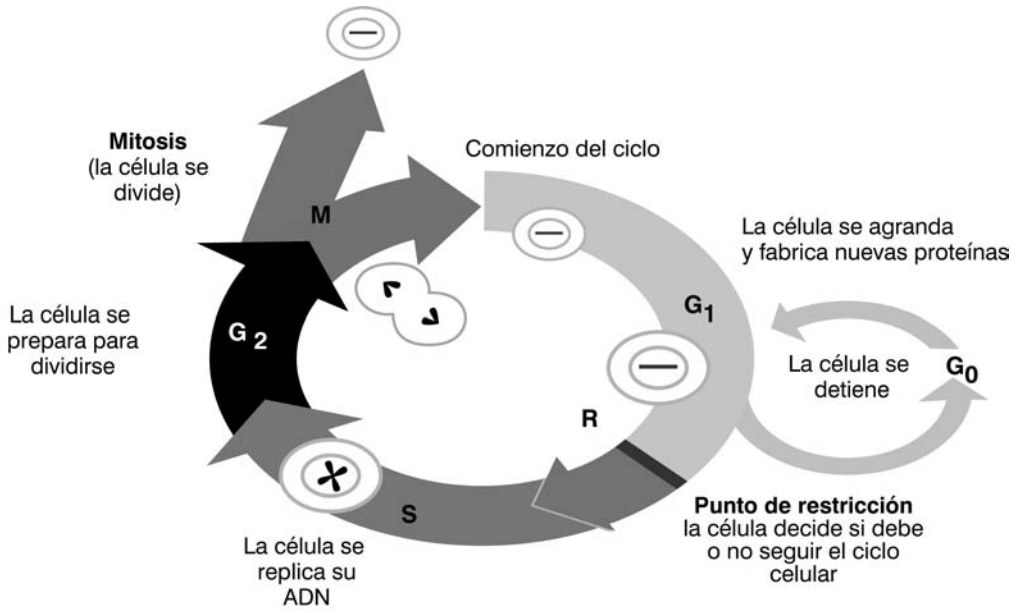


Figura 14-2. Fases del ciclo celular.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

El modelo de crecimiento de Skipper-Schabel-Wilcox[7] fue el primero más importante en la era moderna para comprender el crecimiento tumoral: Este modelo de crecimiento logarítmico fue formulado por las observaciones en cepas de leucemia murina L1210. Estas células tumorales presentaban un crecimiento llamado exponencial hasta alcanzar un volumen letal de 10^9, equivalente a 1 ml de volumen tumoral. La fracción de crecimiento (fracción de células que experimentan división celular) de esta leucemia murina es del 90% y no cambia desde que hay pocas células hasta alcanzar el tamaño letal y su tiempo de doblaje es constante.

Tras la administración de quimioterapia se demostró que se eliminaban células leucémicas de forma exponencial y que la probabilidad de curación dependía del volumen tumoral inicial. Sin embargo en los tumores sólidos el crecimiento es distinto; estos tumores crecen siguiendo un *modelo Gompeziano*[8] el cual presenta crecimiento constante solo en las fases iniciales cuando el volumen tumoral es pequeño, posteriormente el crecimiento se enlentece de forma exponencial incrementando el No. de células en fase G0. Una consecuencia es que en la mayor parte de los tumores al momento del diagnóstico presentan una baja fracción de crecimiento y por lo tanto baja sensibilidad a la quimioterapia.

La quimioterapia citotóxica tiene su efecto principalmente sobre células en crecimiento activo y por tanto actúan sobre células malignas como normales.[4] Los antineoplásicos se pueden agrupar de acuerdo a si dependen de la fase del ciclo en la que se encuentre la célula o no.

TIPOS DE FÁRMACOS

Los agentes antineoplásicos se dividen en varias clases y tipos, entre ellos comparten un mismo mecanismo de acción dependiendo la clase a la que pertenezcan. En la Tabla 14-1 se resumen las principales formas de acción, de los diferentes agentes citotóxicos, anticuerpos monoclonales y moléculas pequeñas.[4]

MODALIDADES DE QUIMIOTERAPIA

NEOADYUVANTE: se otorga antes de un tratamiento radical, sus finalidades son:

1) Evaluar in vivo la sensibilidad del tumor al agente o agentes en cuestión.
2) Disminuir el volumen tumoral y facilitar el control local.
3) Control temprano de enfermedad micrometastásica.
4) En caso de buena respuesta, facilita el tratamiento conservador. Ejemplo: carcinoma mamario, carcinoma de laringe.[2,15]

ADYUVANTE: es usada para tratar pacientes que tienen alto riesgo de recurrencia, se otorga posterior a tratamiento radical con el objetivo de curar.[2]

CONCOMITANTE: es la modalidad que se otorga en forma simultánea con la radioterapia para incrementar la sensibilidad del tumor. El objetivo será preservar órganos Por ejemplo: 5-Fluorouracilo-Cisplatino en cáncer de canal anal.[9] Cáncer de laringe.[10] También se utiliza en carcinoma de células pequeñas de pulmón.[11]

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

La quimioterapia citotóxica tiene diversas vías de administración: Vía oral (capecitabina, Tegafur) Intravenosa, Intratecal (metotrexate), intraarterial, intraperitoneal (cisplatino, paclitaxel,etc).[2]

USO DE QUIMIOTERAPIA: UN SOLO AGENTE O COMBINADA

El uso de un solo agente en pacientes seleccionados aún está vigente. La experiencia con Metotrexate en coriocarcinoma y ciclofosfamida en linfoma de Burkit demostraron el potencial curativo de un solo agente de quimioterapia en estas enfermedades.[12]

Otra aplicación importante de uso de agentes monodrogas es el uso secuencial de distintas

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

TABLA 14-1: ANTINEOPLASICOS MÁS FRECUENTES EN ONCOLOGÍA

CLASE Y TIPO	FARMACO	ACCIÓN
AGENTES ALQUILANTES		
MOSTAZA NITROGENADA	Clorambucilo Ciclofosfamida Estramustina Ifosfamida Mecloretamina Melfalán	• Forman enlaces covalentes entre sus grupos alquilo y moléculas nucleofílicas del DNA • Pueden reaccionar con grupos fosfato y alquilar bases del RNA
DERIVADOS DE ETILENIMINA	Tiotepa	
ALQUIL SULFONATO	Busulfán	
NITROSUREA	Carmustina Lomustina Semustina Estreptozocina	
TRIAZENO	Dacarbazina	
SAL DE METAL	Carboplatino Cisplatino Oxaliplatino	
ANTIMETABOLITOS		
ANTAGONISTAS DE ACIDO FOLINICO	Metotrexato Raltitrexed Trimetrexato	• Interfieren con la biodisponibilidad normal de los precursores de los nucleótidos de purina o pirimidina que se requieren para síntesis del DNA. Son específicos de la fase S del ciclo celular. • Inhiben directamente enzimas necesarias para síntesis de DNA • Incorporan compuestos en el DNA • Inhibe la dihidrofolato reductasa. • Bloquea la producción de N metiltetrahidrofolato reducido necesario para síntesis de ácido timidílico y síntesis de purinas
ANALOGO DE PIRIMIDINA	Capecitabina Citarabina Floxuridina 5-Fluorouracilo Gemcitabina	
INHIBIDORES DE RIBONUCLEOTIDO REDUCTASA	Hidroxiurea	
ANALOGOS DE PURINAS	Mercaptopurina Tioguanina Pentostatina Clabribina Fludarabina	
PRODUCTOS NATURALES		
ALCALOIDES DE LA VINCA	Vinblastina Vincristina Vindesina Vinorelbina	• Actual al inhibir la polimerización de los microtúbulos
ANTIMICROTUBULOS	Docetaxel Paclitaxel	• Actúan al impedir la despolimerización de los microtúbulos
INHIBIDORES DE TOPOISOMERASA I	Irinotecán Topotecán	• Impiden que se “desenrolle “ADN • Forman un complejo DNAsa-QT • Disminuye la rapidez de la síntesis de DNA
INHIBIDORES DE TOPOISOMERASA II	Etopósido Tenipósido	• Inhiben la topoisomerasa II impidiendo de forma irreversible la ruptura de la doble cadena de DNA, deteniéndose el ciclo celular en el final de la fase S-G2.
ANTIBIOTICOS ANTITUMORALES	Bleomicina Dactinomicina Doxorrubicina Daunorrubicin Mitomicina Epirrubicina Idarrubicina Plicamicina Mitoxantrona	• Tienen distinto mecanismo de acción: • Estrés oxidativo sobre el DNA • Formación de radicales libres
ENZIMAS	Asparginasa	• La asparaginasa hidroliza la L asparagina en ácido aspártico y amonio. Lleva a deficiencia celular de L asparagina que sirve de base para producir proteínas. En su ausencia hay inhibición de DNA y RNA
AGENTES BIOLOGICOS		
ANTICUERPOS MONOCLONALES	Trastuzumab Bevacizumab Cetuximab Rituximab Panitumumab	• Actúan selectivamente sobre receptores de: Factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento vascular endotelial, CD20.
MOLÉCULAS PEQUEÑAS	Erlotinib Gefitinib Imatinib	• Inhibidores de TK contra factor de crecimiento epidérmico, abl-bcr.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

TABLA 14-2. Definición de respuesta de lesiones objetivo según criterios de la OMS y RECIST

RESPUESTA	OMS	RECIST
RESPUESTA COMPLETA (RC)	No existen lesiones y continua igual por 4 semanas	Desaparecieron todas las lesiones y se mantuvo así por 4 semanas
RESPUESTA PARCIAL (RP)	Disminución del 50% o más en las lesiones y se mantienen así por 4 semanas	Reducción de un 30% en la suma de los diámetros mayores, y se mantienen por 4 semanas
ENFERMEDAD ESTABLE	Las lesiones no incrementan ni disminuyen	Las lesiones no incrementan ni disminuyen
PROGRESIÓN	Incremento del 25% del tamaño de las lesiones	Incremento del 20% en la suma de los diámetros mayores o bien la aparición de lesiones nuevas.

drogas con diferentes mecanismos de acción, Por ejemplo en el cáncer de mama.[13]

Cuando el objetivo de un tratamiento es la paliación ya que la cura no es posible, el paciente puede ser tratado con un solo agente para mejorar calidad de vida. [14]

Los principios de combinación de la quimioterapia han sido desarrollados empíricamente, pero han sido guiados por el estudio de cinética de crecimiento tumoral y mecanismos de resistencia a medicamentos. Aplicando La hipótesis de Goldie y Coldman se debe iniciar quimioterapia tan temprano se realice el diagnóstico de cáncer con combinación de agentes, esta aplicación es superior al uso de un solo agente secuencial o dosis altas de quimioterapia. Para el uso combinado de quimioterapia se deben seguir ciertos principios:

1) Todos los medicamentos deben ser activos como agente único,
2) No deben tener las mismas toxicidades,
3) Deben tener diferente mecanismo de acción,
4) Deben tener diferentes mecanismos de resistencia,
5) Deben ser dados a dosis individuales dependiendo el paciente.

Esto ha dado paso a los conceptos de dosis densidad y dosis intensidad:

Dosis densidad: incremento en la dosis por unidad de tiempo (mg/m2/semana) habitualmente involucra cortos periodos de tiempo

Dosis intensidad: se refiere al total de la dosis de un agente determinado durante un tiempo fijo, ayudado de factores estimulantes de colonias.

VALORACIÓN DE LA RESPUESTA

La respuesta a quimioterapia o radioterapia es evaluada a través del uso de imágenes (TC, RMN), Exploración Física y marcadores tumorales obtenidas antes del inicio del tratamiento y posterior al mismo. Se debe establecer desde un inicio si estas lesiones son medibles (> 2 cm por TAC) o no (<2 cm). La medición inicial Debe ser antes de 4 semanas de inicio de tratamiento, todas las lesiones medibles (máximo de 5 x órgano y 10 en total) deben ser registradas como lesiones objetivo y el resto de sitios de enfermedad como lesiones no objetivo. Existen dos modalidades para valorar la respuesta según la OMS y según los criterios de RECIST[16] (Response to treatment in solid tumors): Tabla 14-2

Las lesiones no medibles incluyen: lesiones óseas, leptomeningeas, ascitis, derrame pleural, derrame pericárdico, linfangitis. Las respuestas totales dependen de la respuesta en lesiones objetivo y no objetivo.[16] Tabla 14-3

RESISTENCIA A FÁRMACOS

El principal obstáculo en la eficacia clínica de la quimioterapia es el desarrollo de resistencia a me-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

TABLA 14- 3. Respuestas totales por lesiones medibles y no medibles.

LESIONES OBJETIVO	LESIONES NO OBJETIVO	NUEVAS LESIONES	RESPUESTA TOTAL
RC	RC	NO	RC
RC	RI/EE	NO	RP
RP	NO PROGRESIÓN	NO	RP
EE	NO PROGRESIÓN	NO	EE
PE	CUALQUIERA	SI O NO	PE
CUALQUIERA	PE	SI O NO	PE
CUALQUIERA	CUALQUIERA	SI	PE

RC: respuesta completa
RP: respuesta parcial
EE: enfermedad estable
PE: progresión de la enfermedad

dicamentos, en 1943 Luria y Delbruck observaron que la bacteria *Escherichia coli* desarrollo resistencia a bacteriófagos, previamente no expuesta a ellos, esto fue por cambios citogenéticos aleatorios que llevan a resistencia a medicamentos, esta se transmite a células descendientes de tal forma que la población celular es heterogénea con clonas sensibles y resistentes. En 1979 Goldie y Coldman aplicaron este principio al desarrollo de Resistencia a fármacos citotóxicos sin exposición previa a ellos, establecieron que la tasa de mutación depende de la inestabilidad de cada tumor, que tales eventos se inician en una población de células tumorales cuando son de 10^3 y 10^6 (1,000 a 1 millón de células),mucho antes de que la lesión sea clínicamente detectable (10^9 o 1 cm). La probabilidad que un tumor determinado tenga clonas resistentes cuando se diagnostica es función tanto del tamaño tumoral como de la tasa de mutación de dicho tumor.[1,2,6,17]

Los mecanismos de resistencia a fármacos que desarrollan las células tumorales son muy complejos y pueden preexistir en el tumor o aparecer durante el tratamiento.

La resistencia a fármacos puede dividirse de la siguiente forma:

RESISTENCIA INTRÍNSECA: existe desde el principio del tratamiento, y es frecuente en melanoma, carcinoma de páncreas.

RESISTENCIA ADQUIRIDA: aparece durante el transcurso del tratamiento. Es frecuente en recidivas de carcinoma de ovario, mama, y leucemias.

Mecanismos de resistencia:

1. Disminución en la captación del fármaco
2. Expulsión del medicamento por la Glucoproteína P (doxorrubicina).
3. Inactivación enzimática del medicamento: glutatión S transferasa que inactiva al cisplatino.
4. Cambios cantitativos de la enzima blanco o receptor
5. Menor activación del fármaco
6. Amplificación de genes

EPIGENÉTICA DEL CÁNCER

Con la finalidad de proporcionar una explicación a la diversidad del comportamiento asociado con el desarrollo de un tumor, como son sus características de crecimiento, invasión, metástasis y resistencia a terapia surgen nuevas propuestas entre ellas la epigenética del cáncer definida como estudio de los mecanismos que regulan la función del genoma y se describen como modificaciones que ocurren en la cromatina sin alterar la secuencia del DNA. Estas modificaciones epigenéticas pueden ser desencadenadas por humo de tabaco, pesticidas, metales pesados, etc. Y juegan un papel muy importante en la biología del cáncer.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Este campo es relativamente nuevo y en un futuro permitirá la prevención, diagnóstico y tratamiento contra el cáncer.[18]

BIBLIOGRAFÍA

1. DeVita, Vincent T.; Lawrence, Theodore S.; Rosenberg, Steven A. Cancer: Principles & Practice of Oncology. 8th Edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2008
2. Michael C. Perry. The chemotherapy source book. 4ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2008
3. Robins Robbins, patología estructural y funcional, 6ª edición. 96-97
4. Chabner
5. Demitri GD, Von Mehren M. Efficacy and safety of a imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. New England Journal medicine 2002;347:472
6. Godoy Rivera Luz Ma. Biología Molecular en cáncer. Clinicas Oncológicas de Iberoamérica. P DESA. 2008; II: 29-36
7. Skipper HE, Schabel FM,Wilcox WS. Experimental evaluation of potential anticancer agents XIII: on the criteria and kinetics associated with curability of experimental leukemia. Cancer Chemotherapy Rep 1964; 35: 1-11
8. Tubiana M. Tumor cell proliferation kinetics and tumor growth rate. Acta oncol 1989;28:113-121
9. Arthur Hung, M.D. Christopher Crane, M.D. Marc Delclos, M.D. Et Al. Cisplatin-Based Combined Modality Therapy for Anal Carcinoma A Wider Therapeutic Index. Cancer 2003;97:1195–202.
10. Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B. Larinx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer Phase III trial. EORT Head and Neck Cancer Cooperative Group. J Natl cancer Ins 1996; 88: 890-899
11. J. Dean McCracken, Lalitha M. Janaki, John J. Crowley, et al. Concurrent Chemotherapy/Radiotherapy for Limited Small-Cell Lung Carcinoma: A Southwest Oncology Group Study. J Clin Oncol 1990; 8:892-898
12. Nygren P. What is cancer chemotherapy?. Acta Oncol 2001;40:166-174
13. Ocana A. Hortobagyi GN. Concomitant versus sequential chemotherapy in the treatment of early stage and metastatic breast cancer. Clin Breast cancer 2006;6:495-504
14. Martine J. Piccart-Gebhart, Tomasz Burzykowski, Marc Buyse,et al. Taxanes Alone or in combination With Anthracyclines As First-Line Therapy of Patients With Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol 2008; 26:1980-1986.
15. Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction Chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The Department Of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. N Eng J Med 1991; 324:1685-1690
16. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. J Natl Cancer Inst 2000;92:205
17. Lehnert M. Clinical multidrug resistance in cancer: a multifactorial problem. Eur J Cancer 1996; 32 A: 912-919.
18. Jones PA. Overview of cancer epigenetics. Semin hematol 2005;42 S3-8

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

15 PRINCIPIOS DE RADIOTERAPIA

Pomponio J. Lujan Castilla / Oscar Rubio Nava

DEFINICIÓN

La Radio-Oncología es una disciplina de la Medicina clínica, científica para el manejo de los pacientes con cáncer y otras enfermedades (benignas) con radiación ionizante.[1]

PERSPECTIVA HISTÓRICA

Surge en el siglo XIX, en 1895 el físico Alemán Wilhelm Conrad Röntgen descubre una "nueva forma de rayos", emitido por una descarga en un tubo de gas. El la denomino "RX" donde X representa lo desconocido. Publicando sus hallazgos al describir que su colaborador el profesor Suizo Rudolf Albert von Kölliker coloca su mano en el haz y produce la primera radiografía. El primer uso de los Rayos X fue reportado en la revista Lancet el 23 de enero de 1896, para localizar una pieza de un cuchillo en la medula dorsal de un marinero ebrio, quien estuvo paralizado hasta que el fragmento fue removido después de localizarlo. Esta nueva tecnología se expandió rápidamente a través de Europa y Estados Unidos surgiendo el campo del radio-diagnóstico. En 1896 Leopold Freund, un cirujano Australiano utiliza por primera vez los RX de forma terapéutica. En ese mismo año Antoine Henri Becquerel descubre los elementos emitidos por el uranio, y dos años mas tarde los esposos Curie aíslan los elementos radiactivos de Polonio y Radio; este último utilizado hasta hace pocos años en la terapia del cáncer. El primer efecto biológico fue descrito por Becquerel, quien de forma inadvertida coloca Radio en el bolsillo de su chaleco. Describiendo un eritema en la piel que aparece dos semanas después y una ulceración es desarrollada, requiriendo varias semanas para sanar. En 1901 Pierre Curie repitió la experiencia produciéndose una quemadura por Radio en su propio Antebrazo.[2]

INTRODUCCIÓN

El cáncer es sin duda, actualmente un problema de salud pública a nivel mundial no sólo por sus graves manifestaciones clínicas y su alta letalidad, sino también por la gran variedad de factores de riesgos individuales y ambientales con los que se asocia. De acuerdo al Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en México, en el 2002 se registraron 108,064 tumores malignos, con una tasa de mortalidad de 57.2 por 100,000 habitantes.[3] Considerada como la segunda causa de muerte a partir de los 35 años de edad, de acuerdo a INEGI. Aproximadamente el 56-60% pueden ser curados con diversos métodos de tratamiento.[4,5,6]

Cirugía 50.5%, Radioterapia 27.5%, Cirugía mas radioterapia 13.8%, Quimioterapia 2.8%, Quimioterapia mas otros métodos 5.4%.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

La Radioterapia es una de las dos modalidades más efectivas después de la cirugía para el tratamiento del cáncer. Alrededor del 70 al 80% de enfermos con cáncer, se verán confrontados a un tratamiento con radioterapia. Es un área de la Oncología en constante evolución, utilizada en ciertas áreas anatómicas para control loco regional. La cirugía es la forma de tratamiento que conduce a buenos resultados terapéuticos en tumores tempranos no metastásicos. Sin embargo la Radioterapia ha reemplazado a la cirugía mejorando las tasas de curación en los últimos 5 años por ejemplo el cáncer de mama las tasas de curación han mejorado 50% al 80%; colon y recto 40% -85%, pulmón 5% al 15%-20%, próstata 40%-80%, enfermedad de Hodking del 50%- 90%, vejiga 30% -50%, cabeza y cuello 30%-60% y esófago 2%-15% en los cuales se ha logrado una probabilidad razonable de control tumoral e impacto en la sobrevida, con buenos resultados cosméticos.[7] Hay dos métodos para administrar la radiación: Teleterapia (radioterapia externa) y Braquiterapia.

INTERACCIÓN DE MATERIA CON LA RADIACIÓN

Cuando estos fotones o partículas son liberados por la radioterapia o braquiterapia interactúan con los materiales biológicos celulares. Se divide en tres fases:

1) Física es la interacción entre partículas cargadas y el átomo del tejido causando como resultado una ionización o excitación (segundos).

2) Química es el periodo en el que los átomos y moléculas reaccionan con los componentes celulares, que puede actuar de forma directa al DNA o a las estructuras subcelulares, este interactúa con el agua, debido a que es el mayor componente de la célula y se genera radicales libres (segundos a horas).

3) Biológica son las reacciones enzimáticas que dañan el DNA, que si no son reparadas causan muerte de la célula (horas a años).[2,4,5,9]

RADIOBIOLOGÍA

Es el estudio de las radiaciones ionizantes sobre los organismos vivos. La radiación actúa de forma directa al DNA (15%) y por la formación de radicales libres de forma indirecta (85%). Siendo la fases más sensibles a la radiación dentro del ciclo celular, G2 y M. Aunque otras formas de muerte celular que se presentan por la radiación son: muerte mitótica, en interface, apoptosis y necrosis.[1,2] Los factores biológicos que influyen en la respuesta del tejido normal y neoplásico a radioterapia fueron descritos por Withers (1975) quien describe las cuatro Rs de radioterapia.[2,5]

- REPARACION. Es la evidencia de recuperación celular pocas horas después de la exposición a la radiación.
- REORDENAMIENTO. Las Células que sobreviven a la primera dosis de radiación tienden a ser resistentes y en pocas horas pueden progresar hacia una fase más sensible.
- REPOBLACION. Las células tumorales que sobreviven a la radiación pueden proliferar, aumentando su fracción de crecimiento y acortando el tiempo del ciclo celular.
- REOXIGENACION. En el tumor, las células que sobreviven a una primera dosis de radiación tienden a ser hipoxicas pero al aumentar la suplementación de oxigeno mejora la radiosensibilidad.

Los procesos de Reparación y Repoblación hacen el tejido más resistente a una segunda dosis de radiación. El Reordenamiento y Reoxigenación lo hacen más sensible. Se ha agregado recientemente una quinta R que es la radiosensibilidad.

RADIOCURABILIDAD Y RADIOSENSIBILIDAD

La radiocurabilidad, se refiere a la erradicación del tumor primario o a los sitios regionales y refleja el efecto directo de la radiación; este no necesariamente equivale a que el pacientes este

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

curado del cáncer. La radio sensibilidad es la medición de la respuesta al tumor, este describe el grado y la velocidad de regresión durante o inmediatamente después de la radiación.[1,2] De acuerdo a la teoría de curva celular, el tamaño tumoral es factor crítico para la cura. Se clasifican los tumores de acuerdo a su radiosensibilidad, en Radio-sensibles por ejemplo: Seminomas, Linfomas, Retinoblastomas, Tumor de Wilm´s, Neuroblastomas, Disgerminomas y Sarcomas de Ewing´s. Los moderadamente Radiosensibles son: tumores de Cavidad Oral, Faringe, Laringe, Vejiga, Cérvix, Útero, Ovario y Pulmón. Menos radio-sensibles son: tumores de sistema nervioso central como el Glioblastoma multiforme, Sarcomas osteogénicos, Melanoma, Hipernefroma.[7]

FRACCIONAMIENTO

La unidad de medición de acuerdo al sistema internacional usada actualmente para describir la dosis de radiación, es el Gray (Gy), sustituyendo al Rad (1 Gy =100 Rad). El fraccionamiento estándar para radioterapia es de 1.8 a 2.25 Gy por día. Así que las dosis usadas de forma muy general son de 45 a 54 Gy para enfermedad microscópica, 60 a 65 Gy para márgenes positivos y ≥70 Gy para enfermedad voluminosa.[4]

INDICACIONES DE RADIOTERAPIA

El abordaje del tratamiento oncológico con Radioterapia es multidisciplinario en los que están involucrados el Cirujano Oncólogo, Oncología Médica, Física Médica, Radiología, Patología. Las dos metas de la radioterapia son: curativa y paliativa. La radioterapia con intento Curativo se someterán a un 44% de los pacientes y es usada en quienes tiene altas posibilidades de control tumoral, tanto local como regional. Esto es logrado debido a la naturaleza del tumor. Esta asociado con efectos agudos o crónicos que varían de grado, sin embargo estos efectos en mayor o menor grado son justificados por la posibilidad de curación.

La radioterapia con intento Paliativo se aplica a un 80% de los pacientes. La meta es aliviar los síntomas como el dolor, obstrucción o sangrado; mejorando la calidad de vida. Es usada en un contexto de una enfermedad maligna no curable; en pacientes quienes tienen poco potencial de sobrevida. Usualmente las dosis son bajas a moderadas para que se asocie a pocos efectos secundarios.[1,4] Las indicaciones mas precisas de la radioterapia son: preoperatoria, postoperatoria, adyuvante, radical y paliativa.[1,4,8]

RADIOTERAPIA PREOPERATORIA

Ventajas

- Incrementa la resecabilidad del tumor.
- Elimina las potenciales siembras del tumor durante la cirugía
- Destruye los focos microscópicos del tumor que puede estar más allá de los márgenes quirúrgicos de la resección.
- Tratar un tumor relativamente bien oxigenado puede mejorar la radio sensibilidad.
- Permite pequeños campos de tratamiento cuando el campo quirúrgico no ha sido contaminado.
- Disminuye las complicaciones que pueden ser asociadas con radiación postoperatoria.
- Esteriliza los ganglios linfáticos fuera del campo de tratamiento quirúrgico, para disminuir la diseminación de células clono génicas.

Desventajas

- Incapacidad para seleccionar pacientes en base a la extensión anatómica de la enfermedad.
- Incapacidad para adaptar la irradiación a sitos de alto riesgo seguido del procedimiento quirúrgico.
- Retraso en el tratamiento primario, que es quirúrgico en muchos casos.
- Incremento en la incidencia de complica-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

ciones postoperatorias asociadas a las heridas quirúrgicas.
- Limitación de la dosis total de radiación por la cirugía planeada.
- Sub-estadificaciones patológicas, que influyen en otros tratamientos adyuvantes.

RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA

Ventajas
- Elimina los focos subclínicos de células tumorales en el lecho tumoral (incluyendo ganglios linfáticos).
- La extensión de la enfermedad es conocida al momento de la radiación y el tratamiento puede ser individualizado.
- Los márgenes quirúrgicos pueden ser más fácilmente definidos.
- La irradiación innecesaria se reduce.
- Mejor control tumoral.

Desventajas
- La radiación puede retrasarse por no sanar la herida quirúrgica o por las complicaciones quirúrgicas.
- Un tumor pobremente oxigenado es menos sensible a la radiación.
- La radiación puede no tener efecto sobre la diseminación del tumor al momento de la cirugía.
- El volumen de tejido normal requerido para la radiación puede ser mayor después de la cirugía.
- El procedimiento quirúrgico puede fijar ciertos órganos críticos en el campo de irradiación, con una alta probabilidad de lesión.
- Procedimiento quirúrgico como anastomosis gastrointestinal y de conducto ileal pueden no irradiarse.

RADIOTERAPIA ADYUVANTE

Es utilizada en el postoperatorio cuando hay indicación, por factores de mal pronósticos. Iniciando el tratamiento en un plazo no mayor de 6-8 semanas después de la cirugía.

RADIOTERAPIA RADICAL

Es el Tratamiento como única modalidad para el cáncer que está en una etapa clínica fuera de manejo quirúrgico o que está asociada a factores co-morbidos o en pacientes que no son candidatos a tratamiento con Quimioterapia.

RADIOTERAPIA PALIATIVA

Indicada
- Dolor
- Obstrucción

Figura 15- 1. A. Simulador convencional Acuity Varían. B. Equipos de Cobalto 60 (ELITE y PHOENIX). Hospital General de México OD.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

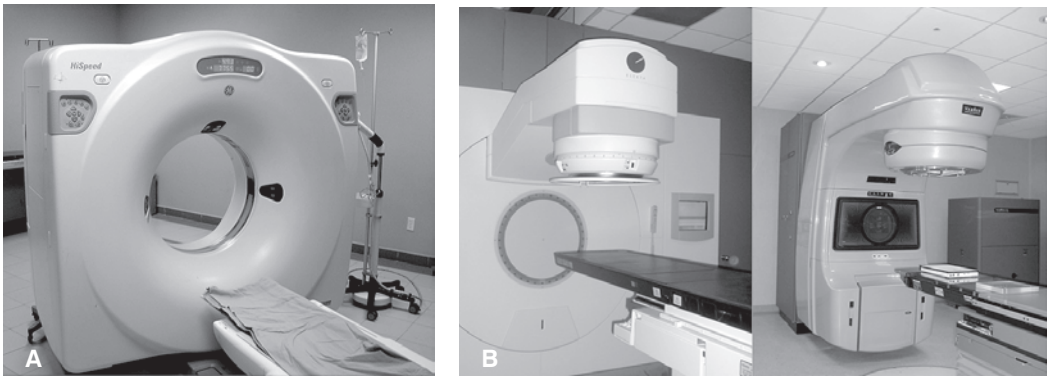


Figura 15-2. A. Simulador Virtual (tomógrafo Siemens) B. Aceleradores lineales (Elekta y Varían 21EX). Hospital General de México OD.

- Sangrado
- Metástasis cerebral
- Metástasis Óseas

TIPOS Y EQUIPOS DE RADIACIÓN

La radiación es administrada a la célula en forma de fotones (Ej. Rayos X y Rayos Y) o por partículas (fotones, neutrones y electrones).[4] Esto se logra con la radioterapia externa o teleterapia y braquiterapia. En la teleterapia se utilizan: Equipo de colbalto 60 (60CO) que tiene una energía de 1.25 MeV, permitiendo tratar todo tipo de neoplasias a poca profundidad, requiriendo tipo de protecciones individualizadas de plomo; utilizándose simulador con fluoroscopio y apoyado en placas de rayos X. (Fig. 15-1) y Aceleradores lineales que permiten utilizar mayor energía de 4, 6, 10, 18 mEV, se pueden tratar todos tipos de tumores a una mayor profundidad, así mismo estos equipo tienen un sistema de multihojas y micromultihojas, que permite delimitar la forma del tumor hasta de 1 mm, que sean irregulares permitiendo altas dosis de radiación con protección de los órganos de riesgo que no se quieren radiar. Con estos equipos se pueden otorgan tratamiento muy especializado como Radiocirugía y Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT), se utiliza como equipo de simulación Tomografía Axial Computarizada; permitiendo realizar fusiones de imágenes con de Resonancia Magnética y Tomografía de Emisión de Positrones.1 (Fig. 15- 2)

BRAQUITERAPIA

Hay dos formas distintas de braquiterapia, también llamada endocuriterapia

1) radiación intracavitaria, usa fuentes radiactivas (cesio 137 o Iridio 192) en cavidades próximas a un tumor. Generalmente se usa como complemento a la radioterapia externa, aunque hay indicaciones de modalidad única. Se utiliza más comúnmente en cáncer cérvico-uterino, endometrio, vagina.

2) braquiterapia intersticial, usando alambres radiactivos o “semillas” (Iridio 192) implantados directamente al volumen tumoral (Ej. Cáncer de próstata).[1,2,4] Contándose con dos modalidades, baja tasa de dosis (0.44 a 2 Gy/hr) y alta tasa de dosis (>12 Gy/hr); en la primera modalidad de tratamiento las pacientes son hospitalizadas para su tratamiento y en el segundo son tratadas de forma ambulatoria con un equipo de control remoto introducido desde 1990. Obteniéndose las mismas tasas de control local.[2] (Fig. 15- 3)

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

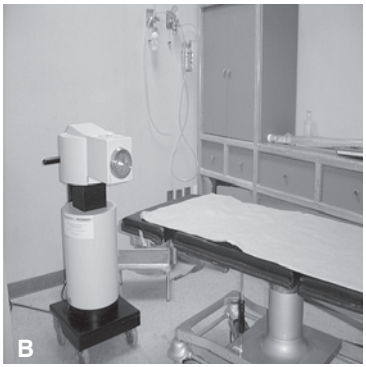


Figura 15-3.A. Sala de Braquiterapia de baja tasa de dosis B. Braquiterapia de Alta tasa de dosis. Hospital General de México OD

AVANCES DE RADIOTERAPIA

Actualmente con el advenimiento de la tecnología se ha mejorando los aceleradores lineales, lo cuales permiten realizar planes de tratamiento muy sofisticados como la Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT) y la Radiocirugía.

La Radioterapia con Intensidad Modulada (IMRT), es una forma de Radioterapia Conformada Tridimensional (RTC-3D) más precisa, que permite suministrar distribuciones de dosis No Uniformes, empleando haces de radiación de intensidad variable, en la que se modula ó controla la intensidad del haz de radiación, para lograr altas dosis en el tumor, minimizando la dosis en los tejidos sanos. Este tratamiento se utiliza con mayor frecuencia en tumores de Sistema Nervioso Central, Cabeza y Cuello, Mama, Próstata. Este tratamiento ha mejorado el control loco regional de los tumores y ha disminuido la morbilidad a los órganos sanos.[2,4,8,10] El único centro hospitalario que cuenta con esta tecnología hasta el momento es el Hospital General de México OD quien inicio su primer tratamiento en septiembre del 2006. (Fig. 15-4)

La Radiocirugía es una técnica compleja, diseñada para tratar con gran precisión lesiones de tamaño pequeño, con la finalidad de disminuir la toxicidad sobre tejidos sanos circundantes, descrito por Lars Leksell en 1951. Las dosis pueden ser fraccionadas o como dosis única. Se pueden tratar Adenomas de Hipófisis, Craneofaringiomas, Gliomas de bajo y alto grado, Meningiomas, Malformaciones Arterio-Venosas etc. Con buenos resultados en el control tumoral. Se utiliza equipo de cobalto conocido como Gamma Knife y con aceleradores lineales. Esta ultimo permite realizar fusiones de Imágenes con Resonancia Magnética, angiografías, Tomografía de Emisión de Positrones (PET) para delimitar con más precisión el volumen tumoral y restringir la dosis a órganos de riesgo.[1,9] (Fig. 15-5)

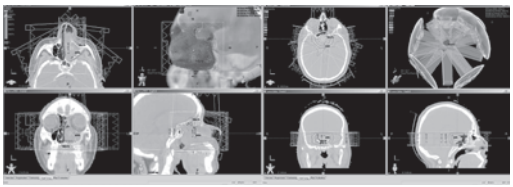


Figura15- 4. Planeaciones de IMRT. Hospital General de México.OD.

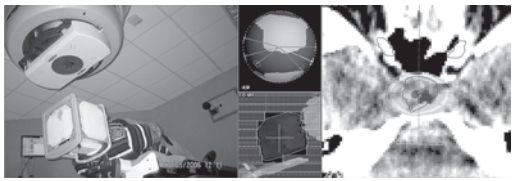


Figura15- 5. Plan de tratamiento de Radiocirugía Hospital General de México OD.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

CONCLUSIONES

La Radio-oncología ha evolucionado de forma impresionante en los últimos años. Mejorando el control tumoral, con la posibilidad de curación en ciertas neoplasias en etapas tempranas, permitiendo la conservación de órganos, con muy buenos resultados cosméticos. Sin olvidar que el paciente oncológico debe de recibir un tratamiento multidisciplinario en el cual le permita mejorar su calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Perez Et al. Principles and Practice of Radiation Oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007.
2. Hall EJ, Giaccia AJ. Radiobiology for the Radiologist. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Williams, 2006.
3. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas [RHNM] compendio de Cáncer/2002
4. Devita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. 8 th ed. Philladelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
5. G. Gordon Steel. Basic Clinical Radiobiology. 3 rd ed. New York: Arnold; 2002
6. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. American Cancer Society cancer statistics.CA Cancer J Clin 2000; 50:7–33.
7. Luther W. Brady, MD et al. Radiation Oncology: Contributions of the United States in the Last Years of the 20th Century. Radiology 2001; 219:1–5.
8. Philip Rubin Et al. Clinical Oncology. 8th ed. W.B. Saunders Company; 2001.
9. Leonard L. Gunderson et al. Clinical Radiation Oncology.2 nd ed. Elsevier; 2007
10. Soren M. Bentzen. Radiation therapy: Intensity modulated, image guided, biologically optimized and evidence based. Radiotherapy and Oncology 2005; 77: 227–30

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

16 TERAPIA HORMONAL

Mario Escobar Gómez

Existen diferentes tratamientos hormonales usados para diferentes tipos de neoplasias, tales como cáncer de mama, próstata, endometrio.

Se conocen desde hace más de 30 años diferentes medicamentos hormonales, útiles para el tratamiento del cáncer de mama.

TAMOXIFENO

Bloquea la estimulación estrogénica de las células del cáncer de mama, inhibe la translocación y la unión nuclear de Receptor estrogénico.

Es el medicamento hormonal más comúnmente usado para el tratamiento adyuvante en cáncer de mama, el tiempo de tratamiento es de 5 años en aquellas pacientes que fueron sometidas a tratamiento quirúrgico, ya sea mastectomía radical modificada o cirugía conservadora, y es muy importante la determinación en la pieza quirúrgica de Receptores hormonales (RE, Receptores estrogénicos, RPr, Receptores progestacionales) para la prescripción de este medicamento. La dosis prescrita es de 20 mg diarios, dentro de los efectos tóxicos de este medicamento se encuentran los bochornos, los cuales se presentan durante los primeros 3 meses del tratamiento, y después disminuyen en intensidad, este efecto colateral puede ser disminuido con dosis bajas de acetato de megestrol, antidepresivos tales como venlafaxine, paroxetine, fluoxetina.

La incidencia de Cáncer de endometrio se incrementa hasta 1 por 1000 mujeres en algunas series reportadas en los Estado Unidos, con un RiesgoRelativo 2.58. La incidencia de presentar sarcoma uterino, también se incrementa en estas mujeres.

Algunos efectos benéficos tales como disminución del colesterol total, preservación de la densidad mineral ósea en mujeres postmenopaúsicas, posible disminución de enfermedades cardiovasculares. Toxicidad en retina es un efecto poco común. Fenómenos Tromboembólicos, depresión.

TOREMIFENO

Es un agente similar al Tamoxifeno, es un antiestrógeno puro, se ha utilizado en los Estado Unidos en pacientes con Cáncer de mama metastásico, como el Tamoxifeno es metabolizado por CYP3A.

Es menos carcinógeno que el Tamoxifeno.

RALOXIFENO

Es un estrógeno agonista y antagonista se desarrolló inicialmente como un agente hormonal contra el cáncer de mama.

Es rápidamente absorbido en el tracto gastrointestinal, la administración oral de una dosis

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

de 120 a 150 mg la concentración plasmática se logra de 1 a 6 horas, es excretado por las heces y por las vías biliares.

Los estudios comparativos con Tamoxifeno no han demostrado mayor beneficio en pacientes con Cáncer de mama.

FULVESTRANT

- Nombre Comercial Faslodex, es un receptor antagonista de estrógenos, su afinidad por el receptor de estrógenos es comparable con el del estradiol. Después de su administración la cual es por vía intramuscular sus niveles plasmáticos se logran aproximadamente en 7 días, y son mantenidos por al menos un mes.
- El 99% de la droga se une a proteínas plasmáticas, y las lipoproteínas VLDL, LDL, HDL son las principales uniones proteicas. Se metaboliza en el hígado por el sistema citocromo P 450, la vía de administración fecal, con excreción renal menor del 1%.
- Está indicado en pacientes con Cáncer de mama metastásico en mujeres postmenopáusicas con Receptores Hormonales positivos.
- La dosis es de 250 mg intramuscular cada mes.
- Los efectos tóxicos son astenia hasta el 25% de los pacientes, náusea y vomito moderado, constipación, diarrea. Bochornos en el 20% de los pacientes, cefalea moderada, dolor en espalda y artralgias.

ACETATO DE MEGESTROL

- Nombre comercial MEGACE, posee efecto antiestrogénico, disminuye los niveles de estrógenos al bloquear los receptores de hormona luteinizante.
- Se absorbe rápidamente después de ingerirse por vía oral.70% de la droga es metabolizada en el hígado, se excreta por la orina hasta el 80% del medicamento.
- Está indicado en cáncer de mama después de haber fallado a tratamiento de primera línea hormonal (Tamoxifeno) a dosis de 160 mg cada 24 horas, cáncer de endometrio 160 mg cada 24 horas. Así mismo se ha utilizado para incremento del apetito en aquellos paciente emaciados, portadores de VIH a dosis de 80-200 mg.
- En cuanto a sus efectos tóxicos el más común aumento de peso por retención de líquidos, incremento en el apetito, eventos tromboembólicos que son raros, náusea, vómito, sangrado transvaginal anormal, bochornos.

INHIBIDORES DE AROMATASA

Aminoglutetimida

Fue el primer inhibidor de aromatasa conocido, se usó para causar adreneloctomía medica, se reportaron 32% de respuestas en pacientes con cáncer de mama metastásico, es un inhibidor de aromatasa no selectivo por lo que ocasionaba bloqueo de otras enzimas tales como aldosterona y cortisol, por lo que los efectos tóxicos secundarios demeritaron su uso, actualmente rara vez se usa gracias a los nuevos inhibidores de aromatasa sinterizados en la actualidad.

Letrozol

- Letrozol, nombre comercial FEMARA, es un inhibidor de aromatasa no esteroideo, 200 veces más potente que la aminoglutetimida. Inhibe la síntesis de estrógenos por la conversión de andrógenos adrenales (androstenediona y testosterona) a estrógenos (estrona, sulfato de estrona y estradiol).Los niveles de estradiol son suprimidos en los primeros 14 días más del 90%, y se consigue la supresión total después de 6 semanas de tratamiento.
- El metabolismo ocurre en el hígado por el sistema P450,.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

- Está indicado como tratamiento de 1ª línea en pacientes con cáncer de mama postmenopáusicas, como adyuvante (pacientes que ya fueron operadas y se da el tratamiento para disminuir la recurrencia), con receptores hormonales positivos. Así como aquellas pacientes con cáncer de mama metastásico postmenopáusicas, que tengan alguna contraindicación para el empleo de Tamoxifeno.
- Como tratamiento neoadyuvante (tratamiento antes de un tratamiento radical ya sea cirugía o radioterapia). Dosis recomendada 2.5 mg cada 24 horas VO.
- Como tratamiento de segunda línea en aquellas pacientes postmenopáusicas que fallaron a tratamiento con tamoxifeno.
- También se ha aceptado junto con otros inhibidores de aromatasa (Anastrozol, Exemestano) la terapia continuada en la que las pacientes toman 2 a 3 años de Tamoxifeno y se hace el cambio a cualquier inhibidor de Aromatasa para completar 5 años.
- Otro esquema es la llamada terapia extendida en la que las pacientes terminar 5 años de tomar Tamoxifeno y se inicia con un inhibidor de aromatasa por 5 años más, esto es la tendencia actual en Oncología, esperaremos los resultados de los diferentes estudios que se encuentran en la actualidad realizándose.
- Los efectos colaterales más comunes con dolor leve musculoesquelético, cefalea moderada, fatiga, náusea leve, menos común vómito, anorexia. Raramente eventos tromboembólicos. Bochornos que se presentan en menos del 6% de las pacientes. Leve elevación de enzimas hepáticas (AST y ALT) así como ligera elevación de bilirrubinas.

Anastrozol

- Nombre comercial, ARIMIDEX, inhibidor no esteroideo de la enzima aromatasa, inhibe la síntesis de estrógenos de la misma manera que el Letrozol, también tiene 200 veces efecto más potente que la aminoglutetimida.
- Su metabolismo es hepático (más del 85%), su vida es alrededor de 50 horas, la mayor tasa de eliminación es fecal, con 10% de excreción renal.
- Indicaciones las mismas que el Letrozol, la dosis recomendada 1 mg cada 24 horas.

Exemestano

- Nombre comercial AROMASIN, es un inhibidor de aromatasa esteroideo también conocido como inactivador de la aromatasa, porque inactiva permanentemente a la aromatasa y sus efectos son irreversibles, lo que no sucede con los inhibidores de aromatasa no esteroideos (Anastrozol y Letrozol).
- Las indicaciones con las mismas que para los inhibidores de aromatasa no esteroideos, se recomiendan 25 mg cada 24 horas.
- La toxicidad más reconocida son bochornos, náusea leve, fatiga, cefalea.

ANÁLOGOS DE LA HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROPINA

Los análogos de las hormonas liberadoras de gonadotropinas producen una orquiectomía médica en hombres, y están indicados en aquellos pacientes en que se necesita abatir la producción de andrógenos tales como cáncer de próstata.

El mecanismo de inhibición es de retroalimentación positiva en el que se administra un agonista para la liberación de hormonas luteinizantes (FSH y LH), lo que provoca una supresión de la liberación de Gonadotropinas por la glándula pituitaria, resultando niveles de castración de testosterona. Dichos niveles bajan después de 2 a 4 semanas de iniciada la terapia.

Los ejemplos de estos medicamentos son Leuprolide que se administra de forma subcutá-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

nea a una dosis de 7.5 mg cada 28 días, una vez aplicado el medicamento es absorbido por la circulación aproximadamente el 90%. Se elimina por la orina más del 90%.

Existe otra presentación de 22.5 mg que se aplica cada 3 meses también de forma subcutánea.

En aquellos pacientes en que se diagnóstica un cáncer de próstata y tienen datos de afección medular, dolor óseo por metástasis se recomienda iniciar primero con medicamentos antiandrógenos al menos 2 semanas antes de iniciar el análogo de la hormonal liberadora de gonadotropina, porque existe un fenómeno llamado "llamarada" que ocurre en el 20% de los pacientes, en el que los niveles de FSH y LH son altos en un principio por el efecto del Leuprolide que puede provocar la sección medular del paciente.

Esta indicado en Cáncer de próstata de forma adyuvante.

Tratamiento neoadyuvante en etapas tempranas del cáncer de próstata.

En aquellos pacientes en que se ha hecho la orquiectomía bilateral como parte del tratamiento no se debe aplicar tratamiento con análogos de gonadotropinas ya que el efecto terapéutico es el mismo.

Las toxicidades más conocidas son bochornos, impotencia, ginecomastia, disminución de la libido, incremento del dolor óseo, retención urinaria, molestia en el sitio de aplicación del medicamento (grasa periumbilical), elevación de niveles de colesterol.

Náusea y vómito raros,Reacciones de hipersensibilidad, Astenia.

ACETATO DE GOSERELINE

- Nombre comercial, Zoladex. Agonista de hormona liberadora de hormona luteinizante, presenta el mismo mecanismo de acción que el Leuprolide, aplicación subcutánea a dosis de 3.6 mg cada 28 días, o dosis de 10.8 mg cada 3 meses. Los niveles de testosterona disminuyen después de 2 -4 semanas de aplicación del tratamiento.
- Las indicaciones en cáncer de próstata de forma adyuvante, neodyuvante y avanzado, en combinación con algún antiandrógeno.
- Los efectos tóxicos, bochornos en el 50% de los pacientes, disminución de la libido 10%, impotencia 10% y Ginecomastia 10%. Molestia en el sitio de la aplicación. Elevación de niveles séricos de colesterol. Reacciones de hipersensibilidad. Náusea y vómito, raros. Mielosupresión, raro.

ANTIANDRÓGENOS

Flutamida

- Nombre Comercial EULEXIN, es un antiandrógeno no esteroideo, se une al receptor de andrógenos inhibiendo su unión con los andrógenos.
- Se absorbe rápidamente por vía oral, sus niveles plasmáticos máximos se observan de 1 a 2 horas, se une a proteínas en un 96%. Se elimina por orina, 4% por heces. La vida media es de 8 horas.
- Esta indicado en el tratamiento de cáncer de próstata estadio B2 al C, y metastásico.
- La dosis es de 250 mg cada 8 horas, puede usarse combinado con Leuprolide o Gosereline, lo que se llama doble bloqueo hormonal, o sola para aquellos pacientes en etapas avanzadas que fueron sometidos a orquiectomía.
- Los efectos tóxicos son bochornos en 60% de los pacientes, disminución de la libido 35%, impotencia 30%, ginecomastia 10%, dolor areolar, galactorrea. Náusea, vómito y diarrea. Elevación transitoria de transaminasas.

Bicalutamida

- Nombre comercial, CASODEX, antiandrógeno no esteroideo que se une a los receptores de andrógenos e inhibe la unión de los andrógenos con el receptor, la afinidad

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

al receptor androgenito es cuatro veces mayor que la flutamida.

- Es bien absorbido por vía oral. Se une a proteínas plasmáticas en un 96%.
- Está indicado en pacientes con cáncer de próstata D2 metastásico, o en aquellos pacientes que han fallado al tratamiento con Flutamida.
- La dosis recomendada 50 mg cada 24 horas sola o en combinación con Leuprolide o Gosereline.
- Efectos tóxicos, bochornos, disminución de la libido, impotencia, ginecomastia, dolor del pezón, galactorrea, estos efectos pueden se han reportado hasta en el 50% de los pacientes. Constipación 10% de los pacientes, náusea, vómito, diarrea. Elevación transitoria de transaminasas, raro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wickerman DL, Fisher B, et sl. Association of Tamoxifeno and uterine sarcoma. J Clin Oncol 2002; 20:2758.
2. Dowsett M, Cuzick J, Howell, et al, Pharmacokinetics of anastrozole and tamoxifen alone, and in combination, during adjuvant endocrine therapy for early breast cancer in postmenopausal women; a subprotocol of the arimidex and tamoxfen alone or in combination (ATAC) trial. Br J Cancer 2001; 85:317.
3. De Vita V, Hellman S, Rosenberg SE. Cancer Principles and Practice of Oncology. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
4. Nabholtz JM, Buzdar A, Pollak M. et al Anastrozole is superior to Tamoxifeno as first-line therapy for advanced breast cancer in posmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial, Arimidex Study Group J Clin Oncol 2000; 18:3758.
5. Veronessi U, Maissonneuve P, Sacchini V, et al Tamoxifeno for breast cancer among hysterectomized women. Lancet 2002;359:1122.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

17 TERAPIA BIOLÓGICA DEL CÁNCER

J. Alberto Serrano-Olvera

A partir del entendimiento del ciclo celular normal se han identificado múltiples elementos que participan en la regulación de sus funciones generando un amplio y mejor conocimiento de los procesos y alteraciones que se presentan en las células malignas. Este cúmulo de conocimientos ha permitido desarrollar nuevos fármacos de quimioterapia y una novedosa forma de tratamiento farmacológico para el cáncer, llamada terapia biológica, blanco dirigido o terapia molecular. El término "terapia biológica" comúnmente es empleado para designar aquellos agentes que logran ejercer un efecto terapéutico sobre un blanco específico, el cual en la actualidad señala a los modernos tratamientos moleculares.[1] De acuerdo con éste concepto, en los prototipos de la terapia biológica podrían estar algunos fármacos de quimioterapia, como el 5-fluorouracilo que inhibe la timidilato-sintetasa; los agentes inmunomoduladores, como los interferones y las interleucinas.

Actualmente, se han desarrollado numerosos medicamentos que modifican las vías y proteínas estimuladoras del crecimiento celular, su ciclo, la apoptosis o sus marcadores de superficie, algunos de ellos ya han probado su eficacia terapéutica y otros aún se encuentran en proceso de investigación. En éste capítulo se revisan los grupos de agentes biológicos diseñados y aprobados para su utilización clínica en los últimos 15 años. Hasta el momento, es difícil establecer un sistema de clasificación de éstos nuevos medicamentos; sin embargo, para los objetivos de éste capítulo, serán agrupados de acuerdo con su estructura y sitio de acción, el cuadro 17-1 muestra en resumen la información de éstos agentes.

ANTICUERPOS MONOCLONALES

Los anticuerpos monoclonales pueden afectar a las células tumorales a través de varios mecanismos, ya sea al formar complejos con los respectivos ligandos de los receptores de factores de crecimiento, al bloquear o estimular a los receptores así como al ejercer un efecto tóxico directo, o bien por efectos inmunológicos indirectos. Estos medicamentos pueden ser divididos en quiméricos, humanizados o recombinantes, lo que implica diferentes posibilidades para desencadenar reacciones secundarias, principalmente de hipersensibilidad. Hasta ahora, los anticuerpos disponibles están enfocados a inhibir la actividad de los receptores para los siguientes factores de crecimiento: receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR-1 [HER1]) (cetuximab, panitumumab),[2,3] HER2 – trastuzumab – implicado en las vías de MAPK y PI3K y aumento en la actividad del gen supresor PTEN.[4,5] Bevacizumab puede inhibir al receptor del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGFR).[6,7] Rituximab y Alemtuzumab

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

son anticuerpos monoclonales (quimérico y humanizado, respectivamente) que son dirigidos contra elementos expresados en la superficie celular, CD20 y CD52)[8,9] Ahora se encuentran en investigación otros fármacos dirigidos a bloquear el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas, el receptor del factor de crecimiento similar a la insulina tipo I, así como para bloquear el factor de necrosis tumoral relacionado al ligando inductor de apoptosis o bien los sistemas de integrinas, relacionadas con el desarrollo de metástasis, crecimiento y angiogénesis.[10]

INHIBIDOR DE TIROSINA-CINASA

Muchas de las vías de señalización están mediadas por tirosina-cinasas (TK) – enzímas que catalizan la fosforilación de residuos de tirosina en una proteína – que controlan el crecimiento, sobrevida, proliferación diferenciación y apoptosis celular. Estas TK integran 2 grandes grupos: aquellas con o sin receptores.[11] Actualmente, hay 2 mecanismos por los cuales se pueden inhibir los efectos de las TK, el primero mediante anticuerpos monoclonales (bevacizumab, cetuximab) que afectan al dominio extracelular del receptor de la TK o bien, a través de moléculas que impiden la fosforilación de los residuos de tirosina intracelular, ya sea localizados en el receptor (erlotinib y gefitinb)[12,13] o en el citosol (imatinib).[14,15] Estas moléculas pueden bloquear oncoproteínas específicas, un gen supresor importante o bloquear, simultáneamente, varias vías de señalización entre ellas: Ras-MEK-ERK (sunitinib, sorafenib)[16-18] o m-TOR (temsirolimus).[19]

INHIBIDORES DEL PROTEASOMA

La vía natural de degradación de las proteínas celulares se ve implicada en los procesos de la regulación celular; la vía ubiquitina-proteasoma degrada las proteínas a través de su unión a la ubiquitina – auxiliada por distintas enzimas (E1, E2 y E3) – para luego permitir que el proteasoma 26S – complejo de proteasas -, usando ATP, digiera las proteínas y libere péptidos cortos de aminoácidos y unidades ubiquitinadas intactas para ser reutilizadas. La inhibición de dicha vía genera muerte celular por aumento de la actividad apoptótica, aumento en la expresión de ciclinas A,B,D, o E o factores de transcripción, como en el caso del agente llamado bortezomib.[20,21]

OLIGONUCLEOTIDOS ANTISENTIDO

El sentido anterogrado de la duplicación del ácido desoxirribonucleíco (ADN) implica que el ácido ribonucleico (ARN) mensajero copie la secuencia de ácido nucleico que será trasladada por los ribosomas dentro de una proteína específica, esa proteína puede ser responsable para el crecimiento de una neoplasia. Esas proteínas están representadas, principalmente por bcl-2 y Raf-1. Por lo tanto, la terapia antisentido tiene la intención de bloquear el proceso mediante la incorporación de oligonucleotidos, siendo los más frecuentes los fosforotioatos.[22,23]

TERAPIA EPIGENÉTICA

Los cambios epigenéticos son alteraciones en la expresión de genes que no se acompañan de modificaciones en la secuencia del ADN, lo que implica que dichas alteraciones pueden transferirse de célula a célula, pero podrían ser revertidas a través de inducir la expresión correcta de un gen o proteína. El silenciamiento de genes o proteínas son claves para el funcionamiento celular; los 2 mecanismos epigenéticos mejor entendidos hasta hoy son la metilación del ADN y la acetilación de las histonas; en el primero, la metilación funciona como un protector de silenciamientos génicos y con el segundo, se inducen modificaciones en la estructura de la cromatina.[24,25] Con las bases previas, actualmente se investigan fármacos encargados de inhibir la metilación del ADN y de suprimir la desacetilación de las histonas.[26,27]

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Cuadro 17-1. Agentes biológicos aprobados, por la Food & Drug Administration, para el tratamiento del cáncer.

Agente	Clase	Vía afectada	Blanco	Indicaciones
Trastuzumab	Anticuerpo monoclonal, humanizado, IgG1	Factor de crecimiento epidérmico	HER-2	Cáncer mama metastásico Adyuvante en cáncer de mama temprano
Bevacizumab	Anticuerpo monoclonal, humanizado, recombinante, IgG1	Factor de crecimiento vascular endotelial	VEGF-r	Cáncer de mama metastático Cáncer pulmonar NSCLC Cáncer de colon metastático
Cetuximab	Anticuerpo monoclonal quimérico, ratón-humano, IgG1	Factor de crecimiento epidérmico	EGF-r	H&NC Cáncer de colon NSCLC
Rituximab	Anticuerpo monoclonal quimérico IgG1	Apoptosis – Casapasas	CD20	Linfoma no Hodgkin CD20+
Panitumumab	Anticuerpo monoclonal humanizado – IgG2	ERK1 y ERK2 PI3K-akt JaK2/STAT3	EGF-r FNT-α	Cáncer de colon metastático
Alemtuzumab	Anticuerpo monoclonal humanizado IgG1	Factor de crecimiento epidérmico	CD52	Leucemia linfocitica crónica
Lapatinib	Inhibidor dual de TK	Factor de crecimiento epidérmico	HER1 y HER2	Cáncer de mama metastático
Gefitinib	Inhibidor TK	Factor de crecimiento epidérmico	EGF-r	NSCLC metastático 3ª línea
Erlotinib	Inhibidor TK	Factor de crecimiento epidérmico	EGF-r	NSCLC metastático 2ª línea
Imatinib	Inhibidor TK.	ABL C-KIT FCDP	Bcr-abl	GIST Leucemia mielocítica crónica
Sorafenib	Inhibidor TK	Ras/Raf/MEK/ERK	Raf-1 EGF-r VEGF-r FCDP-r	Cáncer renal metastasico Hepatocarcinoma
Sunitinib	Inhibidor TK	Ras/Raf/ mitógenos	VEGF-r KIT-r Flt3-r FCDP-r	Cáncer renal
Bortezomib	Inhibidor de proteasoma	Ubiquitin-proteasoma		2ª línea en Mieloma múltiple
Temsirulimus	Inhibidor m-TOR	PI3K-akt	VEGF	Cáncer renal metastásico
Vorinostat	Inhibidor de la desacetilación de histonas	Desacetilación de histonas		Linfoma T cutáneo

EGF-r: receptor del factor de crecimiento epidérmico. VEGF-r: receptor del factor de crecimiento vascular endotelial. FCDP-r: receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas. TK: tirosin-cinasa. FNT-α: factor de necrosis tumoral alfa. GIST: tumor del estroma gastrointestinal. NSCLC: cáncer pulmonar de células no pequeñas.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Actualmente, se encuentran en desarrollo e investigación numerosos agentes biológicos –pertenecientes a los distintos grupos señalados; sin embargo, varios de ellos han sido sujeto de aprobación por los diferentes organismos internacionales encargados de evaluar la eficacia y seguridad de los antineoplásicos –ver cuadro 17-1–. Algunos de éstos medicamentos se encuentran disponibles en presentaciones comerciales para uso oral o bien para ser administrados a través de infusión intravenosa; las formas orales facilitan y hacen más cómodo el tratamiento a los pacientes pero el médico oncólogo debe asegurarse que el paciente consuma el número adecuado de tabletas o cápsulas a fin de evitar menor eficacia o efectos tóxicos severos. Las formulaciones para uso intravenoso, aunque son consideradas seguras, generalmente, pueden desencadenar reacciones durante de la infusión que ponen en peligro la vida de los pacientes por lo que es indispensable la estrecha supervisión médica de la administración por médicos entrenados y familiarizados con el uso de estos fármacos.

EFICACIA DE LA TERAPIA BIOLÓGICA

La supervivencia es el parámetro principal para estimar la eficacia de los fármacos antineoplásicos; sin embargo, en la etapa metastásica del cáncer otras variables han ganado aceptación como subsidiarias de eficacia, entre ellas: tiempo libre de progresión (TLP), así como la capacidad de reducir el volumen tumoral –llamado respuesta objetiva–; mientras que el tiempo libre de recurrencia es importante al referirse a la fases tempranas asistidas por adyuvancia. Al pretender evaluar la efectividad de los agentes biológicos se deben considerar diversos factores como son la etapa de la enfermedad, tratamientos previos, uso aislado o combinado de la terapia biológica con otros biológicos o fármacos tradicionales de quimioterapia así como la presencia o ausencia de un blanco terapéutico específico.

Ejemplos de la eficacia obtenida –respuesta objetiva– al emplear solo un agente biológico, para un cáncer en etapa metastásica, previamente tratado con quimio o inmunoterapia, son Imatinib,[28] Erlotinib,[29] Sorafenib,[30] Sunitinb,[31] Panitumumab,[32] Vorinostat,[33] que se utilizan en el tratamiento de los tumores del estroma gastrointestinal, cáncer pulmonar, renal, colorrectal y linfoma cutáneo de células T; en éstos ensayos se ha logrado inducir la reducción del tamaño tumoral en 20 a 45% de los casos, a pesar de tratarse de enfermedades muy avanzadas. En otros casos, como el mieloma múltiple, el uso de bortezomib ha aumentado el tiempo a la progresión,[33] al igual que lo ha hecho el anticuerpo monoclonal panitumumab en cáncer de colon metastático pretratado.[32] La supervivencia global también ha mejorado con el uso de los agentes biológicos, en hepatocarcinoma la sobrevida fue de 10.7 meses en pacientes tratados con sorafenib y 7.9 meses en los que recibieron placebo[34] así como en aquellos con cáncer renal tratados con temsirolimus.[35]

El éxito terapéutico de éstos agentes ha llevado a algunos de ellos a ser utilizados en la prevención secundaria del desarrollo de neoplasias, como es el caso del Trastuzumab que, hasta ahora, es el único agente biológico utilizado como tratamiento adyuvante para las fases tempranas del cáncer mamario HER2 positivo 3+, cuatro estudios aleatorizados han mostrado que éste fármaco aumenta la sobrevida libre de enfermedad y reduce el riesgo de recurrencia en un 50%.[4,5, 36]

La eficacia de los agentes biológicos ha sido atractiva por lo que se han diseñado estudios clínicos que combinan los tradicionales fármacos de quimioterapia y agentes biológicos con la finalidad de mejorar la supervivencia, tiempo a la progresión y supervivencia. La combinación de éstas modalidades terapéuticas ha mostrado aumentar los parámetros de eficacia en distintas neoplasias, entre ellas: cáncer de mama, colon, pulmón, cabeza y cuello, linfoma no Hodgkin, etc; principalmente con el empleo de los anticuerpos monoclonales. La radioterapia y cetuximab, en cáncer

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

de cabeza y cuello, aumentan la tasa de respuesta (74% vs 64%), tiempo a la progresión (24.4 vs 14.9 meses) y la supervivencia global (49 vs 29.3 meses) en comparación con solo radioterapia.[37] Rituximab asociado al esquema CHOP ha mejorado la supervivencia (HR: 0.65 [IC95% 0.54-0.78]) y respuesta objetiva (RR: 1.21 [IC95% 1.16-1.27]) de los linfomas foliculares y del manto.[38] Cetuximab asociado a irinotecan aumentó la respuesta objetiva (22.9 vs 10.8%), el tiempo a la progresión (4.1 vs 1.5 meses) y la supervivencia (8.6 vs 6.9 meses) en pacientes previamente tratados con irinotecan.[39] Bevacizumab y FOLFOX4 comparado con solo FOLFOX4 ha aumentado la respuesta objetiva (22.2% vs 8%) el tiempo a la progresión 7.5 vs 4.5 meses y la supervivencia (13 vs 10.8 meses) en cáncer de colon metastático previamente tratado;[40] éste mismo anticuerpo combinado con paclitaxel y carboplatino ha producido los efectos similares en cáncer pulmonar de células no pequeñas,[41] así como en cáncer de mama cuando se combina con paclitaxel o capecitabina.[42,43]

Sin embargo, no siempre se ha tenido éxito al combinar la quimio y la terapia biológica como lo demuestran los resultados de algunos ensayos clínicos con genitifib[44,45] o erlotinib[46,47] en cáncer pulmonar. Para optimizar la eficacia de éste tipo de terapias, es preferible contar con un marcador capaz de predecir la actividad del agente, como es el HER2 3+ en cáncer de mama, C-KIT en tumores del estroma gastrointestinal, CD20 en los linfomas no Hodgkin, EGFR en cáncer pulmonar o K-Ras en cáncer colónico.

EFECTOS TÓXICOS DE LA TERAPIA BIOLÓGICA

La evaluación de la toxicidad asociada, como en todo medicamento, es requerida para los agentes biológicos. Los efectos tóxicos de éstos nuevos fármacos son menores en frecuencia e intensidad, comparados con la quimioterapia; entre ellos se reconocen – principalmente – el eritema cutáneo, diarrea, anorexia, fatiga, nausea, infecciones, mucositis, prurito, piel seca, conjuntivitis; pero, otros efectos pueden sumarse y afectar la calidad de vida de los pacientes, entre ellos: síndrome mano-pie, artralgias y mialgias así como hipertensión arterial. Algunos de los agentes biológicos pueden producir toxicidades que adquieren mayor relevancia ya que ponen en peligro la vida, como son: cardiotoxicidad, hemorragias, insuficiencia respiratoria, reacción anafiláctica y perforación intestinal. Otras toxicidades pueden pasar desapercibidas y de no ser prevenidas o detectadas podrían traer consecuencias fatales, como es la hipomagnesemia, proteinuria, infección por citomegalovírus. A pesar del margen amplio de seguridad asociado con los agentes biológicos es necesario recordar que con gran frecuencia se les utiliza en combinación con los fármacos tradicionales de quimioterapia lo que puede aumentar la frecuencia e intensidad de sus efectos tóxicos.

FUTURO DE LA TERAPIA BIOLÓGICA

Actualmente, la mayor parte de los fármacos disponibles - de acción biológica - ejercen sus efectos sobre un blanco específico; sin embargo, hemos aprendido y entendido que al modificar el comportamiento de un sitio específico, en ocasiones, se logra inactivar una serie de pasos esenciales para el funcionamiento óptimo de las células malignas. Lapatinib y Pertuzumab,[48-50] hasta ahora, son los únicos medicamentos que han sido desarrollados y aprobados con la finalidad de bloquear la actividad de dos o tres blancos, simultáneamente – HER1, HER2, HER3 -. Una nueva generación de agentes biológicos, con capacidad para bloquear simultáneamente 2, 3 o más vías de señalización estará llegando en los próximos 5 años[50-51] lo que puede mejorar la eficacia terapéutica y proporcionar fármacos para tratar la resistencia a sus predecesores; sin embargo, debemos esperar los resultados de los ensayos clínicos que se encuentran en desarrollo para saber si los efectos tóxicos también aumentan.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

BIBLIOGRAFÍA

1.Druker BJ. Presente y futuro del tratamiento de blancos moleculares. En: Oncología Clínica. Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG.3 a ed. Madrid: Elseiver2004, p 623-38.

2.Sin autores. Cetuximab approved by FDA for treatment of head and neck squamous cell cancer. Cancer Biol Ther 2006; 5: 339-348.

3.Giusti RM, Shastri KA, Cohen MH, et al. FDA drug approval summary: Panitumumab (Vectibix ®). The Oncologist 2007; 12: 577-83.

4. Hudis CA. Trastuzumab – mechanism of action and use in clinical practice. N Engl J Med 2007; 357: 39-51.

5. Robert NJ, Favret AN. HER2-positive advanced breast cancer. Hematol Oncol Clin N Am 2007; 297-302.

6. Cohen MH, Gootenberg J, Keegan P, Pazdur R. FDA drug approval summary: Bevacizumab plus FOLFOX4 as second line treatment of colon cancer. The Oncologist 2007; 12: 356-61.

7.Cohen MH, Gootenberg J, Keegan P, Pazdur R. FDA drug approval summary: Bevacizumab (Avastin®) plus carboplatin and paclitaxel as first line treatment of advanced/metastatic recurrent nonsquamous non-small cell lung cancer. The Oncologist 2007; 12: 713-18.

8.Leget GA, Czuczman MS. Use of rituximab, the new FDA-approved antibody. Curr Opinion Oncol 1998; 10: 548-51.

9.Demko S, Summers J, Keegan P, Pazdur R. FDA drug approval summary; Alemtuzumab as single agent treatment for B-cell chronic lymphocytic leukemia. The Oncologist 2008; 13: 167-74.

10.Cohen SJ, Cohen RB, Meropol NJ. Targeting signal transduction with antibobies. En: DeVita VT-Jr, Lawrence TS, Rosemberg SA. Cancer: principles & practice of oncology. 8 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.;2008, p 469-77.

11.LoRusso PM, Ryan AJ, Boerner SA, Herbst RS. Small-molecule tyrosine kinase inhibitors. En: DeVita VT-Jr, Lawrence TS, Rosemberg SA. Cancer: principles & practice of oncology. 8 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008, p 457-468.

12.Cohen MH, Johnson JR, Chen YF, et al. FDA drug approval summary: Erlotinib (Tarceva ®) tablets. The oncologist 2005; 10: 461-66.

13.Cohen MH, Williams GA, Sridhara R, et al. FDA drug approval summary: Gefitinib (ZD1839) (Iressa ®) tablets. The Oncologist 2003; 8: 303-6.

14.Dagher R, Chen M, Williams G, et al. Approval summary: Imatinib mesylate in the treatment of metastatic and or unresectable malignant gastrointestinal stromal tumors. Clin Cancer Res 2002; 8: 3034-8.

15.Johnson JR, Bross P, Cohen M, et al. Approval summary: Imatinib mesylate capsules for treatment of adult patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase. Clin Cancer Res 2003; 9: 1972-9.

16.Goodman VL, Rock EP, Dagher R, et al. Approval summary: sunitinib for the treatment imatinib refractory or intolerant gastrointestinal stromal tumors and advanced renal cell carcinoma. Clin Cancer Res 2007; 13: 1367-73.

17. Kane RC, Farrell AT, Saber H, et al. Sorafenib for the treatment of advanced renal cell carcinoma. Clin Cancer Res 2006; 12: 7271-8.

18. Lang L. FDA approves Sorafenib for patients with inoperable liver cancer. Gastroenterology 2008; 134: 379.

19.Gore ME. Temsirolimus in the treatment of advanced renal cell carcinoma. Ann Oncol 2007; 18(suppl 9): b87-b88.

20. Molineaux CJ, Crews CM. Proteasome inhibitors. En: DeVita VT-Jr, Lawrence TS, Rosemberg SA. Cancer: principles & practice of oncology. 8 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008, p 486-90.

21. Kane RC, Farrell AT, Sridhara R, Pazdur R. United States Food and Drug Administration Approval summary: Bortezomib for the treatment of the progressive multiple myeloma after one prior therapy. Clin Cancer Res 2006; 12: 2955-60.

22. Stein CA, Benimetskaya L, Kornblum N, Mani S. Antisense agents. En: DeVita VT-Jr, Lawrence TS, Rosemberg SA. Cancer: principles & practice of oncology. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008; p 522-7.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

23. Zhang C, Pei J, Kumar D, et al. Antisense oligonucleotides: Target validation and development of systematically delivered therapeutic nanoparticles. Methods Mol Biol 2007; 361: 163-85.
24. Gore SD, Baylin SB, Herman JG. Histone deacetylase inhibitors and demethylating agents. En: DeVita VT-Jr, Lawrence TS, Rosemberg SA. Cancer: principles & practice of oncology. 8 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008, p 477- 85.
25. Esteller M, Epigenetics ins cancer. Ne Engl J Med 2008; 358: 1148-59.
26. Candelaria M, Gallardo-Rincón D, Arce C, et al. A phase II study of epigenetic therapy with hydralazine and magnesium valproate to overcome chemotherapy resistance in refractory solid tumors. Ann Oncol 2007; 18: 1529-38.
27. Mann BS, Jonson JR, He K, et al. Vorinostat for treatment cutaneous manifestations of advanced primary cutaneous T-cell lymphoma. Clin Cancer Res 2007; 13: 2318-22.
28. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose level in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumor expressing the KIT receptor tyrosine kinase: S0033. J Clin Oncol 2008; 26: 626-32.
29. Bareschino MA, Schettino C, Troiani T, et al. Erlotinib in cancer treatment. Ann Oncol 2007; 18 (supl 6): vi35-41.
30. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear cell renal cell carcinoma. N Engl J Med 2007; 356: 125-34.
31. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alpha in metastatic renal cell carcinoma. N Engl J Med 2007; 356: 115-24.
32. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2007; 25: 1658-64.
33. Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, et al. Phase IIB multicenter trial of vorinostat in patients withpersisten, progressive, or treatment reafractory cutaneous T cell lymphoma. J Clin Oncol 2007; 25: 3109-15.
34. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2008; 359: 378-90.
35. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alpha or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007; 356: 2271-81.
36. Stuart NS, Bishop J, Bale C. Trastuzumab for early breast cancer. Lancet 2006; 367(9505): 107-8.
37. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squeamous cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2006; 354: 567-78.
38. Schulz H, Bohlius J, Skoetz N, et al. Chemotherapy plus rituximab versus chemotherapy alone for B-cell non-Hodgkin´s lymphoma. Cochrane Database Syst Rev 2007; oct 17 (4): CD003805.
39. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan refractory metastatic colon cancer. N Engl J Med 2004; 351: 337-345.
40. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol JN, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously untreated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. J Clin Oncol 2007; 25: 1539-44.
41. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-Carboplatine alone or with bevacizumab for non-small cell lung cancer. N Eng J Med 2006; 355: 2542-50.
42. Miller KD, Chap LI, Holmes FA, et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previusly treated metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2005; 23: 792-9.
43. Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. Ne Engl J Med 2007; 357: 2666-76.
44. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer: A phase III trial – INTAC 1. J Clin Oncol 2004; 22: 777-84.
45. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small cell lung cancer: A phase III trial – INTAC 2. J Clin Oncol 2004; 22: 785-94.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

46. Herbst RS, Prager D, Hermann R, et al. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib dehydrocloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel in advanced non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 2005; 23: 5892-9.
47. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, et al. Phase III study or erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small cell lung cancer. The Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. J Clin Oncol 2007; 25: 1545-52.
48. Bilancia D, Rosatin G, Dinota A, et al. Lapatinib in breast cancer. Ann Oncol 2007; 18 (supl 6): vi26-30.
49. Cameron D, Casey M, Press M, et al. A phase III randomzed comparison of lapatinibe plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on tratuzumab: update efficacy and biomarker analyses. Breast Cancer Res Treat 2008; {Epub ahead of print]
50. Reid A, Vidal L, Shaw H, et al. Dual inhibition of ErbB1 (EGFR/HER1) and ErbB2 (HER2/neu). Eur J Cancer 2007; 43: 481-9.
51. Wheeler DI, Huang S, Kruser TJ, et al. Mechanisms of adquired resistance of cetuximab: role of HER2 (ErbB) family members. Oncogene 2008; 27: 3944-56.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

18 TERAPIA GÉNICA

Mario Escobar Gómez

El empleo de terapias novedosas es uno de los retos constantes para los pacientes con cáncer, los diferentes tratamientos multidisciplinarios que se emplean en la actualidad tanto de Quimioterapia, Radioterapia y Cirugía no han sido del todo suficientes para nuestros pacientes.

El comportamiento de la célula tumoral conocido desde hace mucho tiempo (autonomía para crecer, proliferar y migrar) sigue siendo un punto muy importante para el desarrollo de nuevas terapias, desde que se ha estudiado la superficie y elementos biomoleculares que sobreexpresan (factores de crecimiento epidérmico, encogen Her 2 neu) los diferentes tumores, ha tenido buenos resultados en cuanto a la creación de nuevas terapias para el tratamiento del cáncer.

El empleo de anticuerpos en la terapia humana data desde hace dos siglos, utilizado en enfermedades infecciosas (difteria, tétanos).

Paul Ehrlich postuló que los tumores podían ser reconocidos como tejidos antigénicamente extraños y que la activación inmunitaria podría contribuir al tratamiento del cáncer.

Se han identificado factores de crecimiento celular, como el factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que fue uno de los primeros en describirse y es el miembro de una familia que incluye los factores TGF alfa, anfirregulina, receptor del factor de crecimiento epidérmico de unión a Heparina (HB-EGF) y betacelulina.

El EGFR es el primer eslabón de una cascada de señalización para la regulación, crecimiento y diferenciación celular, importante en la formación de tumores.

Así mismo el EGFR promueve la angiogenesis (formación de vasos por la célula tumoral), invasión, la migración (metástasis), inhibición de apoptosis (muerte celular programada), promueve activación celular endotelial, las vías de señalización es mediado mediante la unión transmembrana de receptores de Tirosin Kinasa.

Se empezaron a sintetizar anticuerpos monoclonales dirigidos específicamente a antígenos en la membrana de la célula neoplásica, naciendo así lo que hoy conocemos como terapia blanco, terapia dirigida o terapia inteligente, en la que esta nueva gama de medicamentos actúa específicamente sobre un objetivo en particular causando así la muerte de la célula neoplásica, estos medicamentos se han utilizado en un principio en pacientes en enfermedad metástasica en donde la mayoría de ellos han demostrado su utilidad, llevando a los investigadores actualmente a realizar estudios fase II y III, en los que se está empleando estas terapias en pacientes en etapas tempranas con factores de mal pronóstico y que se podrían beneficiar con estos tratamientos.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

HERCEPTIN (TRASTUZUMAB)

Uno de estos ejemplos lo representa el Trastuzumab (Herceptin) que es un anticuerpo monoclonal dirigido hacia la proteína de dominio extracelular de la célula tumoral Her-2neu, específicamente para cáncer de mama aprobada como primera línea de tratamiento en 1998 en cáncer de mama metastásico en combinación con Paclitaxel, la condición para recibir esta terapia blanco es que se haya determinado la presencia de Her 2 neu en el tejido mamario el cual sí se determina por Inmunohistoquímica debe ser reportado como positivo 3 +, o por método de FISH +, sólo del 20 al 30% de las pacientes con cáncer de mama sobrexpresan este oncogen.

Los resultados han sido favorables por lo que en la actualidad se encuentran corriendo alrededor de 5 estudios con este medicamento para el tratamiento adyuvante en cáncer de mama. El efecto tóxico más común es la cardiotoxicidad, por lo que sólo está aceptado combinarse con Taxanos (Paclitaxel o Docetaxel) no con antraciclinas (adriamicina).

En la actualidad se conocen varios medicamentos inhibidores de tirosin kinasa tales como:

CETUXIMAB (ERBITUX)

Es un anticuerpo monoclonal quimérico IgG1, que actúa como inhibidor competitivo bloqueando lo ligandos endógenos del receptor de crecimiento epidérmico EGFR.

Indicado en tratamiento de cáncer de colon metastásico en combinación con Irinotecan, así mismo ha demostrado utilidad en paciente con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello en combinación con Radioterapia.

GEFITINIB (IRESSA)

Es una anilinoquinazolina sintética que inhibe de forma específica, selectiva y reversible la actividad de la tirocinkinasa del EGFR, está indicado en el tratamiento del Cáncer de Pulmón de Células No pequeñas.

ERLOTINIB (TARCEVA)

Medicamento dirigido contra el factor de crecimiento epidérmico humano EGFR, ha demostrado beneficio en superevivencia significativa de hasta el 42% en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas.

SORAFENIB (NEXAVAR)

Inhibidor de tirosin kinasa, e inhibe por lo tanto el factor de crecimiento epidérmico su utilidad es en Cáncer de riñón y actualmente se están haciendo estudios en Hepatocarcinoma, dentro de los efectos tóxicos se describen diarrea, fatiga, toxicidad dermatológica.

SUNITINIB (SUTENT)

Potente inhibidor del factor de crecimiento epidérmico, factor derivado de plaquetas, tirosin kinasa, útil en cáncer de riñón metastásico, los efectos tóxicos fatiga grado 3 en el 11% de los pacientes, síndrome de mano-pie.

BEVACIZUMAB (AVASTIN)

Medicamento que inhibe la formación de vasos sanguíneos (angiogénesis) por la célula tumoral, por lo tanto produce la muerte celular, está indicado en tratamiento de cáncer de colon metastásico, en combinación con 5 Fluorouracilo más Oxaliplatino esquema llamado FOLFOX-4, o como monoterapia, actualmente hay estudios para tratamiento adyuvante en cáncer de colon, así mismo en otros tumores como cáncer de mama y pulmón.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Dentro de los efectos colaterales, se describen hipertensión, gingivorragias, proteinuria.

CONCLUSIONES

Con el estudio del comportamiento biológico de los diferentes tumores se ha dado un gran paso en la Oncología con estas nuevas terapias dirigidas que han demostrado tener mejores respuestas en combinación con los tratamientos de quimioterapia conocidos hasta hoy, existen todavía un largo camino por recorrer y descubrir aún más sobre los diferentes componentes moleculares de la célula tumoral, y todo esto en beneficio de nuestros pacientes que como sabemos el cáncer está ocupando un lugar muy importante como motivo de muerte a nivel mundial.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Vita, Hellman S, Rosenberg Se. Cancer principles and Practice of Oncology. 8 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2008.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

19 TRATAMIENTO DEL DOLOR EN EL PACIENTE CON CÁNCER

Angelina Espinosa Perera / Mauricio Rosario Cruz

El dolor en el paciente oncológico representa una de las mayores amenazas en la evolución de esta patología, ya que es el síntoma más temido e incapacitante, afectando su bienestar bio-psico-social. El 30 – 40% de los pacientes con patología oncológica sometidos a algún tratamiento presentan dolor,[1] sobre todo en la etapa terminal en la que aumenta del 74-80 %[2] El paciente con cáncer puede experimentar la combinación de dos o más tipos de dolor, aumentando la complejidad para su tratamiento; como podremos apreciar en este capítulo.

El dolor "una sensación desagradable, sensorial y emocional, a la vez que se asocia a un daño tisular real o potencial, o simplemente descrito como tal."[3] Ya que el dolor siempre es subjetivo. Podremos clasificarlo de varias formas.[4,5]

CLASIFICACIÓN DEL DOLOR

1. Según su origen

- El dolor asociado al tumor, en forma directa como una obstrucción intestinal causante de distensión, obstrucción de conductos de órganos sólidos, crecimiento en órganos sólidos. Por metástasis a otros órganos como hueso, hígado e incluso sistema nerviosos central y/o periférico. Incluyendo dolor por necrosis o ulceración de la mucosa de vasos sanguíneos.
- El dolor asociado al tratamiento quirúrgico (mastectomía, disecciones radicales de cuello, etc.), postquimioterapia (polineuritis, neuropatía periférica), postradiación (neuritis, osteoradionecrosis, plexopatias, enteritis/mucositis).
- El dolor no relacionado a ninguno, como el dolor psicógeno, no tiene una base fisiopatologica real y no existe ninguna evidencia de lesión o daño tisular.

2. Evolución

- Agudo.
- Crónico, como el que evoluciona por más de 3 a 6 meses y que puede afectar de forma perjudicial al comportamiento del paciente.

3. Fisiopatología:

Depende del daño a estructuras somáticas y/o viscerales o al sistema nervioso:

- Nociceptivo:
  - -Somático: producido por lesión de piel, pleura, peritoneo, músculo, periostio o hueso. Es bien localizado y descrito como punzante u opresivo y continuo.
  - -Visceral: es mal localizado, sordo, irradiado y muy difícil de describir.
- Neuropático: causado por lesión, compre-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

sión o daño a estructuras del sistema nervioso central o periférico. Se describe como urente, quemante, transfictivo, lancinante, eléctrico como una sensación de picadura, entumecimiento u hormigueo y en algunos casos acompañado de alteración de la sensibilidad (disestesia, parestesia, alodinia, hiperestesia, hiperalgesia).

4. Intensidad
- Leve, Moderado, Severo, Insoportable.

MODULACIÓN DE LA NOCICEPCIÓN

La nocicepción es la integración de una serie de cambios bioquímicos y neurales que ocurren en respuesta a estímulos dañinos, internos y/o externos.

El estímulo generado por daño tisular (térmico, mecánico o químico) activa a las terminales nerviosas libres o nociceptores. A este nivel se desencadena una cascada de múltiples mediadores de la respuesta inflamatoria como son derivados del acido araquidonico, prostaglandinas, histamina, serotonina, iones de potasio e hidrógeno, sustancia P.

Las neuronas de primer orden (aferentes periféricas) tienen su cuerpo celular en el ganglio de la raíz dorsal y emite proyecciones axonales dentro del asta dorsal y otras áreas de la médula espinal, a través de la activación de fibras nerviosas. Estas fibras son de dos tipos: fibras C, amielinicas de transmisión lenta (dolor sordo, difuso, abundantes en vísceras) y fibras A-δ mielinizadas de transmisión rápida (dolor agudo, punzante, bien localizado, presente en piel, músculo y articulaciones).[6-8]

La transmisión medular de los mensajes nociceptivos se halla bajo el efecto de equilibrio entre influencias excitadoras e inhibitorias. Al romperse este equilibrio se presenta el dolor. La modulación en el asta dorsal de la medula espinal resulta de la acción de sustancias neurotransmisoras o por reflejos raquídeos. Los aminoacidos excitatorios que se utilizan son el L-glutamato y aspartato. Además de varios neuropéptidos como el péptido intestinas vasoactivo (VIP), colecistocinina (CCK), péptido liberador de gastrina, angiotensina II y el péptido ligado al gen de la calcitonina (CGRP) y la sustancia P. Las sustancias inhibitorias involucradas en la regulación de los impulsos aferentes a este nivel incluyen las encefalinas, endorfinas beta, somatostatina y noradrenalina. El cuerpo celular de la neurona de segundo orden,ubicada en el asta dorsal, emite proyecciones axonales que cruzan el hemisferio contralateral de la médula espinal hasta hacer sinapsis con el tálamo y llegar a la neurona de tercer orden hasta la corteza sensorial.

El tratamiento correcto del dolor debe comenzar por una evaluación integral del mismo y de las consecuencias que tiene sobre el estado funcional del paciente.

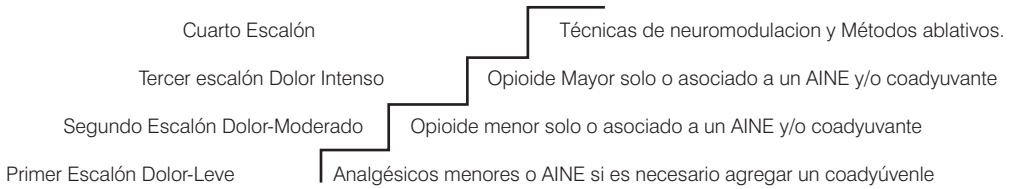
Debemos comenzar por una historia clínica completa con especial detalle en el dolor, con una semiología minuciosa del dolor, fecha de inicio, modo de inicio, sitio, tipo, intensidad, duración, frecuencia, irradiación, progresión fenómenos que lo precipitan, fenómenos que lo aumentan, fenómenos que lo disminuyen, impacto en actividades cotidianas, medicación empleada, dosis y vía de administración, tiempo de tratamiento, frecuencia de tratamiento, resultados y reacciones secundarias.[9]

Las evaluaciones conductuales valoran las impresiones subjetivas y constituyen el grupo de mayor objetividad en la cuantificación de la intensidad del dolor. Como la aplicación de escalas verbales, numéricas y analógico-visuales.[5,10]

El tratamiento del dolor oncológico debe ser continuo, evaluado en cada visita, abarcando los aspectos físicos, psicológicos y sociales. El dolor debe ser abordado de manera inmediata así como de un tratamiento de la causa subyacente y valorar las diferentes alternativas terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas.

Las recomendaciones para el tratamiento del dolor oncológico se basan en la escalera analgésica de la OMS.[2]

http://MedicoModerno.Blogspot.Com



Si el dolor se cataloga de acuerdo a la Escala Verbal Análoga como leve de 1-3, moderado 4-6 e intenso cando es mayor de 7.[12]

Los fármacos útiles en el tratamiento del dolor se clasifican en tres grupos, dependiendo de la intensidad del dolor: Analgesicos no opioides, Analgesicos opioides y Adyuvantes.

ANALGÉSICOS NO APIOIDES

Los Analgésicos no opioides incluyen Paracetamol, Ácido acetilsalicílico y AINEs. Tabla 19- 1 Constituyen un grupo amplio de medicamentos, químicamente heterogéneos. Tienen techo terapéutico, es decir, una dosis máxima diaria por encima de la cual no se consigue un mayor efecto analgésico. No existe una evidencia clara que demuestre eficacia superior de un AINE respecto a otro.[11]

Esta indicado en dolor de intensidad leve o moderada con afección ósea, músculo-tendinosa y en la compresión mecánica de pleura o peritoneo.

Puede potenciar la acción analgésica de los opioides (menores o mayores).[13] Los efectos secundarios:

Tabla 19-1. Analgésicos no opioides.

	Dosis (mg)	Intervalo (horas)	Vía	Dosis máxima diaria (mg)
Salicilatos				
Ácido acetilsalicilico (AAS)	500-1000	4-6	Oral	6.000
Acidos propionicos				
Ibuprofeno*	400-600	4-6	oral, rectal	2.400
Naproxeno*	250-500	8-12	oral, rectal	1.500
Ketoprofeno*	25-75	4-6	Oral, IM+	300
Acidos Acéticos				
Ketorolaco*	10-30	6-8	Oral, SL#	1er día 150
	30-60		IM,IV&	120
Oxicams				
Piroxicam*	20	24	Oral	
Acidos Fenilaceticos				
Diclofenaco sódico*	50	8-12	oral	200
	100	12-24	rectal	
	75	12-24	IM,IV	
Pirazolonas				
Metamizol	500-1000	6-8	oral, rectal	8.000
	1000-2000		IM,IV	
Aminofenoles				
Paracetamol	500-1000	4-6	Oral, rectal	2000

*AINE +Intramuscular #Sublingual &Intravenoso

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

- Gastrointestinales: dispepsia, pirosis, úlcera gastroduodenal, hemorragia. Estos efectos varían en intensidad según el AINE. Los inhibidores selectivos de la COX-2 no tienen estos efectos durante períodos de tiempo cortos.
- Renales: insuficiencia renal, nefritis intersticial, síndrome nefrótico, necrosis papilar.
- Pulmonares: broncoespasmo.
- Hematológicos: interfieren en la agregación plaquetaria (excepto los inhibidores selectivos de la COX-2).
- Reacciones de hipersensibilidad: shock anafiláctico, urticaria. Pueden existir reacciones alérgicas cruzadas entre AINEs.

ANALGÉSICOS OPIOIDES DÉBILES

Tramadol

Dosis inicial: 50 mg cada 6-8 horas, con una dosis máxima de 400 mg diarios, su administración puede ser por vía Oral, rectal, subcutánea, intramuscular o intravenosa. Su potencia analgésica es de 10 mg de Tramadol oral equivalen aproximadamente a 2 mg de Morfina oral. Precauciones: Es prudente evitarlo en pacientes predispuestos a sufrir ataques epilépticos porque disminuye el umbral convulsivo (Ej. Pacientes con tumores o metástasis cerebrales).[14] En pacientes con insuficiencia renal puede acumularse y aumentar sus efectos secundarios.

ANALGÉSICOS OPIOIDES

Administrados en dosis equianalgésicas, aquella que controla el dolor con mínimos efectos secundarios (Tabla 19-2) son igual de efectivos, sin embargo los efectos secundarios pueden variar; por lo cual, un opioide puede tener un índice terapéutico mayor que otro en un paciente en particular o en un tipo concreto de dolor[15] (Tabla 19-3). El cambio de opioide se planteará si los efectos secundarios son intolerables o no se obtiene un alivio adecuado.[16] Si existe insuficiencia renal, los opioides deben ser utilizados con precaución.

Tabla 19-2. Dosis equianalgesicas de opioides /24h).

Morfina oral	30-60	90	120-150	200
Morfina SC	10-20	30	40	80
Fentanilo SC	0.025	0.050	0.075	0.1
Tramadol oral	150-300	450	600	
Tramadol SC	100-200	300	400	
Buprenorfina SL	0.4-0.8	1.2	1.6	3.2

Existe una amplia variabilidad interindividual, de los efectos secundarios de los opioides:[17-20]

Estreñimiento. Profilaxis con laxantes de acción osmótica (polietilenglicol, lactilol, lactulosa) o estimulantes (bisacodilo).

Náuseas y vómitos. Si son postprandiales están indicados los antieméticos procinéticos (domperidona, metoclopramida). Si ocurren con el movimiento, cinarizina. En ausencia de estas asociaciones pueden ser útiles el haloperidol, los corticoides o los antagonistas de la serotonina (ondansetrón).

Sedación y alteración de las funciones cognitivas. Descartar posibles alteraciones metabólicas o patología del sistema nervioso central. Las alteraciones cognitivas son tratadas con neurolépticos.

Depresión respiratoria. Es mínimo aunque puede tratarse con Naloxona, se disuelve una ampolla de 0,4 mg en 10 ml de suero fisiológico y se administran 0,5 cc por vía intravenosa o subcutánea cada 2 minutos hasta el restablecimiento de una respiración satisfactoria.

Prurito. Es tratado con antihistamínicos.

Mioclonias. Pueden revertir con clonazepán (0.5-2 mg cada 8 horas) e hidratación adecuada.

Sudoración. Puede responder a corticoides o anticolinérgicos.

Retención urinaria. Puede precisar sondear al paciente.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Tabla. 19-3. Analgésicos Opioides.

Fármaco	Presentación Farmacéutica	Dosis	Intervalo	Comentario
Morfina	Comprimidos de 10-20 y 30mg (acción prolongada)			No tiene dosis techo.
	Solución unidosis de 2,6 y 20mg/ml	Inicial sin opioide previo 5-10mg VO y 2.5 -5mg SC	4 h y 12 h si es de acción retardada	Incremento de dosis de 30 a 50% de la dosis total diaria c/24h hasta el alivio del dolor.
	Ampolleta al 1% en 1ml (10mg), al 2% en 1ml (20mg) y al 2% en 2ml (40mg).			Agudización, se incrementa un 10% de la dosis total diaria c/h hasta el alivio del dolor.
Codeina	Comprimidos	15-60mg	4-6h	Mayor potencia por VO debido a su poco metabolismo de primer paso.
Fentanilo	Parches 12-25mcg/h	12-25mcg/h	48-72 h	Inicio de 12 -14h posteriores a la colocación del parche por lo que se administran de 5-10mg de morfina rápida.
	Comprimidos 200mcgr	200mcg/h	15 min.*	
	Ampolleta 500mcg/10ml			
Hidromorfona		1-4mg IM, VO	2-4h	Corta acción por lo que se limita su utilidad.
Oximorfona		1-1.5mg IM	2-3h	
Hidrocodona		5-7.5 mg VO	3-8h	Similar a la codeína
Oxicodona	Comprimidos 5mg	5mg VO	3-6h	Su incremento de dosis es similar a la morfina.
Metadona		2.5-10 mg VO, IM	4-8h	
Meperidina		50-100mg	2-4h	
Buprenorfina	Ampolleta	0.3-0.6mcg	6-8h	Puede precipitar supresión
Nalbufina	Ampolleta 10mg en 1ml	10-20mg IV,IM,SC	3-6h	Puede precipitar supresión

*No debe utilizarse más de dos comprimidos para un episodio y no más de 4 al día.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Existen diferentes tratamientos no farmacológicos que pueden ser útiles en los pacientes con cáncer.[15]

Radioterapia. Es especialmente útil en el dolor por metástasis óseas[21] de tejidos blandos y en la compresión del sistema nervioso.

Ablación con radiofrecuencia. Consiste en la aplicación de energía térmica en lesiones tumorales en las que el tratamiento con radioterapia o cirugía no puede ser aplicado o no ha sido efectivo. Existe gran experiencia en tumores primarios y metastásicos de hígado. También es utilizada en metástasis óseas y de tejidos blandos.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Técnicas neuroablativas. Existen una serie de procedimientos que se basan en la interrupción de las vías de transmisión del dolor. Están indicadas en pacientes seleccionados que tienen el dolor bien localizado y no ha respondido a otros tratamientos.

Cirugía paliativa. Es un tratamiento a tener en cuenta en las siguientes situaciones: Fracturas patológicas, plexopatías metastásicas, resección del tumor y tejidos circundantes. Obstrucción intestinal. Descompresión epidural de la médula espinal.

Terapia con modalidades físicas: frío, calor, estimulación eléctrica, acupuntura.

Terapia psicológica. El dolor es una experiencia multidimensional (física, psicológica, afectiva y conductual). La depresión y las alteraciones psicológicas son frecuentes en los pacientes con cáncer y dolor. Es indispensable la psicoterapia y terapia cognitiva-conductual.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bonica JJ Cancer Pain. The management of pain. 2a edition Philadelphia: Lea and Phebinger 1990: 400-460.
2. Jost L, Roila F. Management of cancer pain: ESMO Clinical Recommendations. Ann Oncol 2008; 19 (suppl 2): 119-21.
3. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definition of pain terms. Prepared by the task force on taxonomy of the international association for the study of pain. Seattle: IASP Press;1994
4. Aliaga L., Baños J., Barrutell C., Molet J., Rodríguez A. Tratamiento del dolor, teoría y práctica. Barcelona: Permanyer; 2002
5. Nathional Comprehensive Cancer Network. (NCCN) Practice Guidelines in Oncology. V.1.2008
6. Fields HL. Core Curriculum for Professional Education in Pain 2 de. 1995; 24:99-103.
7. Willer J.C., Le Bars D., Fisiología del dolor. Enciclopedia Médico-Quirúrgica 36-020-A-10 pp. 1-20
8. Barash P., Cullen B., Stoelting R., Anestesia Clínica. 3a edición, 1997, pp. 1537-1551
9. Caraceni A, Cherny N, Fainsinger R, Kaasa S, Poulain P, De Conno F. Pain measurement tools clinical research in palliative care: recommendations of expert working group of the European Association of Palliative Care. Journal of Pain and Symptom Management 2002: 23; 239-55Colvin L, Forbes K, Fallon M. Difficult pain BMJ. 2006; 332:1081-3.
10. Melzack, R. The McGill pain questionnaire: Major properties and scoring methods. Pain 1975; 1:277-99.
11. 0McNicol E, Strassels SA, Goudas L, Lau J, Carr DB. AINE o paracetamol, sólos o combinados con opiáceos, para el dolor por cáncer. Revisión Cochrane traducida. número 4, 2007.
12. International Association for the Study of Pain. Subcommittee on Taxonomy. Classification of chronic pain: descriptors of chronic pain syndromes and definition of pain terms. Pain 1986;3;S1-S225.
13. Stockler, M, Vardy, J, Pillai, A, Warr, D. Acetaminophen (paracetamol) improves pain and well-being in people with advanced cancer already receiving a strong opioid regimen: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over trial. J Clin Oncol 2004; 22:3389.
14. Hollingshead J, Dühmke RM, Cornblath DR. Tramadol para el dolor neuropático. Revisión. número 4, 2007.
15. Bajwa Z, Warfield C Nonpharmacologic therapy of cancer pain. Walthman (MA): Uptodate; 2007 acceso 16 de Enero de 2008.
16. Quigley C. Cambio de opiáceo para mejorar el alivio del dolor y la tolerancia del fármaco. Revisión Cochrane traducida. número 4, 2007.
17. Back, I. Palliative Medicine Handbook. On line. enero de 2008
18. Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Guía de cuidados paliativos. SECPAL. Acceso 15/1/2008.
19. Gómez Sancho M. Control de síntomas en el enfermo con cáncer terminal. Madrid: Asta médica; 2003
20. Andersen, G, Christrup, L, Sjogren, P. Relationships among morphine metabolism, pain and side effects during long-term treatment. An update. J Pain Symptom Manage 2003; 25:74.
21. McQuay HJ, Collins SL, Carroll D, Moore RA. Radioterapia paliativa para las metástasis óseas dolorosas. Revisión Cochrane traducida. número 4, 2007

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

20 CUIDADOS PALIATIVOS EN EL PACIENTE CON CÁNCER

Gabriel Artiachi de León

"¿Cómo entender a la muerte?, si desde éste lecho, con mi dolor tan lleno y derramado, débil e impotente, me confunde el pensamiento y quisiera solamente acariciar con un suspiro lo que me queda de vida. Tengo que soportar el paso del tiempo sin hacer más nada por mí mismo, con un pudor corrompido por el ansia de saberme incapaz de aportar algo más a la vida. Sin embargo, una pequeña luz de esperanza me levanta el ánimo. Espera, creo que aún hay algo que puedo ofrecer…claro está, esta experiencia que estoy viviendo me hace comprender desde una perspectiva diferente, el significado de la vida al asumir la responsabilidad de la muerte. Deja que me regale a ti para enriquecer tu existencia…Ya llegará el momento en que tú hagas lo tuyo".

Dr. Gabriel Artiachi de León.

Así como el comienzo de la vida humana debe ser tratado con sumo respeto, precisamente debido a su dignidad intrínseca, de la misma manera ese respeto debe prevalecer hasta su último momento.

El hombre, lo mismo que cualquier ser cuya composición básica bio-molecular es la célula, está programado genéticamente para morir, siguiendo un proceso inevitable desde el nacimiento. El hombre envejece desde el instante mismo de su concepción, y desde luego, tomando en cuenta su interrelación con el medio ambiente que lo rodea, además de los cuidados médicos, dependerá el que sus últimos años o instantes de vida sean de gran utilidad y provecho, en lugar de ser tristes y dolorosos. Es aquí donde el médico adquiere una dimensión especial, dando una nueva importancia a su presencia, ya no para curar, sino para aliviar o paliar el sufrimiento.

Es aquí donde "consolar antes que curar" es lo más relevante, haciendo una profunda reflexión ética, moral y humana, al tratar de no prolongar el sufrimiento, sino de brindar al moribundo una supervivencia digna, con calidad de vida útil para sí y para sus semejantes.

La calidad de vida es un aspecto multidimensional del individuo, que trae como consecuencia la satisfacción que le produce la manera en como se desarrolla su vida. En el contexto del paciente con una enfermedad terminal es donde se entrelazan todos los esfuerzos de un equipo multi e interdisciplinario de salud con miras a aliviar el sufrimiento y a lograr una mejoría en los estándares de vida del moribundo, palpando de forma objetiva el bienestar físico, psicológico, social, ocupacional y espiritual del individuo y de quienes lo rodean.

Todo lo anteriormente expuesto queda englobado en el término de CUIDADOS PALIATIVOS.

Paliar es una palabra proveniente del latín *palliare, pallium,* capa, y significa tapar, encubrir, di-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

simular la violencia de ciertos procesos morbosos, entonces, la medicina paliativa se encarga de mitigar y moderar el rigor de la violencia.

Así como el objetivo de la medicina curativa es el estudio y manejo de los procesos nosológicos, su etiología, patología, clínica, diagnóstico, pronóstico, tratamiento y prevención; en la medicina paliativa el objeto de estudio y manejo es el hombre enfermo y la preservación de su dignidad; debiendo ahora tomar en cuenta todos los pasos de acuerdo a la historia natural de la enfermedad que se torna incurable y avanza rápidamente hacia la muerte.

Con estos nuevos conceptos se tiende a desterrar para siempre del entendimiento humano, el *encarnizamiento* terapéutico, que no es otra cosa sino ese "luchar hasta el final" como una verdadera obsesión, reduciendo al moribundo a un deshumanizado aislamiento (Síndrome de no dejar morir).

Y es así como, la aparición del movimiento de CUIDADOS PALIATIVOS sugiere una filosofía de cuidados al paciente terminal. La medicina paliativa pasa a ocupar hoy en día un lugar preponderante dentro de los campos de la especialidad médica y la psicología del moribundo.

Una enfermedad terminal solamente identifica la incurabilidad de un proceso, como por ejemplo: cáncer, insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus, VIH/SIDA, diversas hepatopatías, etc. Otra cosa es hablar de estado terminal, en donde la signo sintomatología de la enfermedad se hace evidente; o fase terminal, en donde el cuadro se ha recrudecido y se hace mucho más florido; y la última fase que corresponde a la fase de agonía o moribundez, que es cuando se está a escasas horas del deceso.

Finalmente lo que se pretende con todo esto es conseguir que la muerte llegue de la mejor manera y en su momento justo, alcanzando así quien la sufre el grado de SER HUMANO.

El filósofo inglés F. Bacon dice que "*El oficio del médico no se limita a mejorar la salud, sino también a mitigar la pena y el dolor, no solamente cuando dicha acción conlleve a la recuperación, sino también cuando pueda contribuir a que el enfermo muera dignamente".*

El paciente terminal sufre intensamente porque presenta signos y síntomas agobiadores y desgastantes, de los que desconoce la causa, y peor aún, cuando estos no son aliviados. En todo momento, aparte del dolor existen otros síntomas intensos y cambiantes, que no solo dependen de la enfermedad de base, sino de la terapéutica empleada en el paciente, como son la náusea, el vómito, la incontinencia esfinteriana, el estreñimiento, las úlceras de decúbito, la disnea, la astenia, el delirium, el linfedema, etc., que conducen a la desesperación, a la desesperanza, a la disminución de la autoestima, al demérito de la calidad de vida. Todo esto conduce finalmente a la solicitud de la EUTANASIA. Pero, ¿cómo no?, ¿Qué no seremos capaces de entender ese grito desesperado de solicitud de atención?. P. Verspieren (*Fece á celui qui meurt*) lo que dice explícitamente: *"Dar muerte al enfermo que lo pide no es necesariamente respetar su libertad; a menudo es tomarle la palabra, responder con un acto mortal a lo que en muchos casos es una petición de auxilio. Dar la muerte dispensa de oír esa petición".*

En la definición de la Organización Mundial de la Salud (WHO, 1990) están inscritos los principios básicos para la planificación e implementación de proyectos de cuidados paliativos en su fase inicial:

> *"Cuidado total de los pacientes cuya enfermedad no responde al tratamiento activo con finalidad curativa. El control del dolor y otros síntomas físicos, así como la atención de los problemas psicológicos, sociales y espirituales son de especial relevancia. El objetivo de los cuidados paliativos es conseguir la mayor calidad de vida del paciente y su familia. Muchos de los aspectos de los cuidados paliativos deben ser empleados en estadios más precoces de la enfermedad, en combinación con los tratamientos activos con finalidad paliativa".*

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Las estadísticas internacionales en países desarrollados marcan que un 67% de los hombres y un 60% de las mujeres con diagnóstico de cáncer morirán por ésta causa, y esta incidencia es mayor para Latinoamérica.

El cáncer ocupa la segunda cause de muerte en México, después de las enfermedades cardiovasculares y el sexo mayormente afectado es el femenino con prevalencia del cáncer cervicouterino y el de mama. Se estima que en nuestro país muere cada dos horas una paciente con pobre o nula atención en cuanto a medicina paliativa se refiere.

Entonces es de suma importancia tomar en consideración algunos aspectos, tales como:

- Integración de los cuidados paliativos en los cuidados activos.
- Programa de evaluación.
- Control del dolor y otros síntomas.
- Programas de formación y educación.
- Programas de investigación.
- Soporte psicológico.
- Soporte social.
- Soporte espiritual.
- Muerte digna.
- Servicio de duelo.
- Servicio hospitalario.
- Organización de voluntariado.
- Servicio a domicilio.
- Terapia ocupacional y física.
- Terapias alternativas.

Para esto, el hospital debe realizar una profunda reestructuración en el arte del manejo de éstos enfermos, haciendo una escrupulosa selección en la toma de decisiones para brindar el servicio terapéutico de manera humanizada e individualizada, de acuerdo a las siguientes consideraciones:

- Estadio de la enfermedad.
- Finalidad del tratamiento.
- Toxicidad del tratamiento.
- Impacto sobre la calidad de vida.

Inmerso en el plan de trabajo integral de los CUIDADOS PALIATIVOS se deben tomar en cuenta las ventajas y desventajas de la asistencia a nivel institucional, así como de la misma en el hogar.

En el último decenio del siglo pasado se dieron cambios realmente substanciales en el manejo integral de los pacientes con cáncer terminal. En la actualidad, los opioides siguen desempeñando un papel preponderante en el manejo del dolor por cáncer, aunados a otros grupos de fármacos como los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), o drogas coadyuvantes como son los antidepresivos, los esteroides, ansiolíticos, relajantes musculares, antiespasmódicos, etc.; pudiendo aplicar en combinación otras técnicas de analgesia, intervencionistas o no, para mitigar el dolor y otros síntomas como la náusea, en la que se emplean drogas procinéticas, solas o combinadas con esteroides. Otras drogas que unidas a los corticoesteroides, como hormonas progestacionales, dan alivio a la caquexia y anorexia; o en combinación con drogas psicoestimulantes en el tratamiento de la astenia. Medicamentos del tipo del haloperidol y otros neurolépticos y/o benzodiacepinas en el manejo del delirium hiperactivo. O a lo mejor, oxígeno y opioides en el tratamiento de la disnea, con técnicas de nebulización de esteroides, broncodilatadores, expectorantes, anestésicos locales, etc.

Como podemos ver, se tienen los recursos, sólo hay que saber a quién, cuándo, cómo y por qué se le van a ofrecer. Luego entonces, es aquí donde entran en juego la experiencia y conocimientos profundos de la especialidad, en cuanto a fisiopatología y finalmente la aplicación de los mismos con juicio y criterio para beneficio de aquel que humildemente los requiere y acude confiado solicitando nuestra intervención.

Para realizar una intervención responsable y eficaz en medicina paliativa se requiere de un profundo conocimiento de la evolución y de los cambios fisiológicos en el curso de la enfermedad terminal.

Haciendo una correlación más precisa, tenemos que en los procesos oncológicos, por ejemplo, el metabolismo celular se encuentra

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

drásticamente comprometido debido a la mutación genética sufrida y que conlleva a un desarrollo desordenado y acelerado. Dichos cambios celulares se expresan por un alto consumo metabólico de energía; acto que condiciona un desequilibrio nutricional en el que las fuentes energéticas son consumidas rápidamente por las células malignas, produciendo un profundo estado de desnutrición hacia las células normales, condicionando su muerte.

Si a lo anteriormente expuesto agregamos los efectos secundarios de la terapia antineoplásica, tendremos como resultado un organismo drásticamente agredido, cuya respuesta a las diversas intervenciones puede tomar caminos impredecibles.

BIBLIOGRAFÍA

1. Apuntes y experiencias personales Dr. Gabriel Artiachi de León.
2. Basso Domingo M., OP. Nacer y Morir con Dignidad. Estudios de Bioética Contemporánea. Selare. Orden hospitalaria de San Juan de Dios. Bogotá, Colombia. 1990. p 418-19.
3. Bejarano Pedro F, Jaramillo Isa de. Morir con Dignidad. Fundamentos del Cuidado Paliativo. Atención Interdisciplinaria del Paciente Terminal. Fundación Omega. Santa Fé de Bogotá, Colombia. p 371.
4. Pérez Valera Víctor M. Eutanasia. ¿Piedad? ¿Delito?. México: Ed. Jus; 1992, p 310.
5. Gonzálea-Barón M, Ordóñez A, Feliu J, Zamora P, Espinosa E. Tratado de Medicina Paliativa y Tratamiento de Soporte en el Enfermo con Cáncer. Madrid: Ed. Panamericana; 1996, p3-6.
6. Louis-Vincent T. La Muerte.Madrid: Ediciones Paido; 1991, p98.
7. Herrera Gómez Ángel y cols. Manual de Oncología. Procedimientos Médico-Quirúrgicos. Instituto Nacional de Cancerología.2ed. México, DF: McGraw-Hill Interamericana; 1999.
8. Artiachi de León Gabriel. Clínica del Dolor. La Importancia de los Cuidados Paliativos. Merk 2000. Vol. II. 1° Edición. México: Edimplas; 2000, p 189-219.
9. Falk Stephen, Fallen Marie. ABC of Palliative Care. Emergencies. BMJ. 1997; 315: 1528-8.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

21 PSICOLOGÍA ONCOLÓGICA

Adriana A. Solís Fuentes

INTRODUCCIÓN

A pesar de los avances tecnológicos en el campo de la medicina, la Oncología sigue siendo una de sus ramas donde la integración biopsico-social-espiritual es fundamental para el paciente y su calidad de vida.

El cáncer es la enfermedad que mayor impacto emocional provoca, causando desorganización en todos los ámbitos de la vida del paciente y su familia por el daño físico que ocasiona así como por los tratamientos (cirugía, quimioterapia y radioterapia) los cuales (dependiendo del estadio o etapa de la enfermedad) la mayoría de las veces son agresivos y/o mutilantes. Para muchos pacientes aún sigue siendo sinónimo de muerte, viviéndola como un acontecimiento aterrador.

Este padecimiento tan temido confronta a la única realidad universal que es la muerte, este interjuego constante de confrontación es lo que da la connotación de innombrable, por lo que el personal médico y paramédico (aún en la actualidad) algunos de ellos la pueden maquillar de diferentes formas ante el paciente, y cada quien desde su marco conceptual referencial personalidad, (carácter, historia, mitos, creencias, formación profesional etc.) lo expresara ya sea como signo de muerte, dolor, sufrimiento o de esperanza.

El encuentro con la enfermedad inscribe en el paciente oncológico cicatrices cuyo recuerdo refiere a la aparición súbita de un dolor físico o emocional que modifica su posición en el mundo.

El sufrimiento se graba en su historia como un corte en el tiempo ya que lo que le sucede al enfermo de cáncer va en sentido contrario a lo que había imaginado, conducido por un camino que no quería recorrer, que no conocía; el encuentro consigo mismo, con los otros, con el mundo y con Dios no se produce como lo había planeado, los proyectos hechos se han contrariado, la proyección de sí mismo a futuro se ha alterado y en un intento de restaurar su propia imagen modificada por la enfermedad puede negar el padecimiento ó intentar no tomarlo en cuenta o no querer saber nada de él.

El cáncer no solo confronta a la muerte, confronta a la vida, esa vida llena de sentido o sin sentido la cual llega el momento de replantearla, pero que el dolor, la ira, el miedo, angustia, depresión y el sufrimiento no permite convocarla, la inunda de emociones negativas y de preocupaciones sobre los otros.

FACTORES DE RIESGO PSICOLÓGICO

La experiencia clínica vigente en pacientes que sufren cáncer resalta el hecho de que éstos individuos parecen tener como antecedentes importantes: la dificultad en la descarga emocional, lo cual

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

les impide realizar una adecuada catarsis; por lo común tienden a reaccionar de manera inhibida y reprimida, ser más temerosos e hipercontrolados y suelen presentar una actitud defensiva, utilizando frecuentemente dos mecanismos de defensa: la represión la cual se entiende cómo el proceso mediante el cual se trata de alejar de la conciencia las emociones que resultan displacenteras y la negación el cual es un mecanismo que evita apreciar la realidad que a todas luces es evidente.

Así mismo una gran cantidad de trabajos demuestran que el duelo, en especial por la pérdida o muerte de un ser querido, deteriora el sistema inmunológico, así como la depresión de cualquier tipo se relaciona con una disminución de las funciones que lleva a cabo el sistema inmunológico celular lo cual se evidencia en la falta de respuesta linfocítica sobre todo en la misión de defensa de las células T citotóxicas y las NK ambas protegen al organismo de las células tumorales.

Por lo común los pacientes que acuden a la consulta oncológica ya presentan una premonición y/o constatan que hay algo que no está funcionando normalmente en su cuerpo, algunos pacientes en ese momento pueden sentir la aparición del tumor como un alivio, sin embargo en la mayoría existe un conflicto emocional muy fuerte tras el diagnóstico de cáncer el cual se vincula con una sensación de vacío y de falta control.

Al contraer la enfermedad el paciente puede anticipar e interpretar los cambios físicos como mortales

DIAGNÓSTICO MÉDICO

El manejo del diagnóstico es una decisión médica dentro del binomio de la relación médico paciente extendiéndose esta a la familia, esto es lo que hace más compleja la atención en el paciente oncológico, ya que el impacto del diagnóstico genera diversas alteraciones emocionales tanto al enfermo como a los seres cercanos que lo rodean ya que son las personas significativas que lo acompañaran en el proceso de la enfermedad y del tratamiento.

Por lo tanto al médico con toda la calidad humana que se espera tenga ante este tipo de padecimientos, le corresponde dar las malas noticias, definiendo éstas como aquellas que modifican radical y negativamente la idea que el enfermo hace de su porvenir.

Dar las malas noticias es una tarea para la cual no existe técnica, labor no grata, pero necesaria que implica mucho sentido humanitario, compromiso, seguridad en los conocimientos médicos así como la responsabilidad de tener certeza en el diagnóstico y en las opciones de tratamiento; esta relación transferencial si es positiva llevara al paciente y/o familia a tomar la decisión más adecuada lo cual permitirá disminuir los niveles de ansiedad, tener una buena adherencia terapéutica, conduciendo con éxito al paciente y/o familia a sobrellevar el proceso de adaptación a su nueva forma de vida basada primordialmente en la comunicación y escucha de las necesidades de atención que tiene el paciente por las reacciones provocadas por la enfermedad y/o los tratamientos.

FACTORES DE ADAPTACIÓN

Es importante mencionar que al paciente que se le diagnóstica la enfermedad en forma temprana la comunicación es más abierta y directa, contando con mayor tiempo para reflexionar y decidir sobre el tratamiento, esto permite mayores probabilidades de curación y de adaptación al padecimiento.

Son varios los factores que intervienen en la adaptación del proceso emocional entre los que hay que destacar entre otros la situación personal y familiar, aspectos culturales, sociales económicos, y estilos de afrontamiento.

Las estrategias de afrontamiento son el conjunto de esfuerzos cognitivo conductuales permanentes y/o cambiantes desarrollados para hacer frente a las demandas específicas internas ó externas evaluadas como abrumadoras ó desbordantes de los propios recursos.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Si estas estrategias resultan efectivas en la resolución de problemas proporcionan alivio, recompensa, tranquilidad, equilibrio, en definitiva disminuirá el estrés.

Se distinguen 2 grandes estilos de afrontamiento: el activo en el que se adapta un talante luchador aceptando el problema y adaptando una actitud optimista y el pasivo en el cual tienden a la evitación o negación de problemas, el fatalismo, la preocupación excesiva, y la actitud de desesperanza y desesperación ante la enfermedad propiciando la mala adaptación

Diversas causas generan la mala adaptación del paciente al cáncer y a sus tratamientos entre ellos: la situación médica del padecimiento, el deterioro de la imagen corporal, el mal pronóstico, la edad temprana, y en cuanto al género los varones tienen mayores reacciones negativas que las mujeres (por perdida del trabajo, falta de recursos económicos, modificación de expectativas profesionales, además de ser más represivos a la expresión de la descarga emocional), los casados se pueden adaptar mejor que los solteros, por otro lado la situación económica fractura el balance familiar, y a mayores alteraciones corporales y de diagnóstico grave mayor aislamiento social y espiritual.

EL PACIENTE ONCOLÓGICO ANTE EL HOSPITAL

Los usuarios del Servicio de Oncología del Hospital General de México la mayoría –sin ser la totalidad– son pacientes con grandes carencias de recursos económico-sociales y culturales y por ende los más vulnerados en sus condiciones de salud presentándose la mayor parte en etapas de enfermedad oncológica avanzada, ya sea por diferentes causas como son: provenir de áreas marginadas del Distrito Federal o de zonas rurales del interior de la República, otra motivo es cuando la enfermedad transcurre silenciosa y la presencia ya inocultable del tumor se convierte en una condición estorbosa, molesta y dolorosa y acuden pretendiendo obtener una curación ya fuera del alcance de las posibilidades médicas, se presentan también después de un largo y penoso peregrinar entre médicos generales o especialistas no oncólogos los cuales quizás con muy buenas intenciones pero con desconocimiento o ignorancia en ese tipo de padecimientos, les modifican las probabilidades terapéuticas adecuadas y de pronóstico de vida, para muchos, sus escasas posibilidades económicas las han agotado en instituciones privadas y ya no pueden seguir solven- tando el tren de tratamiento necesario. La aún existencia del pensamiento mágico y/o religioso y la esperanza depositada en la medicina alternativa retardan u obstaculizan el tratamiento oportuno.

La atención médica al paciente dentro de una estructura organizacional de un Hospital cómo éste tiene la ventaja de contar con los recursos más a su alcance, sin embargo aumenta las posibilidades de que se favorezca un rol de paciente más pasivo y que haya más distancia y despersonalización en las relaciones médico-paciente- familia experimentando ausencia de control lo cual ocasiona una situación estresante.

En ocasiones el enfermo transfiere a los médicos la imagen positiva que tiene de la Institución, visualizándolos como seres omnipotentes con la capacidad de curar las condiciones de enfermedad que tienen, sin embargo, debido al estado en que se encuentran éstas expectativas pueden tener una consecuencia negativa o desfavorable, ya que la manifestación de las alteraciones corporales, los síntomas preexistentes, el dolor físico o la presencia del tumor reflejan la situación tal como es, confrontando la verdad de su condición física con el imaginario deseado.

Por otra parte debido a que la medicina actual es muy tecnificada hay una gran carencia de comunicación de la que no sólo los médicos son responsables, también influye la masificación, la falta de tiempo, la carencia de formación en técnicas de comunicación en las Universidades etc. En muchas de las veces esto genera que se establezca una excesiva distancia emocional con el enfermo centrándose y ocupándose exclusiva-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

mente de los aspectos físico, esta actitud bloquea en gran medida la capacidad terapéutica si no se tiene la posibilidad de reconocer y encarar lo más grave del enfermo con cáncer su incomunicación el aislamiento de la enfermedad y su enfrentamiento con la incoherencia de lo que le está aconteciendo.

Además el avance tecnológico a situado al paciente en un lugar diferente al prolongarle la vida, en donde el paciente y la familia tienen que aprender a vivir con la enfermedad y con los diferentes retos según el curso del padecimiento, trayendo como resultado periodos importantes de crisis ya sea durante el diagnóstico y los tratamientos, el post-tratamiento y la recaída así como la atención paliativa y la supervivencia.

REACCIONES PSICOLÓGICAS Y PSIQUIÁTRICAS ANTE EL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y ETAPAS DE LA ENFERMEDAD

Al paciente y a la familia se le presentan como una vorágine la certeza de la enfermedad y el tratamiento tomando sus decisiones importantes la mayoría de las veces en forma abrupta ya que el tiempo se ha agotado para poder meditarlas; los mecanismos de defensa entran en acción para poder contener la angustia ante la verdad insoportable, ya sea negando la realidad o buscando aplicar razones lógicas a lo que le está aconteciendo mediante el mecanismo de racionalización; la despersonalización es frecuente ante el impacto de los tratamientos, éstos mecanismos entre otros permiten al paciente presentarse con una actitud socialmente aceptable ante el personal de salud.

Sin embargo intensas reacciones emocionales que incluyen tristeza, enojo, ansiedad, sentimientos de indefensión y de depresión están presentes, son frecuentes las alteraciones del sueño y del apetito así como la dificultad de concentración y atención, la mayoría de los pacientes experimentan una ruptura temporal de su capacidad de funcionar en la vida cotidiana, la manifestación de lo anterior nos indica que el paciente se encuentra en crisis.

Con frecuencia los enfermos niegan éstas condiciones emocionales suscitando que al médico se le dificulte saber que tanto de verdad soportable puede afrontar, esto, condiciona el que la familia se haga cargo de la información y las decisiones de los tratamientos, generando en ella sentimientos de enojo de ira, confusión, duda ó incertidumbre en relación a los acuerdos tomados si son o no lo más adecuado para el paciente generándose sentimientos de culpa la cual viven con reacciones emocionales de ansiedad y depresión.

La ***cirugía*** tiene una connotación agresiva porque los procedimientos pueden ser radicales y en ocasiones mutilantes con un grado de deformación en muchos de los casos, por ello el paciente con frecuencia presentan reacciones de desajuste emocional al saber que sufrirá una pérdida de su estructura en su imagen corporal, puede haber temor a morir durante la anestesia o en el acto quirúrgico, ante la pérdida el paciente puede atravesar por un proceso adaptativo de afrontamiento y duelo experimentando diferentes etapas que fueron planteadas por la Dra. Kubler Ross en 1969: shock, estupor y negación, continuando con rechazo, aislamiento y rabia, el regateo o pacto para terminar en un estado depresivo y/o en una mayor o menor aceptación. Es importante aclarar que este proceso no lleva un orden y que éstas reacciones se pueden presentar en diferentes momentos tanto en el paciente como en la familia, trayendo como resultado dificultades y conflictos familiares, los cuales si no son identificados y elaborados a tiempo pueden llevar a la desintegración familiar

La ***quimioterapia*** genera desconcierto y temores por las reacciones secundarias como son las molestias digestivas, mielodepresión, alopecia y la astenia las cuales han forjado la leyenda negra de la QT tanto a nivel popular como hospitalario estos cuatro grupos junto a las reacciones alérgica son las que más preocupan a los pacientes, la nausea y el vomito son los síntomas que pue-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

den menoscabar la vida del paciente reaccionando con ansiedad.

Otros síntomas son somnolencia, depresión, cambios de conducta, confusión mental, psicosis, alucinaciones y delirios que pueden ser producto de la enfermedad ó la neurotoxicidad del tratamiento. Así mismo sufren reacciones adversas sobre la sexualidad, con disminución de la libido, anorgasmia, impotencia y dispareunia impactando en su vida sexual y/o de pareja.

La ***radioterapia*** puede ocasionar incertidumbre, la asociación más frecuente es la de que provoca quemadura. La intensidad de la respuesta emocional depende de la información recibida por su médico tratante, de la localización corporal a tratar, así como de los efectos secundarios provocados por el mismo, pero es frecuente encontrar miedo, angustia, tristeza, depresión enojo e ira por los cambios generados post-tratamiento los cuales al tiempo son percibidos y significados desde su historia de vida y desde las limitaciones orgánicas que les ocasiona en su quehacer cotidiano y de relación con la familia y la pareja.

Es frecuente en la ***etapa de remisión*** que la respuesta favorable a los tratamientos conlleve a un periodo de calma, sintiendo alivio, optimismo, alegría y esperanza, motivándose el paciente y/o familia a reorganizar su vida cotidiana, manifestando seguridad y mayor control de su ambiente, las vivencias experimentadas con los tratamientos pueden conducirlos a tener mayor cohesión, fortalecer los lazos familiares y mejorar las relaciones sociales.

Sin embargo otros pacientes una vez recibido el tratamiento o durante el mismo tienen que volver a su rutina y entrar en una situación constante de amenaza en la que tienen que desplegar todas sus tácticas y estrategias adaptativas para llegar a una situación de estabilidad emocional. Cuando el control de la enfermedad a través de la consulta oncológica se realiza con lapsos largos de tiempo esto les puede provocar angustia y sensación de desamparo.

Por otro lado en caso de ***recurrencia*** o ***recaída***, el paciente y la familia puede entrar otra vez en crisis siendo la etapa más difícil, ya que pueden atravesar intensas reacciones de enojo, ira, agresividad, generando sentimientos de culpa los cuales pueden estar depositados sobre el tratamiento o el médico, aquí puede ser, que incluso se presenten demandas hacia el personal médico ante la inconformidad de lo que está aconteciendo.

Cuando la enfermedad traspasa la ***pre-terminalidad***, el paciente se encuentra exhausto, somnoliento, confuso, deprimido y angustiado ante la inminencia de su muerte.

Es importante la atención de cuidados paliativos en esta fase.

Como respuesta al aumento de las enfermedades en ***fase terminal*** y lo agresivo que pueden ser algunos tratamientos ha entrado en vigor en el Distrito Federal la Ley de Voluntad Anticipada donde el paciente por voluntad propia y a través del derecho a la información de su condición decide no continuar con los tratamientos que le producen sufrimiento.

De acuerdo a la Clasificación Internacional de Enfermedades Mentales CIE 10, las reacciones de ansiedad, reacciones de depresión, las reacciones mixtas, los trastornos de ansiedad generalizada y de depresión así como los trastornos adaptativos son los más frecuentes en el paciente con cáncer en nuestro medio.

ALTERNATIVAS PSICONCOLÓGICAS

El objetivo de la Psico-oncología es mejorar la calidad de vida en el paciente y/o familia, promoviendo su adaptación emocional ante la enfermedad que afecta toda la esfera de su funcionamiento. Busca proporcionar en forma sistemática educación, y técnicas psicológicas necesarias para modificar comportamiento psicosociales mal adaptados del paciente a la enfermedad con el propósito de aumentar la autoestima, la comprensión de su problemática y la capacidad de afrontamiento al cáncer, a la vez disminuir las alteraciones psicoafectivas, reflejándose en una mejor adherencia terapéutica.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

El tratamiento psiconcológico se utiliza también para el control de la náusea y el vomito inducidos por la quimioterapia, así como para la angustia y ansiedad producidos por la radioterapia y/o el dolor crónico o agudo, mediante técnicas cognitivo-conductuales de relajación e imaginación guiada.

La psicoterapia en el enfermo oncológico y /o su familia debe centrarse en la enfermedad y sus implicaciones y puede realizarse combinada con tratamiento con psicofármacos o no dependiendo de las condiciones del enfermo.

Generalmente se utilizan psicoterapias breve, algunas orientadas a solucionar la crisis y otras de apoyo durante el proceso de diagnóstico y tratamiento, con la finalidad de facilitar la expresión de sentimientos y temores acerca de la enfermedad y sus consecuencias, permitiendo explorar, aclarar e interpretar temas psicodinámicos que son relevantes en la situación inmediata, mediata o a largo plazo dependiendo de las condiciones generales del paciente.

Cabe mencionar que la atención al paciente se realiza en forma integral incluyendo aspectos médicos, emocionales, sociales, espirituales religiosos y tanatológicos, en cualquiera de las diferentes etapas del proceso de la enfermedad.

Las psicoterapias breves: pretenden producir un cambio positivo en la conducta en un tiempo limitado, es útil en los trastornos situacionales, en los estados agudos de ansiedad, depresión leve o moderada sin riesgo de suicidio, las más utilizadas son la interpretación activa de la realidad, la catarsis y la abreacción en una atmósfera de apoyo, re-educación, infundir esperanza y optimismo acordes a la realidad.

La terapia de apoyo: tiene como propósito, ayudar a soportar mejor el diagnóstico y tratamiento, disminuir los sentimientos de alienación, aislamiento, indefensión y abandono, restablecer o fortalecer las capacidades de integración que se han alterado, proporciona un periodo de aceptación o dependencia para un paciente que necesita ayuda, para tratar con sentimientos de culpa, vergüenza o ansiedad y para enfrentarse con las frustraciones o presiones externas que han sido demasiado intensas para controlarlas. Este tipo de terapéutica utiliza recursos de una dirección cálida, amistosa y firme.

La Terapia cognitivo-conductual pretende modificar las conductas insatisfactorias e inadecuadas para el paciente, lo cual incluye la observación de actividades motoras o verbales, incluyendo los pensamientos, emociones, imágenes mentales, creencias etc. Sin profundizar en la historia intentando eliminar los síntomas molestos prescindiendo de la causa que lo determinan o mantiene sin excluir las posibilidades que pueden llegar a remitir, enseñar técnicas y manejos de estrés como son relajación e imaginación guiada

Terapia con orientación psicoanálitica. Le brinda al paciente apoyo a través de la escucha de sus vivencias que se asocian con la enfermedad desencadenando un desajuste psíquico, induciéndolo a analizar alternativas para modificar sus expectativas de vida.

Terapia de pareja y familia. Se evalúa el funcionamiento familiar y su sistema de creencias en relación a la enfermedad, detectando factores que estén obstaculizando al sistema familiar, para un adecuado afrontamiento de la enfermedad con la finalidad que desarrollen habilidades y alternativas para la solución de su problemática.

Manejo Tanatológico. Es una disciplina encargada de encontrar el sentido de la muerte, pretende aliviar el dolor emocional y la desesperanza del paciente y su familia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barez M. Blasco, et al. La inducción de sensación de control como elemento fundamental de la eficacia de las terapias psicológicas en pacientes con cáncer. Anales de la Psicología 2003; 19: 235-246
2. González-Coro C, Valencia-Upegui H, et al. Psychotherapeutic intervensions for medical surgical patients. Rev Colomb Psiquiatr 2006; 35 (suppl 1): 72-91.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

28 SARCOMAS DE CABEZA Y CUELLO

Roberto Mociños Montes / Juan Jalomo Camacho

DEFINICIÓN

Tumores en la región de cabeza y cuello proveniente de tejidos de sostén

EPIDEMIOLOGÍA

Los sarcomas de cabeza y cuello representan el 5 a 15 % de todas las neoplasias de esta región y dado lo poco frecuente de este problema no existe un registro sistematizado pero representan 133 casos por año en el país.

ETIOLOGÍA

No existe un factor etiológico conocido aunque se han descrito alteraciones genéticas como de p53 y Rb1, como el síndrome de Li-Fraumeni, en enfermedad de von Reklinhausen (neurofibromatosis), síndrome de Gardner y otras, además de otro factores como radiación ionizante externa; a pesar de que estos factores de riesgo son conocidos, la mayoría de los pacientes con sarcomas de cabeza y cuello no presentan estos factores de riesgo.

PATOLOGÍA

En general estas neoplasias son designadas por su tejido de origen, grado histológico y subsitio anatómico en el cual se originan, los sarcomas pueden originarse de tejido óseo y tejidos blandos dependiendo de la célula mesenquimatosa de la cual se deriven. Los tipos histológicos son semejantes a los del resto de la economía como sarcomas, angiosarcoma, rabdomiosarcoma, fibrosarcoma, fibrohistiocitoma, etc.

SÍNTOMAS

Dependiendo del subsitio afectado y del tejido del cual se origina el tumor serán los síntomas, inicialmente es un dolor sordo inespecífico en la región afectada, si existe afección ósea o nerviosa el dolor será de mayor importancia, cuando el tumor adquiere dimensiones mayores el aumento de volumen y la afección de estructuras adyacentes son las que dictaran el cuadro clínico (Fig. 28-1).

Figura 28-1. Sarcoma partes blandas.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

SIGNOS

Está determinado por el tamaño del tumor y del sitio afectado por lo que es muy variable

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Será con procesos infecciosos agudos y crónicos, así como tumoraciones de tipo benignas.

ESTUDIOS PARA EL DIAGNÓSTICO

El mejor estudio es la tomografía axial computada o helicoidal que nos permite definir la afección ósea y nos da la extensión en forma tridimensional (Fig. 28-2) La resonancia magnética es de mucha utilidad debido a que tiene un poder de definición de afección de tejidos blandos mejor que la tomografía y sobre todo para afección cerebral.

ESTADIFICACIÓN

Estadificación es la que corresponde a los sarcomas de partes blandas y a los sarcomas de tejidos óseos según corresponda:

Clasificación de sarcomas de partes blandas TNM 2002

T-Tumor primario

TX Tumor primario no puede ser evaluado
T0 No hay evidencia de tumor
T1 Tumor de menos de 5cm en su diámetro mayor
T1a Tumor superficial
T1b Tumor profundo
T2 Tumor mayor de 5cm en su diámetro mayor
T2a Tumor superficial
T2b Tumor profundo

Superficiales son los tumores que están por encima de la fascia superficial con o sin invasión. Profundos los localizados por debajo de la fascia superficial (retroperitoneo, pélvicos y mediastinales se consideran profundos)

Figura 28-2. TAC. Sarcoma Antro Maxilar.

N-Ganglios linfáticos regionales

NX Los ganglios no pueden ser evaluados
N0 Sin afección ganglionar
N1 Con afección ganglionar

M-Metástasis a distancia

Mx Metástasis a distancia no puede ser evaluada
M0 Sin metástasis a distancia
M1 Con metástasis a distancia

Etapa Clínica

I	T1a	N0, NX	M0	Bajo grado
	T1b	N0, NX	M0	Bajo grado
IB	T2a	N0, NX	M0	Bajo grado
	T2b	N0, NX	M0	Bajo grado
IIA	T1a	N0, NX	M0	Alto grado
	T1b	N0, NX	M0	Alto grado
IIB	T2a	N0, NX	M0	Alto grado
III	T2b	N0, NX	M0	Alto grado
IV	Cualquier T	N1	M0	Cualquier grado
	Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier grado

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Clasificación de los sarcomas óseos TNM 2002

T-Tumor primario

TX Tumor primario no puede ser evaluado
T0 No hay evidencia de tumor
T1 Tumor menor de 8cm en su diámetro mayor
T2 Tumor mayor de 8cm
T3 Tumores discontinuos en hueso del sitio primario

N-Ganglios linfáticos regionales

NX Ganglios linfáticos no evaluables
N0 Ganglios linfáticos sin invasión
N1 Ganglios linfáticos con metástasis

M-Metástasis a distancia

Mx Metástasis a distancia no puede ser evaluada
M0 Sin metástasis a distancia
M1 Con metástasis a distancia
M1a Pulmón
M1b Otros sitios distantes

Etapa clínica

IA	T1	N0, NX	M0	Bajo grado
IB	T2	N0, NX	M0	Bajo grado
IIA	T1	N0, NX	M0	Alto grado
IIB	T2	N0, MX	M0	Alto grado
III	T3	N0, NX	M0	Cualquier grado
IVA	Cualquier T	N0, NX	M1a	Cualquier grado
IVB	Cualquier T	N1	Cualquier M	Cualquier grado
	Cualquier T	Cualquier N	M1b	Cualquier grado

TRATAMIENTO

El tratamiento base es la cirugía la cual debe de ser lo más radical posible (Fig. 28-3), aunque sabemos que por lo estrecho de la región es difícil poder tener márgenes lo suficientemente amplios y seguros (Fig. 28-4), por lo que prácticamente siempre se requiere de tratamiento adyuvante con radioterapia y con quimioterapia cuando los tumores son mal diferenciados, cuando existe afección linfática y/o vascular y evidentemente en los casos de enfermedad metastásica o en los cuales la posibilidad de afección metastásica es alta.

COMPLICACIONES

Las complicaciones propias de este tipo de tumores esta dada por el volumen que afectan y por los subsitios afectados y van desde dolor importante, sangrado profuso, afección de la deglución con síndrome de consunción secundario.

Figura 28-3. Reseccion Radical con hemidandibulectomia.

Figura 28-4. Maxilectomia total con Exenteración orbitaria por Sarcoma Antro Maxilar.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Respecto a las complicaciones y/o efectos secundarios de los tratamientos adyuvantes como la radioterapia y la quimioterapia, tienen en general la radioterapia efectos locales que van desde radioepitelitis, hasta necrosis de tejidos sanos y en raros casos sangrados secundarios a lesión de vasos sanguíneos importantes dentro o adyacentes a los tumores que se tratan. La quimioterapia por ser un tratamiento sistémico siempre tendrá la posibilidad de inmunodepresión y de procesos infecciosos secundarios, de anemia secundaria a sangrado por alteración de plaquetas y por depresión de medula ósea en forma directa, además de los proceso de afección del epitelio que cubre piel y tracto digestivo que puede condicionar alteración en la absorción de nutrientes y la presencia de procesos de malabsorción.

PRONÓSTICO

Depende del estadio del tumor y la posibilidad de dar un tratamiento completo para cada tipo de tumor así como la respuesta del tumor y del paciente a los tratamiento instituidos.

SCREENING (TAMIZAJE)/PREVENCIÓN

Dado lo poco frecuente de este tipo de tumores no existen programas de tamizaje y solo afirmamos que ante los menores síntomas y signos debe de estudiarse en forma completa y adecuada a estos paciente para poder llegar a un diagnostico lo más pronto posible y con esto poder ofrecer un tratamiento pronto y con las mejores perspectivas de sobrevida.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Comprehensive Cancer Network NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology.v2. 2008. Disponible en: http://www.nccn.org
2. National Cancer Institute (NCI). Disponible en: http://www.cancer.gov
3. De Vita V, Hellman S, Rosenberg SE. Cancer Principles and Practice of Oncology. 8 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2008.
4. American Joint Committe on Cancer (AJCC). AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York: Springer; 2002.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

29 CÁNCER DE PIEL DE CABEZA Y CUELLO

Arturo Hernández Cuellar / Mijael Toiber Levy

INTRODUCCIÓN

La piel es el sitio más frecuentemente afectado por cáncer en el humano. 10% de estos tumores se presentan en la cabeza y el cuello.

La piel esta formada por dermis y epidermis. La dermis se divide en papilar y reticular. La epidermis se subdivide en 5 estratos: capa basal, espinosa, granulosa, lúcida y cornea.

Los canceres de la piel de cabeza y cuello más frecuentes son: carcinoma basocelular, carcinoma epidermoide y melanoma cutáneo, dependiendo de la capa de la piel de donde se originen. El comportamiento biológico de estos tumores depende de su estirpe histológica, teniendo un comportamiento más agresivo los epidermoides que los basocelulares.

El melanoma cutáneo de cabeza y cuello no será discutido en este capitulo.

EPIDEMIOLOGÍA

En México el cáncer de piel ocupa el segundo lugar en frecuencia en hombres y el tercero en mujeres. A pesar de su alta incidencia, representan únicamente unas 2000 muertes al año.

Es más frecuente en hombres que en mujeres con una relación de 2:1 con un pico de presentación entre los 50 y 75 años. El carcinoma basocelular es cuatro veces más común que el epidermoide. El 25% de los pacientes presentan más de una lesión al momento del diagnostico por lo que es importante explorar cuidadosamente al enfermo en busca de otras lesiones.

ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

El principal factor de riesgo es la exposición al sol, también se ha relacionado con exposición al arsénico y alquitrán. La capa de ozono es responsable de reducir la cantidad de rayos ultravioleta, se estima que por cada 1% de reducción en el ozono de la atmósfera el cáncer de piel incrementara en 2 a 4%. Las áreas geográficas con mayor riesgo son las que se encuentran en latitudes mas bajas como en Australia. El color de la piel y el pelo también son determinantes de riesgo de estos canceres, siendo más frecuentes en individuos de piel clara.

FISIOPATOLOGÍA

Como en todos los canceres, el proceso de carcinogénesis incluye: iniciación, promoción y progresión. Los rayos ultravioleta producen cáncer de piel debido a 3 mecanismos:

Daño directo al DNA, Mecanismos inadecuados de reparación y alteraciones en el sistema inmune del huésped.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

El Xeroderma pigmentoso es un ejemplo de una enfermedad autosómica recesiva donde existen defectos en la reparación del DNA, estos pacientes presentaran múltiples canceres de piel a edades tempranas.

Carcinoma basocelular

Se originan de las células basales o de estructuras que derivan de las mismas. Predomina en la región central de la cara y piel cabelluda. Estas lesiones se caracterizan por un crecimiento lento poco agresivo, tienen bajísima probabilidad de presentar metástasis regionales o a distancia y en estadios tempranos siempre son curables.

Puede dividirse en varios subtipos con características clínicas diferentes:

- Nodular: Inicia como una pequeña pápula rosa perlada con una depresión en el centro, bordes elevados y telangiectasia.

- Superficial: Se caracterizan por ser múltiples lesiones rojizas planas.

- Tipo morfea: lesiones blancas de aspecto cerúleo, siempre en la cara, se presentan como una cicatriz espontánea. Los márgenes son más anchos de lo que es clínicamente visible por lo que los márgenes en la resección deben ser mayores, se ha reportado regresión espontanea de esta variedad clínica.

- Tipo Hiperpigmentado: El aspecto es muy parecido a melanomas.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

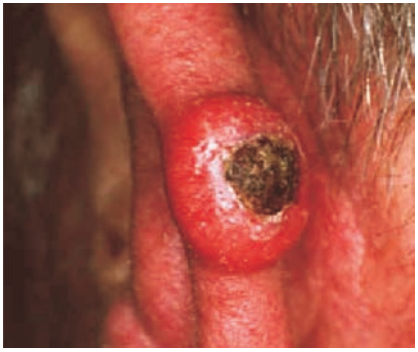
Carcinoma epidermoide

El carcinoma epidermoide típico que puede dividirse en: Bien diferenciado, moderadamente diferenciado y poco diferenciado. Tiene un comportamiento clínico más agresivo, un crecimiento más rápido y mayor capacidad de producir metástasis regionales o a distancia.

A partir de 1960 ha aumentado la incidencia en 4% a 8% anual. Clínicamente estas lesiones tienen un crecimiento más rápido que los carcinomas basocelulares y tienden a ulcerarse y puede ser precedido por lesiones premalignas.

El queratoacantoma

Es una lesión de crecimiento rápido, generalmente de seis a ocho semanas, se estabiliza después y eventualmente involuciona en unos seis meses. Es una neoplasia nodular, con un tapón central de queratina. Se considera un carcinoma epidermoide bien diferenciado. Puede haber diferenciación escamosa en el centro de las islas del tumor conocidas como carcinoma baso escamoso.



Lesiones premalignas

La Queratosis Actínica se manifiesta por múltiples pápulas hasta de 1 cm asintomáticas, es más común en tipos de piel clara. Evolucionan a carcinoma epidermoide 1-20% y pueden tratarse con quimioterapia tópica o dermoabrasion.

La Enfermedad de Bowen es un carcinoma epidermoide intradérmico o in situ. Puede presentarse en cualquier parte de la piel pero la mayoría en áreas expuestas al sol y en pacientes de edad avanzada. Evolucionan a carcinoma invasor 3-5%.

Patrones de diseminación y metástasis

Los cánceres que provienen de la llamada zona H. de la cara tienden a invadir más profundamente. Muestran un crecimiento vertical. Los cánceres periauriculares invaden más profundamente e infiltran directamente al cartílago. El carcinoma basocelular se disemina por contigüidad e invasión directa. La incidencia de metástasis es menor de 0.1%.

El carcinoma epidermoide puede diseminarse por: Invasión local, a través de los planos de los tejidos, entre el músculo, a través del periostio, y de vasos y nervios. El carcinoma epidermoide llega a producir metástasis ganglionares a cuello hasta en 26% y son más propensos a la invasión perineural que los basocelulares hasta en 2.4% a 14%. Siendo más frecuente en la zona H de la cara.

Menos de 1% de los carcinomas basocelulares presentan invasión perineural y cuando la presentan se asocian a múltiples recurrencias. Las manifestaciones clínicas de invasión perineural incluyen dolor, ardor, anestesia, parestesias, parálisis facial, diplopía o visión borrosa.

Los factores de riesgo de metástasis son tamaño mayor a 2cm, tumores poco diferenciados, cicatrices y úlceras, inmunosupresión, invasión perineural y lesiones recurrentes.

Las metástasis ganglionares regionales en cabeza y cuello tienen un comportamiento predecible: si se traza una línea imaginaria de un conducto auditivo al otro dividimos la cabeza en anterior y posterior a la línea, los tumores de la mitad posterior de la cabeza drenan al ganglio suboccipital, post auricular y espinales accesorios. Los tumores de la mitad anterior de la ca-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

beza drenan a ganglios de la parótida, preauricular, cervicales altos, y submandibulares.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Quistes, lesiones infectadas, hiperplasia sebácea, lunares, molusco contagioso, verrugas vulgares, enfermedad de Bowen, tiña, eczema/psoriasis, melanoma maligno y queratosis seborreica.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo se establece por biopsia y estudio histopatológico del espécimen.

Biopsia incisional: se utiliza en lesiones grandes y comprende sólo un fragmento de la lesión, debe incluir una porción de tejido sano y evitar zonas de necrosis.

Biopsia excisional: abarca la totalidad de la lesión, debe tomarse margen de tejido sano en lesiones pequeñas.

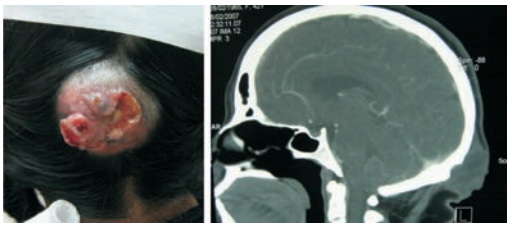
Biopsia por sacabocado: se realiza mediante una pinza de biopsia universal obteniendo tejido de la periferia de la lesión, de igual forma con una porción de tejido sano.

Estudios de imagen

En lesiones pequeñas no están indicados. Tienen utilidad en tumores con invasión profunda o recurrente.

La Tomografía Computarizada es el estudio de elección para determinarla extensión precisa de la lesión e invasión a hueso, tejidos blandos y ganglios linfáticos.

La Resonancia Magnética es el estudio de elección para valorar extensión a tejidos blandos o intracraneal.



ESTADIFICACIÓN TNM

T-Tumor

T1 menor de 2 cm.
T2 entre 2 y 5cm.
T3 más de 5 cm.
T4 invasión a estructuras extra dérmicas: cartílago, músculo, hueso.

N-Ganglios

N0 Sin Metástasis ganglionares.
N1 Metástasis ganglionares regionales.

M-Metástasis

M0 Sin Metástasis a distancia.
M1 Metástasis a distancia.

Estadios

I	T1	N0	M0
II	T2 y T3	N0	M0
III	T4	N0	M0
	Cualquier T	N1	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M 1

Para fines de tratamiento se consideran estadios tempranos el I y el II y estadios avanzados III y IV.

TRATAMIENTO

Quirúrgico

En carcinoma basocelular el tratamiento de elección es la excision quirúrgica con margen de 0.5 a 1cm. Se logra excisión completa en 98% de tumores menores de 2 cm.

Los carcinomas epidermoides requieren de 1 cm de margen en caso de lesiones menores de 1 cm y un margen mayor en lesiones más grandes.

En las lesiones grandes se recomienda la excisión de la fascia subyacente, para disminuir la recurrencia local y siempre es necesario un estudio transoperatorio de los bordes y lecho quirúrgico.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Quimioterapia tópica

Puede utilizarse crema de 5-Fluorouracilo en la queratosis actínica, una o dos veces al día durante 4 semanas de preferencia por la noche. Se resuelve completamente la mayoría de los casos.

Radioterapia

Produce control local mayor al 90% en etapas tempranas y en etapas avanzadas del orden del 75% con buen resultado estético y pocas complicaciones locales. Es especialmente útil en tumores de párpados, pabellón auricular, labios y canto interno del ojo. Se administran 40 a 50 Gy. en 4 semanas. Las desventajas de este tipo de tratamiento incluyen falta de un espécimen quirúrgico para análisis de los márgenes y complicaciones como radiocondritis, y potencial carcinógeno a largo plazo. Está contraindicada en caso de infiltración tumoral al hueso por el riesgo de osteoradionecrosis. Los sujetos jóvenes tienen peor resultado estético al transcurrir los años en comparación con los ancianos.

Terapia tópica

Se utilizan inmunomoduladores como imiquimod en lesiones pequeñas, menores de l cm. Con resultados parciales, por lo que se ha cuestionado su utilidad.

Criocirugía

Se utiliza nitrógeno líquido, tasa de curación hasta de 90% en carcinomas basocelulares superficiales menores de 1cm. Entre las desventajas, no hay espécimen para estudio histopatológico y los pacientes cursan con edema importante por lo que la técnica ha caído en desuso.

Terapia Foto dinámica

LASER. Se ha utilizado vaporizando lesiones pequeñas y como instrumento para corte y de esta forma escindir la lesión con resultados muy similares a los descritos con el uso de bisturí frio. La limitante de este procedimiento es disponibilidad del equipo y el costo del mismo.

Tratamiento de las metástasis ganglionares

• Cirugía

Para el tratamiento de las metástasis ganglionares de los carcinomas epidermoide se realiza una disección radical modificada de las zonas en riesgo del cuello en N0 y en el caso de N1 se practicara Disección Radical modificada de cuello, de existir metástasis voluminosas N3 el tratamiento deberá ser con radioterapia.

• Radioterapia complementaria

Está indicada la radioterapia complementaria en los casos de márgenes insuficientes, tumor en bordes quirúrgicos que no puedan ampliarse por dificultades en su localización, y en los que puede esperarse una recurrencia temprana como en las etapas avanzadas III y IV, así como pacientes no candidatos a una reintervención quirúrgica.

FACTORES DE RIESGO DE RECURRENCIA LOCAL Y METÁSTASIS REGIONALES

El sitio anatómico, la profundidad de invasión, el diámetro del tumor, tipo histológico, historia de tratamiento previo, diámetro y profundidad. Mayor recurrencia en carcinomas basocelulares con tamaños mayores a 6 mm y carcinomas epidermoides mayores de 2 mm.

Los tumores tipo morfea presentan mayor recurrencia local que los nodulares.

El carcinoma epidermoide poco diferenciado tiene una tasa de recurrencia de 28% en comparación de 13% en el bien diferenciado. Los carcinomas que invaden mucosas, cartílago y hueso, son más agresivos y recurren con mayor frecuencia.

PRONÓSTICO

Curación de 100% en etapas tempranas para carcinomas basocelulares y 75% para carcinomas epidermoides.

40% los pacientes con carcinoma baso celular pueden desarrollar un segundo primario.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

SEGUIMIENTO

Control bimestral en el primer año, trimestrales segundo año, y semestral a partir del tercer año. Radiografía de tórax anual en pacientes con carcinoma epidermoide.

BIBLIOGRAFÍA

1. Herrera Gomez A, Granados Garcia M, Gonzalez Barón M. Manual de oncología procedimientos medico quirurgicos. 3ª ed.México: Mc Graw-Hill; 2006.
2. Acosta Mondragón H, Arana Rivera E. Tumores de Cabeza y Cuello Diagnostico y tratamiento. 1ª ed. México: Mc Graw Hill interamericana; 2000.
3. Lore JM. Cirugía de Cabeza y Cuello Atlas. 3ª ed. Editorial Medica Panamericana; 1998.
4. Harrison LB. Head and Neck Cáncer a Multidisciplinary approach. Lippincott- Raven Publishers; 1999.
5. Lai SY, Weber RS High-risk non-melanoma skin cancer of the head and neck. Curr Oncol Rep. 2005;7:154-8.
6. Mendenhall WM, Amdur RJ, et al.Carcinoma of the skin of the head and neck with perineural invasion. Head Neck 2002;24:78-83.
7. Behavior modification and risk perception in patients with nonmelanoma skin cancer. WMJ 2008;107: 62-8.
8. Pan WR, Suami H, Taylor GI. Lymphatic drainage of the superficial tissues of the head and neck: anatomical study and clinical implications.Plast Reconstr Surg 2008;121:1614-24
9. Sand M, Sand D, Brors D, Altmeyer P, Mann B, Bechara FG. Cutaneous lesions of the external ear.Head Face Med 2008;4:2
10. Collins GL, Nickoonahand N, Morgan MB.Changing demographics and pathology of nonmelanoma skin cancer in the last 30 years.Semin Cutan Med Surg 2004;23:80-3.
11. Shai A, Halevy S, Grunwald MH, Manna H, Rothem A.Transition between solar keratosis and basal cell carcinoma.Eur J Dermatol 1999;9:35-8.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

30 MELANOMA CUTÁNEO DE CABEZA Y CUELLO

Mijael Toiber Levy / Omar Méndez Martínez

DEFINICIÓN

Son tumores que se originan a partir de Melanocitos. Los melanocitos son células de origen dendrítico, provenientes de la cresta neural. Se localizan en la capa basal de la epidermis. La transformación maligna de estas células son las que originan el melanoma cutáneo.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia del melanoma ha aumentado de manera alarmante. En EUA se reportó un incremento de entre 1950 al año 2000. 32,000 casos se diagnostican anualmente en Estados Unidos, con 6500 muertes. En nuestro país en el 2001 se diagnosticaron 1031 melanomas, con una mortalidad del 33.5%. La cabeza y el cuello se ven afectados en un 15 a 20%. La supervivencia a 10 años para el melanoma de cabeza y cuello es de 69%, en comparación con 89% en el melanoma de las extremidades en estadio I. La mediana de la edad de los pacientes fue de 45 años. Es el cáncer que ocupa el lugar 17 en hombres y 14 en mujeres. En México se presenta más frecuentemente en mujeres con una relación 1.6:1

FACTORES DE RIESGO

-El color de la piel es un factor importante en desarrollo de melanoma, las personas de piel más clara tienen mayor tendencia a desarrollar este tipo de tumores.

-Raza, riesgo en los caucásicos 17 veces mayor que en los negros. Los asiáticos, hispanos, indios americanos tienen un riesgo intermedio

-La exposición a rayos ultravioleta es la mayor causa de melanoma cutáneo. La historia de quemaduras solares especialmente a edades tempranas se asocia con riesgo incrementado de melanoma.

-Edad, la incidencia aumenta de forma gradual de menos de 1/100000 antes de los 20 años a 26,8/100000 hacia los 80 años de edad.

-Factores genéticos: Con familiares directos afectados el riesgo es el cuádruple del de la población general.

-Síndromes familiares, melanoma familiar: representa el 8 al 12% de los melanomas cutaneos.

-La xeroderma pigmentosa es una enfermedad autosómica recesiva donde existen defectos en la reparación de las lesiones del DNA provocadas por rayos ultravioleta, los pacientes desarrollan múltiples cánceres de piel antes de los 10 años.

-Síndrome de nuevo displásico (ND). Alteraciones en el gen p16 en el cromosoma 9p21. La prevalencia del ND en raza caucásica es del 10% y hasta el 30% de los melanomas se desarrollan en ND.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

-Factores geográficos: La incidencia aumenta en personas que viven cerca del ecuador.

-Lesiones preexistentes: 1/3 surgen de nevos congénitos; 1/3 en nevos de más de cinco años; 1/3 en nevos de menos de cinco años.

-La presencia de múltiples nevos en una persona es un marcador biológico útil para la susceptibilidad de desarrollar melanoma.

Un estudio sueco demostró el uso de bloqueador solar no protege contra el desarrollo de melanoma maligno.

Otros factores de riesgo que se encuentran en investigación incluyen susceptibilidad genética, composición de la dieta, y factores socio-económicos.

El gen P 16, un importante regulador del ciclo celular localizado en la región 9p21, ha sido identificado como un posible gen supresor de tumor involucrado en la iniciación o progresión del melanoma.

Los principales factores etiológicos son la exposición a la luz ultravioleta y la inmunosupresión

FISIOPATOLOGÍA

Puede tener un comportamiento bifásico, es decir, con 2 componentes, el primero llamado fase de crecimiento radial en donde clínicamente la lesión es plana y la invasión celular está limitada a la epidermis y la dermis papilar, posteriormente presentar un crecimiento vertical.

Cuando tiene un comportamiento monofásico no presenta una fase radial previa y el crecimiento es vertical desde un inicio.

El melanoma puede diseminar a través de canales linfáticos o bien vía hematógena.

Las lesiones satélites por definición se encuentran a menos de 2 cm de la lesión primaria (Fig. 30-1) y las metástasis en tránsito en el trayecto de los canales linfáticos.

En la piel cabelluda de la parte anterior de la cabeza los ganglios preauriculares, periparotideos e intraparotideos. En la parte posterior retroauriculares y suboccipitales.

CUADRO CLÍNICO

75% son detectados por el propio paciente. Pueden originarse a partir de lesiones preexistentes que presenten crecimiento o cambio de color. El sangrado, comezón, ulceración y dolor usualmente son signos tardíos. Puede haber melanomas no pigmentados.

Clínicamente existen características de los melanomas deben de ser valoradas (ABCD del melanoma). (Fig. 30-2)

- Asimetría. refiriéndose a lesiones con formas caprichosas, no simétricas.
- Bordes irregulares. Son lesiones con bordes mal definidos, siendo este el mayor predictor de malignidad.
- Variaciones en el Color, conteniendo dife-

Figura 30-1. Melanoma, lesiones satélite.

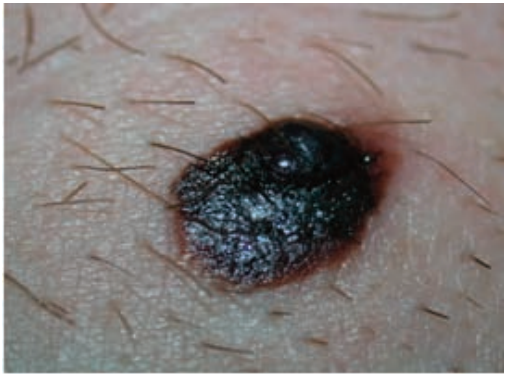


Figura 30-2. Melanoma nodular.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

rentes tonalidades en la misma lesion.
- Diámetro mayor a 6 mm.

El melanoma por su presentación clínica se divide en los siguientes subtipos

Lentigo maligno. Son el 5-10% de todos los melanomas. Tiene una fase de crecimiento radial prolongado. La presencia de ulceración representa un mal pronóstico.

Melanoma de diseminación superficial. Es el subtipo más común (75%). Tiene una fase inicial de crecimiento radial. En la fase de crecimiento vertical hay ulceración y sangrado.

Melanoma nodular. Representa un 10-15%, no presentan fase de crecimiento radial, tienen un crecimiento vertical desde el inicio.

Melanoma acral lentiginoso. Se presenta mas comúnmente en palmas y plantas.

Melanoma desmoplásico. Con frecuencia son lesiones no está pigmentadas. Tienen propensión a la invasión a los nervios.

En el área de cabeza y cuello suelen ser: nodulares, de extensión superficial y lentigo maligno. (Fig. 30-3).El melanoma de extensión superficial es el mas frecuente en el área de cabeza y cuello.

DIAGNÓSTICO

Se basa en el análisis histológico de la lesión. La biopsia excisional es el método de elección en lesiones pequeñas. En ocasiones no es posible realizar biopsia excisional y debe realizarse biopsia incisional. La biopsia por rasurado está contraindicada ya que es imposible determinar la profundidad de invasión lo cual es indispensable para la estadificación y determina el pronóstico. Cuando se diagnostica un melanoma en cabeza y cuello debe examinarse todo el cuerpo en busca de otras lesiones. El examen completo de cabeza y cuello debe enfocarse a evaluar lesiones satélites o metástasis en tránsito.

Figura 30-3. Melanoma nodular.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Quistes, lesiones infectadas, hiperplasia sebácea, lunares, molusco contagioso, verrugas, enfermedad de Bowen, tiña, eczema, psoriasis, queratosis seborreica y carcinomas basocelulares y epidermoides de la piel.

ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

La radiografía de tórax y pruebas de funcionamiento hepático son suficientes para identificar metástasis en pacientes en quienes no sospechemos metástasis. En caso de duda acerca de metástasis ganglionares debe realizarse ultrasonido o tomografía del cuello.

En pacientes con lesiones mayores de 4mm de profundidad con estadios III o IV se realiza radiografía de tórax y tomografía de abdomen y pelvis.

ESTADIFICACIÓN

La estadificación se realiza por biopsia y reporte histopatológico.

Breslow mide la altura vertical del melanoma desde la capa granular hasta el punto más profundo de infiltración.

Estadio I
1mm o menor
Estadio II
1mm a 2mm
Estadio III
2 mm a 4.0mm

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Estadio IV
4.0mm o mayor.

El sistema Clark clasifica la profundidad del tumor en las distintas capas histológicas.

Nivel I: Involucra únicamente la epidermis.

Nivel II: Invasión a las dermis papilar sin alcanzar la interfase papilar- reticular.

Nivel III: Invasión completa la dermis papilar.

Nivel IV: Invade la dermis reticular.

Nivel V: Invasión más allá de la dermis reticular hasta el tejidos subcutáneo.

Clasificación TNM

Es el sistema más adecuado para la estadificación. Valora la profundidad de la lesión, la presencia de ulceración que es un factor pronostico y la presencia de metástasis en tránsito o lesiones satélite. Además valora el estado ganglionar y presencia de metástasis.

TUMOR PRIMARIO		
Tx	No puede ser evaluado (biopsia por rasurado, melanoma en regresión).	
T 0	No evidencia	
T is	Melanoma in situ	
T 1	< ó = 1 mm en grosor	a: sin ulceración, II y III de Clark b: con ulceración, IV y V de Clark
T 2	1.01 a 2 mm	a: sin ulceración b: con ulceración
T 3	2.01 a 4 mm	a: sin ulceración b: con ulceración
T 4	> 4 mm	a: sin ulceración b: con ulceración
N (ganglios)	# de ganglios	Masa metastásica
N 1	1 ganglio	a: micrometástasis b: macrometástasis
N 2	2 a 3 ganglios	a: micrometástasis b: macrometástasis c: en tránsito ó satélites con N (-)
N 3	4 o más, conglomerado, en tránsito ó satélites con N (+)	
M	Sitio	DHL sérica
METÁSTASIS		
M 1a	Piel distante, tejido subcutáneo o ganglios metastásicos distantes.	Normal
M 1b	Metástasis pulmonares.	Normal
M 1c	- Otras metástasis viscerales. - Cualquier metástasis distante.	Normal Elevada

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Estadios clínicos:

0	Tis	N0	M0
IA	T1A	N0	M0
IB	T1B	N0	M0
	T2A	N0	M0
IIA	T2B	N0	M0
	T3A	N0	M0
IIB	T3B	N0	M0
	T4A	N0	M0
IIC	T4B	NO	M0
III	cualquier T	cualquier N	M0
IV	cualquier T	cualquier N	M1

TRATAMIENTO

El tratamiento quirúrgico se basa en la escisión del tumor con márgenes adecuados.

En pacientes con < 1mm se debe dejar margen quirúrgico de 1 cm, en pacientes con > 1mm de profundidad el margen debe ser de 2 cm. Se ha demostrado que en lesiones con profundidad mayor a 4 mm, más de 2 cm de margen no disminuyen la recurrencia local ni mejoran la sobrevida.

Pacientes en etapa I y II

Sin ganglios palpables. La decisión de tratamiento regional o vigilancia depende de la profundidad de la invasión. En menores de 1 mm, está indicada la vigilancia.

Mayores de 1mm o nivel de Clark III está indicado el tratamiento de la zona linfoportadora, puede tener metástasis hasta en un 25% al momento del diagnostico.

Tratamiento regional

Linfadenectomía del área afectada (parotidectomía total y/o disección de cuello).

De ser necesario se efectuara disección extendida.

Tratamientos adyuvantes

Estadios IIB y III tienen mal pronóstico. Sobrevida de 10 a 50% Se benefician con la terapia adyuvante.

Inmunoterapia

Se ha utilizado el Interferón Alfa pero no se ha visto beneficio en la sobrevida y debe justificarse su uso debida la toxicidad de estos medicamentos.

Radioterapia

La Radioterapia (Rt) adyuvante disminuye hasta en 50% la recurrencia local. Se recomienda Rt adyuvante cuando hay ruptura capsular de los ganglios o 4 o más ganglios comprometidos. La técnica de ganglio centinela en melanoma de cabeza y cuello no se justifica ya que el drenaje linfático en esta área es predecible.

COMPLICACIONES

- Las complicaciones de la cirugía son: Daño al nervio facial, hematomas, fístula quilosa, necrosis del colgajo cutáneo y alteraciones cosméticas y funcionales.
- Las complicaciones de la radioterapia incluyen radioepitelitis, osteoradionecrosis.
- Las complicaciones de la quimioterapia con interferon son síndrome gripal, síndrome febril, astenia y adinamia.

SEGUIMIENTO

Se citara al enfermo cada 3 meses durante el primer año, cada 4 meses el 2º y 3er año y cada 6 meses el 4º y 5º años, posteriormente se citará cada año.

PRONÓSTICO

El factor pronóstico más importante para la sobrevida es la afección a los ganglios.

La extensión extracapsular, las lesiones satélite y en tránsito son un factor de mal pronóstico.

El sitio de metástasis y el valor de la DHL también influyen en el pronóstico.

La sobrevida a 5 y 10 años en estadio I es 93.5% y 85.9%.

En el estadio II 63% y 40%.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

En estadio III 46.5% y 40%.
En estadio IV 12.5% y 7.5%.

BIBLIOGRAFÍA

1. Herrera Gomez A, Granados Garcia M, Gonzalez Barón M. Manual de oncología procedimientos medico quirurgicos. 3 a ed. México: Mc Graw- Hill; 2006.
2. Acosta Mondragón H, Arana Rivera E. Tumores de Cabeza y Cuello Diagnostico y tratamiento. 1 a ed. México: Mc Graw Hill interamericana; 2000.
3. Lore JM.Cirugía de Cabeza y Cuello Atlas. 3ª ed:Editorial Medica Panamericana; 1998.
4. Harrison LB. Head and Neck Cáncer a Multidisciplinary approach. Lippincott- Raven Publishers; 1999.
5. Gonzalez Baron Manuel. Factores pronosticos en Oncología;2ª ed. Editorial Mc Graw Hill; 2005.
6. Kirkwood, J. et al. Interferon Alfa-2b Adjuvant Therapy of High-Risk Resected Cutaneous Melanoma: the ECOG Trial EST 1684. Journal of Clinical Oncology. 1996; 14:7-17
7. Knutson, C. et al. Melanoma of the Head and Neck. American Journal of Surgery 1972; 124:543-50
8. Lentsch, E. et al. Melanoma of the Head and Neck: Current Concepts in Diagnosis and Management. The Laryngoscope. 2001; 11:1209-22
9. Myers, J. Value of Neck Dissection in the Treatment of Patients with Intermediate- Thickness Cutaneous Malignant Melanoma of the Head and Neck. AOHN. 1999; 125:110-15.
10. O'Brien, C. et al. Experience with 998 Cutaneous Melanomas of the Head and Neck over 30 Years. American Journal of Surgery 1991; 162:310-14.
11. O'Brien, C. et al. Radical, Modified, and Selective Neck Dissection for Cutaneous Malignant Melanoma. Head and Neck. 1995:232-41
12. O'Brien, C. et al. Adjuvant Radiotherapy Following Neck Dissection and Parotidectomy for Metastatic Malignant Melanoma. Head and Neck. 1997:589-94.
13. Peralta, E. et al. Malignant Melanoma of the Head and neck: Effect of Treatment on Survival. The Laryngoscope 1998; 108:220-23
14. Shah, J. et al. Patterns of Lymph Node Metastases from Cutaneous Melanomas of the Head and Neck. American Journal of Surgery 1991; 162: 320-23.
15. Shah, P. et al. Adjuvnt Immunotherapy for Patients with Melanoma: Are Patients with Melanoma of the Head and Neck Candidates for This Therapy. Head and Neck. 1997:595-603

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

31 PARAGANGLIOMA

Edgar Gutiérrez Arangure

DEFINICIÓN

Los paragangliomas son tumores neuroendocrino; generalmente benignos que surgen de células originadas en el sistema cromafin extradrenal; estas células derivan de la cresta neural y emigran en asociación con las células autonómicas ganglionares.[1]

Es prudente mencionar que las neoplasias desarrolladas a partir de tejidos paragangliónicos, cuando están ubicadas en las glándulas adrenales se les llama feocromocitomas y las situados fuera de ellas se denominan paragangliomas. [2]

Se han utilizado diferentes nombres para designar a estos tumores: glomus, quemodectomas, tumores no cromafínicos, glomocitomas, tumores del cuerpo timpánico y receptoras.

El nombre más apropiado es el de paraganglioma, ya que derivan de los paraganglios que son nidos de células neuroendocrinas procedentes de la cresta neural con una disposición paraxial siguiendo vasos y nervios que forman parte del sistema nervioso autónomo.

Al término paraganglioma se le debe añadir el nombre anatómico del lugar donde surge; por ejemplo paraganglioma carotídeo, timpánico, yugular, vagal etc.[1, 2, 3]

EPIDEMIOLOGÍA

Estas neoplasias corresponden al 0.012% de todos los tumores del organismo, y representan 1 de cada 30,000 tumores de cabeza y cuello, alrededor del 2-3 % de esta área. La multicentricidad en cabeza y cuello es del 10% de los casos.[4]

La incidencia aumenta en personas que habitan en alturas superiores a los 2,000 metros sobre el nivel del mar, hecho demostrado en los habitantes de los Andes Peruanos que viven a 4300 metros de altura, donde estas lesiones son 10 veces más frecuentes.

Esta neoplasia predomina en mujeres especialmente para las localizadas en el cuerpo carotideo, con una relación mujer: hombre de 2:1.[1]

Los paragangliomas pueden encontrarse en cualquier parte del cuerpo donde haya ganglios parasimpáticos incluyendo quimiorreceptores, médula suprarrenal, ganglios retroperitoneales y ramas del nervio vago. [5]

ETIOLOGÍA

La hipoxia crónica es el factor común asociado a la hiperplasia del cuerpo carotideo.

Pacientes con hipoxemia crónica, como en la fibrosis quística con severo daño pulmonar, y cardiopatías cianosantes, pueden desarrollar hiperplasia del cuerpo carotideo.

Otro factor es la transmisión autosómica dominante 10%. Respecto a la causa específica por la que predomina en mujeres no se ha definido,

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

se ha considerado las pérdidas sanguíneas durante el periodo menstrual. Y tal vez la incidencia sea menor en el hombre debido a la mayor capacidad pulmonar y afinidad por los deportes esto evita la hipoxia crónica.[6]

PATOLOGÍA

La histopatología de los paragangliomas, independiente de su ubicación anatómica, es similar a la del feocromocitoma suprarrenal. Los paragangliomas contienen células croma fines derivadas del neuroectodermo en sitios extradrenales, con una función similar a las células de la medula suprarrenal.

Estas neoplasias contienen 2 tipos de células.

- Tipo I : Células principales o granulares
- Tipo II : Células de soporte o sustentaculares.

Los paragangliomas tienen la capacidad de producir neuropéptidos. 1 a 3% se consideran funcionales, pero no en todos hay manifestaciones clínicas.[6] No es fácil definir su conducta biológica, localización multicéntrica o asociación con neoplasias endocrinas.

Respecto a su comportamiento biológico, lo criterios celulares para considerar la malignidad no están bien definidos.

La malignidad es determinada por las metástasis, debe ser documentada por biopsia, también necesaria para establecer la multicentricidad.

La invasión y comportamiento local agresivo no son criterios que determinen malignidad.[3,5]

SÍNTOMAS Y SIGNOS

Las manifestaciones clínicas dependen de varios factores:

Tamaño, funcionalidad y Localización (braquiméricos, intravagales, aórtico-simpáticos y visceroautónomos)

En relación a los paragangliomas de cabeza y cuello, especialmente los carotideos pueden manifestarse como una masa palpable, pulsátil, desplazable en sentido lateral pero no en forma vertical (Fig. 31-1), que puede acompañarse de cefalea, parálisis de pares craneales, vago, hipogloso, glosofaríngeo. (Tabla 31-1.)

Figura 31-1. Masa Palpable pulsatil.

Si el paraganglioma es funcional puede acompañarse de cefalea, hipertensión, palpitaciones.[7]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Tabla 31-1. Manifestaciones clínicas paraganglioma.

Síntomas	%
Masa en cuello	97%
Dolor	27%
Vértigo	13%
Hipoacusia	10%
Disnea	10%
Isquemia cerebral	3%

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Respecto a los tumores del cuerpo carotideo, cuando se presenta como una masa cervical indolora incluye:

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Quistes del arco branquial, tumores neurogénicos, adenopatías metastásicas, linfomas, aneurismas y malformaciones arteriovenosas.

En el caso de los paragangliomas yugulo-timpánicos, el diagnóstico diferencial incluye a otros tumores de la base de cráneo lateral, como meningiomas, schwannomas, neurofibromas, cordomas, carcinomas.

Y el diagnóstico definido se realizara en base a los hallazgos clínicos y estudios diagnósticos orientados.[4]

ESTUDIOS PARA EL DIAGNÓSTICO

Antes del advenimiento de técnicas no invasivas de imágenes diagnosticas, la radiografía convencional y la arteriografía eran los elementos primarios usados para fines diagnósticos en paragangliomas de cuello.

Los recientes avances en las técnicas de TC, RM, ARM, ultrasonografía y medicina nuclear han permitido diagnósticos más precisos.[8]

USG: es útil para definir tamaño y localización, si es Doppler permite mostrar la naturaleza hipervascular de las lesiones (Fig. 31-2).[9]

TAC: permite valorar extensión, localización, relación con estructuras óseas (Fig. 31-3).

La Angiotomografía: evalúa adecuadamente la anatomía y patología arterial y venosa (Fig. 31-4).

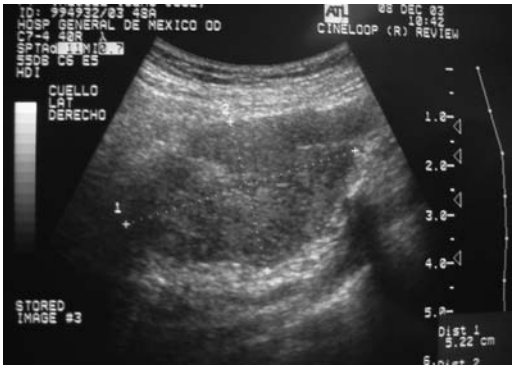


Figura 31-2. Ultrasonido Cuello. Glomus carotídeo.

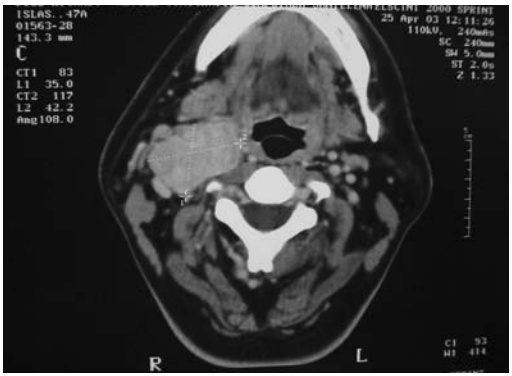


Figura 31-3. Tomografía Axial computarizada.

Figura 31-4. Angiotomografía.

RM: permite la evaluación de las lesiones y su relación con los tejidos blandos adyacentes y estructuras vasculares (Fig. 31-5 a, Fig. 31-5b).

Arteriografía (Fig. 31-6, Fig. 31-7), tiene utilidad para observar la anatomía arterial, la vascularidad de los tumores del cuerpo carotídeo, embolizar las neoplasias y planear una táctica quirúrgica.[8]

Radionúclidos; se utilizan compuestos radio marcados que se unen a receptores en los tumo-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

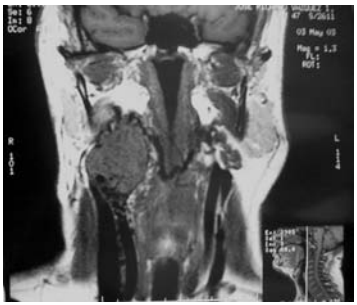


Figura 31-5a.Resonancia Coronal T1. Glomus.

Figura 31-5b.Resonancia Magnética Axial T2. Glomus.

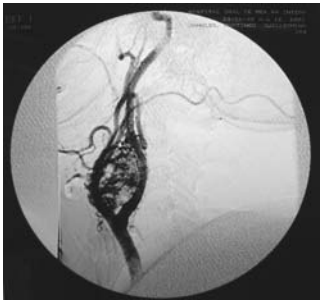


Figura 31-6. Arteriografia carotídea. Glomus.

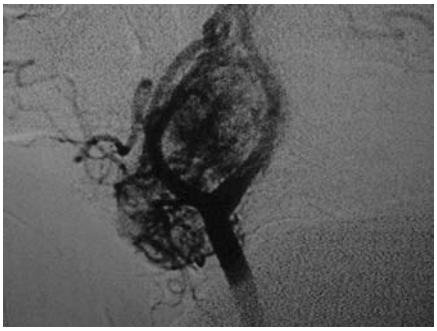


Figura 31-7. Arteriografia carotídea. Glomus.

res esto constituye el principio para la toma de imágenes con radionúclidos.[10]

Biopsia; la clínica y los hallazgos obtenidos con las imágenes diagnósticas son tan característicos que apenas existe alguna controversia en la necesidad de realizar una biopsia para confirmar el diagnóstico de un paraganglioma carotideo.

La biopsia incisional no es aconsejable por el riesgo de hemorragia y lesión a estructuras neurovasculares además de que el proceso inflamatorio y de fibrosis complican la subsecuente extirpación.

Una aspiración con aguja fina es de más valor para excluir otros diagnósticos.[11]

Con estas modalidades los radiólogos están en capacidad de poder colaborar con el clínico en la evaluación de estas neoplasias, otorgando información relacionada con la localización extensión e integridad de las estructuras que las rodean.[3,6,8]

ESTADIFICACIÓN

No existe una estadificación en relación con el TNM, para neoplasias malignas, sin embargo se han propuesto clasificaciones para definir el grado de dificultad de la resección quirúrgica; y otras para establecer claramente el origen y localización de estos tumores desarrollados a partir de tejidos paragangliónicos (Tabla 31-2), (Fig. 31-8).

Tabla 31-2. Clasificación del tejido paragangliónico

Adrenal	Extradrenal
Feocromocitoma	Paraganglioma braquimérico
	P. Intravagal
	P. Aórtico-simpáticos
	P. Visceroautónomos

De Glenner GG, Grimley PM. Armed Forces Institute of Pathology.1974;p1-90.

Otro aspecto interesante en el estudio de los paragangliomas del cuerpo carotídeo fue la clasificación que Shamblin hizo en 1971, basado en la relación de estas neoplasias con los vasos carotideos (Fig. 31-9), y que permite señalar la posible morbilidad relacionada al acto quirúrgico pero que no estadifica la neoplasia.[7]

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

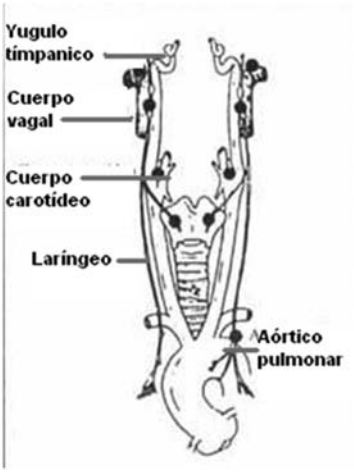


Figura 31-8. Distribución de los paragangliomas braquiméricos.

Tipo I Tumor pequeño, bien localizado fácilmente resecable.

Tipo II Tumor que rodea parcialmente los vasos y se adhiere parcialmente a la adventicia.

Tipo III Intima adherencia a los vasos, los rodean fácilmente, se extirpan con extrema dificultad y potencialmente requieren resección y reconstrucción vascular.[6,7]

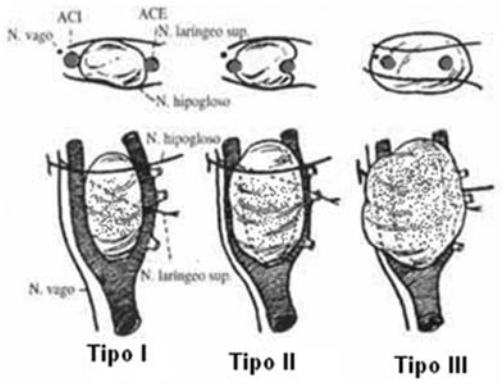


Figura 31-9. Clasificación de Shamblin.

Clasificación de Cuevas. (Hospital General de México)

Grupo I Bifurcación carotidea ancha, sin adelgazamiento de las carótidas interna y externa.

Grupo II Adelgazamiento de la carótida externa con distorsión marcada por vasos tortuosos.

Grupo III Adelgazamiento de la carótida interna, sin mostrar un halo o plano alrededor de los vasos (evaluados por TAC)

TRATAMIENTO

El curso natural de los paragangliomas y sus localizaciones, hacen necesario considerar a detalle las estrategias de tratamiento que proporcionan los mejores resultados.

Los tratamientos pueden ser cirugía, radioterapia y observación.

Hasta hace algunos años la intervención quirúrgica de estas lesiones era de riesgo importante con una alta incidencia de morbimortalidad, a consecuencia de las lesiones de pares craneales y de accidentes cerebro vasculares.[3] La mortalidad alcanzaba el 50%; y hasta un 15-30% de los pacientes que sobrevivían cursaban con accidentes cerebro vasculares, consecuentemente el tratamiento resultaba peor que la historia natural de la enfermedad.

Sin embargo esto mejoro a partir de los avances técnicos en cirugía vascular.

La resección quirúrgica, ha sido bien documentada como el único tratamiento capaz de obtener una cura definitiva de la neoplasia.[4,7]

Factores a considerar en el tratamiento:

Tamaño del tumor.
Edad del paciente.
Estado funcional.
Manifestaciones clínicas al diagnóstico.
Morbilidad esperada en relación al tratamiento.

Tratamiento con radioterapia

Tumores irresecables.
No candidatos a cirugía.
Tumores bilaterales.
Pacientes ancianos
Mal estado funcional.
Complementario a cirugía.
Riesgos prohibitivos de morbimortalidad

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

BIBLIOGRAFÍA

1. Gonzalo Nazar M, Luís Cabezas L: Paragangliomas de cabeza y cuello. Rev. Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello 2005; 65:203-214.
2. Martínez López C, Sánchez Benjamín. Paragangliomas carotídeos, yugulares y aórticos. Rev Mex Angiol 2005; 33: 110-113.
3. Gil-Carcedo E, Gil Carcedo LM, et al. Diagnóstico y tratamiento de los paragangliomas carotídeos. Presentación de nueve casos y revisión de la literatura. Acta Otorrinolaringol Esp 2006;57:412-418.
4. Davidovic LB, Djukic VB, Basic DM. Diagnosis and treatment of carotid body paragangliomas: 21 years of experience at a clinical center of servia. World J Surg Oncol 2005;3: 1-7.
5. Garduño JP, et al. Paragangliomas de comportamiento biológico maligno. Revista médica del Hospital general de México SS 2003;66: 99-103.
6. Patetsios P, Gable Dr, Garret WV et al. Management of carotid body paragangliomas and review od a 30-year experience. Ann Vasc Surg 2002; 16: 331-338.
7. Shamblin WR, ReMine WH, Sheps SG, Harrison EG. Carotid body tumor (Chemodectoma):Clinicopathologic analisys of ninety cases. Am J Surg 1971; 122: 732-39
8. Tasar M, Yetiser S. Glomuus tumors: Therapeutic role of selective embolization. J Craniofac Surg 2004; 15: 497-505.
9. Stoectkli SJ, Schuknecht B, et al. Evaluation of paragangliomas presenting as a cervical mass on color- coded Doppler sonography. Laringoscope 2002;112: 143-146.
10. Neves et al. Head and Neck paragangliomas : Value of contrast- Enhanced 3DMR angiography. Am J Neuroradiol 2008;29:883-89.
11. Maarouf M, Voges J.et al. Stereotactic linear accelerater-based radiosurgery for the treatment of patients with glomus jugulare tumors. Cancer 2003; 97:1093-98.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

32 TUMORES DEL ESPACIO PARAFARÍNGEO

Efraín A. Medina Villaseñor / Javier García Estrada / Edgar Gutiérrez Arangure / Ismael Quezada Adame

INTRODUCCIÓN

Los tumores del espacio parafaríngeo son poco frecuentes, representando el 0.5 de los tumores de cabeza y cuello.

El espacio Parafaríngeo se localiza lateralmente a la fascia faringobasilar y al músculo constrictor superior, extendiéndose desde la base del cráneo hasta el hueso hioides. Se considera un espacio anatómico virtual, presenta como límite superior la parte pretrotimpánica del temporal, su pared posterior está constituida por la aponeurosis y músculos prevertebrales de las vertebras C1, C2 y C3. Medialmente está limitado por la fascia bucofaríngea y el músculo constrictor superior de la faringe y lateralmente por la rama ascendente de la mandíbula, aponeurosis cervical superficial y glándula submaxilar. La extremidad inferior está indicada por un plano horizontal, tangente al borde inferior de la mandíbula. El diafragma estiloideo, vaina osteomúsculo -aponeurótica que se origina en la apófisis estiloidea, se sitúa en un plano inclinado de arriba abajo y de atrás hacia adelante, dividiendo el espacio parafaríngeo en dos compartimentos: el preestiloideo y el retroestiloideo, el primero se encuentra ocupado fundamentalmente por el lóbulo profundo de la glándula parótida, en el segundo se localiza la arteria carótida interna, vena yugular, cadena simpática cervical y los cuatro últimos pares craneales.[1]

EPIDEMIOLOGÍA

Los tumores del espacio parafaríngeos son raros; representan 0.5% de las neoplasias de cabeza y cuello. En México el 90% de los tumores del espacio parafaríngeo son benignos y 10% malignos.[2] En la mayoría de los reportes, se menciona a las neoplasias de glándulas salivales como los tumores más frecuentes del espacio parafaríngeo, seguido por tumores neurogénicos y paragangliomas.[1] En la ciudad de México, por su altitud mayor a 2000 metros sobre el nivel del mar, el tumor del cuerpo carotideo es la neoplasia de presentación más frecuente.[3]

En la experiencia del Servicio de Tumores de Cabeza y Cuello de la Unidad de Oncología del Hospital General de México, los tumores más frecuentes en orden de frecuencia para el espacio parafaríngeo son: tumores del cuerpo carotideo, tumores de glándulas salivales, tumores neurogénicos y misceláneos.

PATOLOGÍA

Debido a la gran cantidad de estructura que se encuentran, existe una gran diversidad histológica de tumores que se originan a partir de las estructuras anteriormente señaladas.

Los paragangliomas o tumores del cuerpo carotideo están formados por células paraganglio-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

nares y no quimiorreceptoras, son de crecimiento lento, en su mayoría son tumores benignos, en ocasiones pueden producir catecolaminas.

De los tumores de glándulas salivales, el adenoma pleomorfo es el tumor más frecuente del espacio parafaríngeo, seguido de Tumor de Whartin, se originan en el lóbulo profundo de la parótida.[4] Se pueden presentar casos de tumores malignos como el carcinoma mucoepidermoide, epidermoides, células acinares y adenocarcinomas.

Los tumores neurogénicos benignos más frecuentes son el schwanoma, neurofibroma. Los tumores malignos neurogénicos que se pueden encontrar son schwanoma maligno, neurilemoma maligno.

El aumento de volumen del tumor tiende a producirse hacia zonas de menor resistencia, como la pared faríngea lateral, región amigdalina, submaxilar o subdigástrica. A medida que se extiende caudalmente, se presenta como una masa palpable cerca del ángulo de la mandíbula.[1]

SÍNTOMAS

Estos tumores son generalmente asintomáticos, no dolorosos y frecuentemente diagnosticados en un examen de rutina. En ocasiones el paciente puede presentar disfagia, principalmente de alimentos sólidos, cuando hay dolor se debe a compresión y desplazamiento de estructuras nerviosas por la masa tumoral.

SIGNOS

La sospecha clínica aparece en ocasiones durante la realización de un examen de rutina, por lo que debe estar presente como posibilidad diagnóstica en un paciente con una tumoración protuyente en la pared lateral de la faringe, siendo ésta la forma de presentación más común.

Los signos clínicos más frecuentes son masa orofaríngea, masa cervical, adenopatía cervical o lesión de algún par craneal. En caso de tumores del lóbulo profundo de la glándula parótida, el tumor se palpa por debajo del ángulo de la mandíbula (Fig. 32-1).

En el examen clínico, es de gran importancia realizar una inspección meticulosa de la faringe, así también como palpación bimanual de esta región y examen neurológico sistematizado para descartar eventuales déficits neurológicos de pares craneales y del simpático cervical (Fig. 32-2). La presencia de dolor, trismus o parálisis en alguno de los pares craneales puede indicar malignidad.

Figura 32-1. Tumor palpable debajo del ángulo de la mandíbula.

Figura 32-2. Tumor submucoso en la pared lateral de la faringe.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

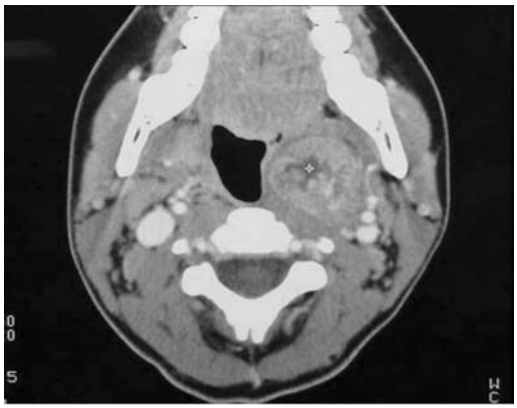


Figura 32- 3. TAC Cuello. Lesión que desplaza la vía aérea por tumor en el espacio parafaríngeo.

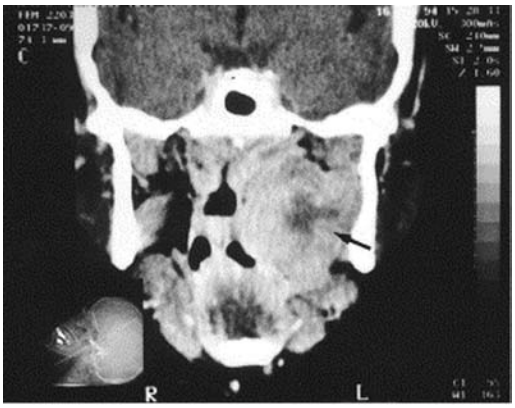


Figura 32- 4. TAC. Tumor en el espacio parafaríngeo.

ESTUDIOS PARA EL DIAGNÓSTICO

Por la gran complejidad anatómica y difícil acceso para el examen directo de este espacio, los exámenes radiológicos complementarios (principalmente TAC y RMN) son imprescindibles en el diagnóstico del tumor. (Fig. 32-3, Fig. 32-4). La angiografía tendría interés en aquellos casos en los que se sospeche participación de la arteria carótica. La Biopsia por Aspiración con Aguja Fina (BAAF), una vez descartado el origen vascular del tumor, tiene una gran especificidad en el diagnóstico histológico de estos tumores. La biopsia transoral abierta está contraindicada, puesto que podría aumentar el riesgo de hemorragia, rotura y por tanto, recidiva y/o extensión tumoral a la mucosa oral.[5]

En caso de no contar con diagnóstico histopatológico en el preoperatorio, no es una contraindicación para realizar el procedimiento quirúrgico.

CLASIFICACIÓN

No existe una clasificación de los tumores del espacio parafaríngeo. Se pueden agrupar desde el punto de vista patológico en

a) Tumor del cuerpo carotídeo
b) Neoplasias de glándulas salivales
c) Tumores Neurogénicos
d) Tumores Misceláneos

Anatómicamente se clasifican en

- Tumores preestiloideos
- Tumores retroestiloideos

TRATAMIENTO

El manejo de los tumores del espacio parafaríngeo es principalmente quirúrgico. Es necesaria una evaluación completa del paciente para hacer una planeación quirúrgica, cuyo objetivo es la resección completa del tumor, con una morbimortalidad baja. Los abordajes quirúrgicos incluye el transcervical (solo o en combinación con parotidectomía), transoral combinados con mandibulotomía (Fig. 32-5). El abordaje quirúrgico estará en función de la localización y el tamaño del tumor; una vía transcervical o cervical-parotídeo será útil para la exéresis de la gran mayoría de estos tumores, tanto pre como retroestiloideos, siendo necesario realizar, en casos de tumores de gran tamaño del lóbulo profundo de la parótida, un abordaje transparotídeo, y por tanto, parotidectomía superficial.

El abordaje cervical debe ser el de primera elección en tumores voluminosos; el abordaje

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

transoral se reserva para los tumores menores de 3cm. Está indicado realizar conversión al abordaje por mandibulotomía cuando en el acceso cervical es insuficiente para la exposición y la resección del tumor.[5-7]

Figura 32-5. Abordaje Cervical-Parotídeo.

COMPLICACIONES

Las complicaciones son principalmente posoperatorias y se reportan hasta en el 29% casos. La morbilidad postoperatoria está relacionada fundamentalmente con neuropatías de los pares craneales, presentándose con más frecuencia en paragangliomas y tumores malignos. Puede haber recurrencias, principalmente de adenoma pleomórfico, cuando la resección es incompleta.[1,6,7]

PRONÓSTICO

En su mayoría son tumores benignos con un índice bajo de complicaciones y recurrencia. Sin embargo, las neoplasias malignas pueden tener un pronóstico malo, con índice bajo de sobrevida libre de enfermedad.[7]

En general la sobrevida libre de enfermedad es de 33 meses (rango 2 a 184 meses) debido a que es un grupo heterogéneo que incluye neoplasias benignas y malignas.[6]

BIBLIOGRAFÍA

1. Acosta L, Montalvo O, Magalhaes, Olias J, Santiago N. Tumores del Espacio parafaríngeo. Acta Otorrinolaringol Esp 2002; 53: 485-490.
2. Barroso-Bravo Sinuhé, Reséndiz-Colocis J, López Garza J. Tumores del espacio parafaríngeo. En: Rodríguez Cuevas AS. Tumores de cabeza y cuello. 2ª ed. México DF. 2003: 349-358.
3. Rodríguez-Cuevas S, López J, Labastida S. Tumores del espacio parafaríngeo en México. Oncología 1998; 21: 165-173.
4. Shaw C, Sood S, Bradley P, et Al. Unusual Mass in the Parapharyngeal Space: A Warthin's Tumour. ANZ Journal of Surgery 2006; 76: 193-194.
5. Hughes KV, Olsen KD, McCaffrey TV. Parapharyngeal space neoplasms. Head & Neck 1995; 17: 124130.
6. Luna-Ortiz, Kuauhyama MD, Navarrete-Aleman, Jaime Esteban, Granados-Garcia, et al. Primary parapharyngeal space tumors in a Mexican cáncer center. Head & Neck Surgery 2005: 132: 587-591
7. Khafif A, Segey Y, Kaplan D,Gil Z. Surgical management of parapharyngeal space tumors. Otolaryngology-Head & Neck Surgery 2005; 132: 401-406

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

33 TUMORES ODONTOGÉNICOS

Raquel Mayo García Becerra

Los tumores odontogénicos (TO) son lesiones que derivan de elementos epiteliales, mesenquimatosos o de ambos, que forman parte del sistema de formación de los dientes, por lo que, son exclusivos del maxilar superior e inferior. De etiología y patogenia desconocida, así como los factores desencadenantes. Generalmente son asintomáticos, pueden producir deformidad ósea por expansión, movilidad de los dientes y pérdida ósea. Histológicamente se parecen a los tejidos del órgano del esmalte y la pulpa dental, al esmalte, dentina y cemento o mezcla de ellos. Los TO varían desde proliferaciones hamartomatosas hasta verdaderos tumores malignos[1]. La clasificación histológica internacional actual propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2005 los clasifica de acuerdo al comportamiento que tienen en los diferentes órganos y pueden ser benignos, malignos y de acuerdo a su actividad inductiva (Tabla33-1). En este documento se describirán las patologías más frecuentes considerando la clasificación de la OMS.

TUMORES BENIGNOS

Epitelio odontogénico con estroma maduro sin ectomesénquima odontogénico:

Ameloblastoma

Es una neoplasia polimórfica localmente invasiva que presenta patrón folicular o plexiforme, en un estroma fibroso. Se desarrolla del epitelio reducido del esmalte y la cápsula epitelial de quistes odontogénicos, en específico del quiste dentígero. Se clasifican en ameloblastoma sólido, multiquístico, extraóseo tipo periférico, desmoplástico y uniquístico. El 80% de los ameloblastomas se localizan con mayor frecuencia en la zona molar o rama ascendente del maxilar inferior. En México representa el 23.7% de todas las neoplasias odontogénicas[2]. Su comportamiento se ha descrito como el de un tumor benigno pero localmente agresivo. Son diagnosticados entre la cuarta y quinta década de vida, excepto la variedad uniquística que se presenta entre los 20 y 30 años de edad, sin existir predilección respecto al sexo. Aproximadamente del 10% al 15% de los tumores se asocian a un diente no erupcionado. La sintomatología en estadios tempranos no presenta signos ni síntomas, y en estadios avanzados clínicamente presentan tumefacción, dolor, cara asimétrica y ligeramente deformada (Fig. 33-1a), cuando afecta el maxilar superior puede existir obstrucción nasal, sangrado, trismus y compromiso del seno maxilar; intraoralmente se observa una lesión de tamaño variable, que tiende a infiltrarse, mucosa de color normal y en ocasiones ulcerada; los dientes del área afectada, pueden presentar movilidad, reabsorción radicular y malposición dental. El aspecto radiográfico se ob-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

serva como un área radiolúcida que presenta tres patrones diferentes: 1. Multilocular con varios quistes agrupados y separados por tabiques de refuerzo óseo (pompas de jabón). 2. Panal de abejas y 3. Unilocular (Fig. 31-1b) (Fig. 31-1c).Histológicamente está formado por islas de epitelio, incrustado en tejido conectivo fibroso maduro. El diagnóstico diferencial incluye: quiste dentígero, carcinoma epidermoide, tumor de Abrikossov, carcinoma Intraóseo, tumor odontogénico epitelial calcificante, mixomas, fibromas, querubismo, tumor odontogénico adenomatoide, granuloma de células gigantes, quiste óseo aneurismático, otras patologías radiolúcidas de los maxilares. Para la elección del tratamiento de los ameloblastomas se debe valorar el tipo clínico, la localización y el tamaño del tumor, así como la edad del paciente, realizándose legrado, mandibulectomía marginal o segmentaría, con o sin reconstrucción, la radioterapia no está indicada (lesión radioresistente), electrocauterización, criocirugía y la utilización de agentes esclerosantes. En la literatura se recomienda una resección lo más amplia posible con márgenes de tejido sano, ya que es una patología que recidiva frecuentemente[3].

Tumor odontogénico escamoso (TOE)

Neoplasia benigna rara, que se origina de los restos epiteliales de Malassez presentes en el ligamento periodontal, o en la membrana mucosa adyacente. Se ubica con mayor frecuencia en el proceso alveolar y se asocia a las raíces de los dientes erupcionados, puede ser localmente invasiva afectando los senos maxilares, paladar, fosas nasales y carrillos. El TOE se presenta con mayor frecuencia en la región anterior del maxilar superior, son más agresivos pudiendo requerir tratamientos más radicales que las lesiones mandibulares frecuentemente en la región posterior. La edad promedio en la que se presenta es de 38 años, con un amplio rango de edades de 8-74 años, con ligera predilección por el sexo masculino. Los síntomas clínicos incluyen movilidad y sensibilidad a la percusión de los dientes afectados, inflamación cubierta por mucosa bucal de aspecto normal y cuando la lesión presenta un crecimiento excesivo puede haber ulceración superficial. Radiográficamente se presenta como una lesión unilocular triangular o semicircular asociada a las raíces de los dientes afectados, no se observa espacio periodontal y algunas veces presenta imagen multilocular o puede asociarse a un diente no erupcionado. Histológicamente está compuesto por islas del epitelio escamoso de forma y tamaño variables, pueden presentar degeneración microcística y calcificaciones con una capa periférica de células cuboides aplanadas las cuales se encuentran dentro de un estroma de tejido conjuntivo fibroso. Diagnóstico diferencial:

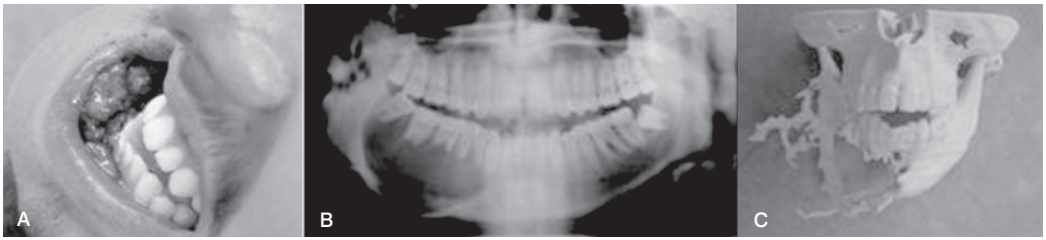


Figura 33-1. Ameloblastoma. Neoplasia polimórfica localmente invasiva que tiene patrón folicular o plexiforme, en un estroma fibroso. Se desarrolla del epitelio reducido del esmalte y la cápsula epitelial de quistes odontogénicos. A. Aspecto clínico de ameloblastoma: masa tumoral exofítica de gran tamaño, lesión infiltrante, mucosa ulcerada y asimetría facial. B. Aspecto radiográfico del ameloblastoma: radiografía panorámica que muestra lesión radiolúcida con destrucción de la cortical y reabsorción radicular. C. Imagen de estereolitografía que muestra destrucción de la cortical y extensión de la lesión.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

enfermedad periodontal, granuloma periférico de células gigantes, granuloma piógeno, tumor odontogénico periférico, quiste dentígero y ameloblastoma. El tratamiento dependerá de la extensión de la lesión, que incluye exodoncia de los dientes afectados, excisión quirúrgica conservadora, enucleación y curetaje, y resección en bloque (hemimaxilectomia). Presenta una pequeña posibilidad de recidiva[4].

Epitelio odontogénico con ectomesénquima odontogénico, con o sin formación de tejido dentario duro:

Fibroma ameloblástico

Neoplasia benigna poco frecuente, comprende del 1.5 al 4.5% de los TO, formado por tejido conjuntivo fibroso y restos de epitelio odontogénico, puede aparecer en tejidos blandos como una le-

Tabla 1. Clasificación Histológica de Tumores Odontogénicos OMS (2005)

Tumores Benignos	Tumores Malignos
Epitelio odontogénico con estroma maduro sin ectomesenquima odontogénico: Ameloblastoma: Sólido, multiquístico, extraoseo tipo periférico, desmoplástico y uniquístico. Tumor odontogénico escamoso Tumor odontogénico epitelial calcificante Tumor odontogénico adenomatoide Tumor dodontogénico queratosquístico	**Carcinomas odontogénicos:** Ameloblastóma metastatizante (maligno) Carcinoma ameloblástico: Tipo primario, secundario intraóseo y secundario periférico Carcinoma espino celular intraóseo primario: Tipo sólido y derivados de tumor odontogénico queratoquístico Carcinoma espino celular primario derivado de quistes odontogénicos Carcinoma odontogénico de células claras Carcinoma odontogénico de células fantasma
Epitelio odontogénico con ectomesénquima odontogénico, con o sin formación de tejido dentario duro: Fibroma ameloblástico Fibrodentinoma ameloblástico Fibroodontoma ameloblástico Odontoma: Tipo complejo y compuesto Odontoameloblastoma Tumor odontogénico quístico calcificante Tumor odontogénico dentigero de células fantasma	**Sarcomas odontogénicos:** Fibrosarcoma ameloblástico Fibrodentino y fibroodonto sarcoma ameloblástico Sarcoma ameloblástico Sarcomas odontogénicos: Fibrosarcoma ameloblástico Fibrodentino y fibroodonto sarcoma ameloblástico Sarcoma ameloblástico
Mesénquima y/o ectomesénquima odontogénico con o sin epitelio odontogénico: Fibroma odontogénico (con abundante o escaso epitelio odontogénico) Mixoma odontogénico (Mixofibroma) Cementoblastoma	**Lesiones relacionadas al hueso:** Fibroma osificante Displasia fibrosa Displasia óseas Lesión central de células gigantes (Granuloma) Querubismo Quiste óseo aneurismático Quiste óseo simple
	Otros tumores Tumor neuroectodérmico melanótico de la infancia

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

sión periférica o central en el maxilar superior e inferior. Si la lesión contiene tejido dentinal con o sin la formación de esmalte, se denomina fibrodentinoma ameloblástico o fibroodontoma ameloblástico, respectivamente. Se desarrollan con más frecuencia en la zona posterior del maxilar inferior. Se diagnostican con mayor frecuencia en la infancia y la adolescencia. Clínicamente es una neoplasia de crecimiento lento y bien encapsulada. El tratamiento es conservador, extirpando la lesión con curetaje del hueso circundante. Radiográficamente muestra una imagen radiolúcida que puede ser unilocular o multilocular con relación al órgano dental. Histológicamente hay presencia de tejido conectivo laxo de aspecto mixoide con células fusiformes (fibroblastos), entremezcladas hebras de epitelio odontogénico constituido por células cuboides de núcleo redondeado sin atipias. Diagnóstico diferencial: ameloblastoma, mixoma odontogénico, quiste dentígero, queratoquiste odontogénico, granuloma central de células gigantes e histiocitosis. La evolución y pronóstico son muy favorables[5].

Odontoma

Neoplasia benigna de origen odontogénico mixto, formado por células de naturaleza dentaria epiteliales y mesenquimales. Se reconocen dos tipos de odontomas:

1. Compuesto, malformación en la cual están representados todos los tejidos dentarios con un patrón de distribución ordenado; la lesión consta de muchas estructuras similares a los dientes denominadas dentículos.

2. Complejo, malformación en la cual están representados todos los tejidos dentarios, pero con patrón de distribución desordenado.

Los odontomas son los tumores más frecuentes de los maxilares y representan del 22% al 67% de todos los tumores odontogénicos de los maxilares. La mayoría se sitúan en el área de los incisivos y los caninos del maxilar superior, seguida por las zonas anteroinferior y posteroinferior; se les asocia con antecedentes previos de traumatismos durante la primera dentición, así como a procesos inflamatorios o infecciosos, anomalías hereditarias (síndrome de Gardner, síndrome de Hermann), hiperactividad odontoblástica o alteraciones en el desarrollo dentario[6]. Estas lesiones normalmente se descubren mediante exámenes radiográficos de rutina durante la segunda y tercera década de la vida y se caracterizan por su crecimiento lento e indoloro. Radiográficamente en el odontoma compuesto, la lesión aparece como una colección de dientes radiopacos rodeada por un halo radiolúcido en la periferia. En el odontoma complejo, la lesión aparece como una masa amorfa radiopaca, bien delimitada y rodeada por una delgada banda radiolúcida que separa la lesión del hueso adyacente, varía en tamaño y se asociada con la corona de un diente. Histológicamente en el odontoma complejo existe dentina madura con pequeñas cantidades de esmalte inmaduro. Diagnóstico diferencial: osteomielitis esclerosante focal, osteoma, displasia cemental periapical, fibroma osificante y cementoblastoma. El tratamiento es simple excisión, el pronóstico es excelente[7]. La posibilidad de recidiva se produce cuando estas lesiones se extirpan en la etapa de tejido no calcificado[6].

Mixoma

TO benigno localmente invasivo, se considera que deriva del ectomesénquima odontogénico del desarrollo del diente o de las células mesenquimales indiferenciadas del ligamento periodontal[8]. En México representa aproximadamente el 17.2% de las neoplasias odontogénicas[2]. La mayoría afecta a pacientes jóvenes menores de 40 años, con mayor predominio en el sexo masculino. Se presenta con más frecuencia en el maxilar inferior (2:1), en la área de molares y premolares[9]. Es una lesión de crecimiento lento que puede o no presentar dolor y parestesia. Radiográficamente el hueso tiene un aspecto de panal de miel, pompas de jabón o raqueta de tenis, de bordes bien definidos o márgenes difusos. El desplazamiento de los dientes causado por la masa tumoral es un hallazgo común. (Fig.33-2a). Estudios de imagen como la tomografía computarizada

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

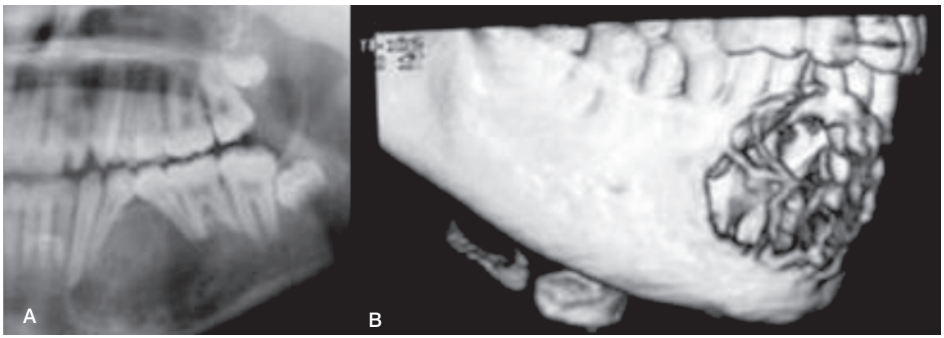


Figura 33- 2. Mixoma. Tumor odontogénico benigno localmente invasivo, que deriva del ectomesénquima odontogénico del desarrollo del diente o de células mesenquimales indiferenciadas del ligamento periodontal. A. Radiografía panorámica que presenta aspecto de pompas de jabón, con márgenes difusos y desplazamiento de los dientes involucrados. B. Imagen de tomografía axial computarizada en 3D: apariencia de raqueta de tenis, bordes y extensión bien definida de la lesión.

(TC) y la resonancia magnética (RM) deben utilizarse para precisar claramente los márgenes del tumor (Fig. 33-2b). Histológicamente es una lesión constituida por escasas células de morfología estelar o fusiforme inmersas en un estroma mixoide rico en mucina. Las células tumorales presentan un núcleo pequeño y picnótico y suelen mostrar prolongaciones citoplásmicas elongadas que se anastomosan con el citoplasma de las células adyacentes. Su tratamiento, incluye excisión, enucleación, curetaje, legrado, cauterización química, resección en bloque, y resección amplia con y sin injerto inmediato. Diagnóstico diferencial: neurofibroma mixoide, fibroma condromixoide o liposarcoma mixoide. El mixoma es un tumor con comportamiento infiltrativo y que recidiva tras la resección[9].

TUMORES MALIGNOS

Las neoplasias malignas constituyen un porcentaje mínimo de los TO, pueden tener origen epitelial, mesenquimatoso o mixto y de etiopatogenia desconocida. Los carcinomas odontogénicos son lesiones que pueden desarrollarse por transformación maligna de un ameloblastoma, a partir de restos del epitelio odontogénico después que se ha completado la formación dentaria, o de una transformación maligna del revestimiento epitelial de quistes odontogénicos, o surgir como una variedad maligna de otros tumores epiteliales. Los sarcomas odontogénicos se clasifican en fibrosarcoma ameloblástico, fibro-dentinosarcoma y odontosarcoma ameloblásticos. El carcinosarcoma odontogénico, entidad sumamente rara, en donde los componentes epiteliales y mesenquimatosos muestran rasgos histológicos de malignidad. Los TO malignos son lesiones que se originan a nivel central (intra-óseo), en sus etapas iniciales son asintomáticos, en fases más avanzadas producen expansión cortical, dolor, desplazamiento y/o movilidad dental. La sintomatología puede simular otras lesiones de mayor prevalencia en la región afectada, como los quistes odontogénicos, los procesos infecciosos de origen dental y los tumores de los maxilares. Estas neoplasias poseen características clínico-patológicas que permiten diferenciarlas de otras lesiones malignas que pueden presentarse en la región oral y maxilofacial[10].

Carcinoma ameloblástico

TO raro, cuya clasificación es objeto de discusión en la literatura mundial, debido a su origen, pre-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Figura 33-3. Carcinoma ameloblástico. Lesión poco frecuente, que puede aparecer de novo o asociado a una lesión previa, como un quiste odontogénico o un ameloblastoma. A. Imagen que muestra Intraoralmente lesión exofítica. B. Imagen de tomografía computarizada de carcinoma ameloblástico con signos de destrucción ósea y destrucción de la cortical.

sentación y evolución. Según la OMS los carcinomas odontogénicos son clasificados como: ameloblastomas malignos, carcinomas ameloblásticos o carcinomas intraóseos primarios. Algunos autores usan el término de ameloblastoma maligno para el tumor que presenta metástasis, a pesar de su apariencia histológica benigna. Sin embargo, cuando el tumor tiene rasgos histológicos de malignidad sin comprobarse lesiones metastásicas se le refiere como carcinoma ameloblástico. Derivan de residuos embriogénicos dentales. La edad promedio en que se presentan es de 44 años, con amplio rango de edades, con mayor predilección por el sexo masculino (1.75:1), y más incidencia en el maxilar inferior. El sitio más afectado por metástasis es el pulmón seguido del cerebro y los huesos, con una tasa de supervivencia a 5 años de duración, en aproximadamente el 67.8% de los casos. Clínicamente se manifiesta como una lesión quística de carácter benigno o de una gran masa de tejido con ulceración, resorción ósea y movilidad dental, inflamación, dolor, crecimiento rápido, típicamente agresivas, con extensa destrucción local y metástasis a distancia. Estos tumores son también propensos a múltiples recurrencias. La apariencia radiográfica de los carcinomas ameloblasticos es similar al ameloblastoma, excepto por la presencia focal de algunas radiopacidades (calcificaciones distróficas). El mejor método de imágenes para evaluar estas lesiones es la RM. Los signos de destrucción ósea se encuentran en carcinomas ameloblásticos, así como en ameloblastomas. Diagnóstico diferencial: carcinoma epidermoide, ameloblastoma, tumor odontogénico escamoso, carcinoma de células escamosas. El tratamiento es la resección local amplia, y la disección de ganglios linfáticos debe tenerse en cuenta cuando existe una evidente linfadenopatía. La radioterapia y la quimioterapia tienen sus limitantes, sin embargo, estos métodos deben ser considerados cuando esta localmente avanzado o hay presencia de metástasis, el uso de la radioterapia tiene riesgos de complicaciones óseas (osteoradionecrosis) e inducción a sarcoma. La reevaluación periódica, con un largo período de seguimiento (10 años) es obligatoria. El pronóstico radica en la posibilidad de recidivas locales y

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

metástasis a distancia. Se recomienda evaluación sistemática con tele de torax[11,12].

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez Cuevas SA. Tumores de cabeza y cuello. 2 a ed. México, DF: Editorial El Manual Moderno; 2003.
2. Mosqueda-Taylor A A, Caballero S, Sida-Martínez E, Ledesma-Montes C, Portilla-Robertson J, et al. Tumores odontogénicos en México. Estudio colaborativo con análisis de 313 casos. Tem Selec Invest Clín 1996; 11: 9-17
3. Bologna-Molina R, Mosqueda-Taylor A, Lopez-Corella E, Almeida OP, et al. Syndecan-1 (CD138) and Ki-67 expression indifferent subtypes of ameloblastomas. Oral Oncology 2008, doi:10.1016/j.oraloncology. 2007.10.007
4. Yi-Ling Lin, Dean K. White. Squamous odontogenic tumor. Oral Maxillofacial Surg Clin N Am 2004;16: 355–57.
5. Yan Chen, Jing-Ming Wang, Tie-Jun Li. Ameloblastic fibroma: A review of published studies with special reference to its nature and biological behavior. Oral Oncology, 2007; 43: 960– 69.
6. Amado-Cuesta S, Gargallo-Albiol J, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Revisión de 61 casos de odontoma. Presentación de un odontoma complejo erupcionado. Med Oral 2003; 8:366-73
7. Amailuk P,Grubor D. Erupted compound odontoma: case report of a 15-year-old Sudanese boy with a history of traditional dental mutilation. British Dental Journal 2008; 204: 11 – 14.
8. Noffke CE, MScOdont EJ, Raubenheimer, et al. Odontogenic myxoma: review of the literature and report of 30 cases from South Africa, MDent,d Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2007; 104:101-9.
9. Brannon RB. Central odontogenic fibroma, myxoma (odontogenic myxoma, fibromyxoma), and central odontogenic granular cell tumor. MSD Oral Maxillofacial Surg Clin N Am 16 2004; 359–87
10. Mosqueda-Taylor A, Meneses-García A, Ruíz-Godoyrivera LM, Suárez-Roa MI, Luna-Ortiz K. Malignant Odontogenic Tumors. A Retrospective And Collaborative Study Of Seven Cases. Med Oral 2003; 8:110-21.
11. Benlyazid A, Lacroix-Triki M, Aziza R, MD, Gomez-Brouchet A, et al. Ameloblastic carcinoma of the maxilla: case report and review of the literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2007;104:e17-e24.
12. Akrish S, Buchner A, Shoshani Y, Vered M. Ameloblastic Carcinoma: Report of a New Case, Literature Review, and Comparison to Ameloblastoma. J Oral Maxillofac Surg 2007; 65:777-83.
13. Slootweg PJ. Odontogenic tumours. An update. Current Diagnostic Pathology 2006; 12: 54–65

Agradecimientos: las imagenes de las figuras 33- 2 y 33- 3 son cortesía del PMF Jesús Juárez Manrique.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

34 ALTERACIONES BENIGNAS DE LA MAMA

Juan Luis Aboites Lucero / Efraín A. Medina Villaseñor / Blanca Estela Vega Reyes

En una clínica de mama es abrumadora la cantidad de mujeres que consultan por alteraciones benignas de la mama, donde una de las causas más frecuentes es la mastalgia, siguiéndole las tumoraciones benignas. Muchas veces las pacientes consultan o son enviadas por temor a padecer un proceso maligno. Es muy importante que el clínico de primer contacto, conozca bien estas alteraciones para poder orientar adecuadamente a estas pacientes y referir a tiempo a un centro especializado en caso de sospechar malignidad.

Al palpar una mama encontramos grandes variaciones entre una paciente y otra; mamas más densas que otras, nodulares o más sensibles, que están dentro del espectro de lo normal. Es común que se emplee el término enfermedad fibroquística o cambios fibroquísticos para describir estas variaciones, sin embargo ese término es anatomopatológico por lo que no debería de usarse.

ALTERACIONES CONGÉNITAS

Tanto en las mujeres como en los hombres podemos encontrar pezones supernumerarios entre el 1 y 5% de la población, apareciendo a lo largo de la línea mamaria, aunque el sitio más común es por debajo de la mama. También puede aparecer tejido mamario accesorio comúnmente en la parte baja de la axila, salvo por cuestiones estéticas no requieren tratamiento, aunque pueden presentarse las mismas alteraciones que en la mama normal. (Fig 34-1)

Figura 34-1. Pezón supernumerario.

Es normal también algún grado de asimetría mamaria, por lo regular la mama izquierda es de mayor tamaño. Rara vez, pero se puede encontrar hipoplasia uni o bilateral generalmente asociada a ausencia o hipoplasia de los músculos pectorales. El síndrome de Poland consiste en hipoplasia o ausencia de la mama, alteraciones en los músculos pectorales y deformidad de la extremidad torácica.

ALTERACIONES EN EL DESARROLLO

El crecimiento mamario empieza hacia los 10 años y puede ser asimétrico al inicio, por lo que una masa asimétrica a esta edad es normal y no

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

se deben tomar biopsia porque se puede dañar el desarrollo mamario. Durante la adolescencia puede ocurrir un crecimiento excesivo a lo que se llama hipertrofia juvenil mamaria, sin otras alteraciones agregadas ocasionando dolor y molestia, por lo que está indicada la mamoplastia de reducción. Cuando el crecimiento excesivo es unilateral puede ser debido al denominado fibroadenoma juvenil de la mama, el tratamiento es igual que los demás fibroadenomas (Fig. 34-2).

MASTALGIA

El dolor mamario afecta al 80% de las mujeres cuando menos alguna vez a lo largo de su vida. Se han hecho estudios clínicos midiendo los niveles hormonales entre las que padecen mastalgia y las que no, sin encontrar diferencias; a pesar de ello se piensa que el origen de la mastalgia es hormonal. La mastalgia no es un signo común de un proceso maligno o algún otro padecimiento de la mama y la mayoría de las veces se le considera algo trivial por parte del médico, pero a muchas mujeres les causa ansiedad o puede ser incluso incapacitante.

La mastalgia se clasifica en cíclica y no cíclica. Lo primero es determinar de qué tipo de mastalgia se trata.

Mastalgia Cíclica:

- Varia con el ciclo menstrual, se incrementa progresivamente hacia el medio ciclo y normalmente desaparece con la menstruación.
- Normalmente se localiza en los cuadrantes superoexternos
- Es bilateral
- La paciente siente pesantes y endurecimiento.

La mastalgia no cíclica es definida como un dolor que no varía con el ciclo menstrual, puede ser continuo o intermitente y es más común después de los 40 años.

- Es usualmente unilateral, localizada en alguna parte de la mama; comúnmente retro areolar.
- La paciente lo describe como un dolor urente o punzante.
- Esta mas relacionado con algún otro proceso benigno como quistes, ectasia ductal o fibroadenomas.
- Puede estar relacionado con problemas extramamarios como la costocondritis.

Tratamiento

Lo primero es tranquilizar a la paciente en el sentido de que estos síntomas por lo general no están asociados a neoplasia maligna. Dependiendo de la edad se solicita ultrasonido mamario o mastografía. En la mastalgia cíclica y sin altera-

Figura 34- 2. Fibroadenoma juvenil.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

ciones en la exploración sobre todo en mujeres jóvenes, no es necesario realizar ultrasonido.

En el manejo de la mastalgia es conveniente pedirle a la paciente que apunte el tiempo y las características del dolor, realizando un diagrama de al menos 2 meses para poder determinar mejor si se trata de mastalgia cíclica o no cíclica. Se les debe recomendar el uso de sostén adecuado, este debe de ser firme y por ejemplo el sostén deportivo ayuda a disminuir la molestia, al usarlo por la noche. No hay evidencia actual de que los cambios en la dieta como evitar alimentos como oleaginosas, café, chocolate y el prescribir vitaminas como la B y la E mejoren la mastalgia u otros procesos benignos. Sin embargo algunas pacientes sienten mejoría con esto que pudiera ser más efecto placebo.

Hay evidencia por algunos estudios randomizados que el aceite de primavera nocturna, reduce la mastalgia, una flor que es rica en un aceite que contiene un acido graso esencial, el acido gamolemico a dosis de 1g 2 a 3 veces al día, por 2- 3 meses. El uso de analgésicos simples como el paracetamol, ibuprofeno o AINES tópicos mejoran el dolor en la mastalgia cíclica. Los diuréticos y los progestágenos tópicos no han mostrado eficacia.

En algunas mujeres el dolor disminuye o desaparece con el uso de anticonceptivos orales, aunque en otras al contrario con su uso aumenta el dolor, esto al parecer está en relación con la dosis de estrógeno.

Para las pacientes en que el dolor no mejora con estas medidas, está indicado el uso de bromocriptina, danazol o tamoxifeno, que sin embargo por los efectos secundarios de estos medicamentos, las pacientes deben estar en vigilancia por el especialista en mama, el ginecólogo o endocrinólogo.

Se recomienda iniciar con danazol 100 a 200mg diarios después reducir a 100mg diarios, si hay respuesta el tratamiento debe ser por 6 meses, si no hay respuesta ensayar con bromocriptina a dosis inicial de 1.25mg por la noche por 3 días después 1.25mg c 12hrs e ir incrementando la dosis hasta obtener mejoría o llegar a 2.5mg cada 12hrs. Si no hay respuesta se debe cambiar a tamoxifeno. Algunas medidas alternas son terapias de relajación y acupuntura.

TUMORACIONES BENIGNAS

Nodularidad Localizada

La nodularidad localizada es un hallazgo común sobre todo en pacientes jóvenes. Esta es generalmente localizada en los cuadrantes superoexternos. La nodularidad es usualmente un cambio fisiológico.

La nodularidad en mujeres menores de 30 años que es simétrica y cíclica, debe ser manejada con vigilancia y revaloración en 3 meses. Solo si hay algún cambio significativo se procederá a realizar los exámenes complementarios.

La nodularidad o engrosamientos asimétricos deben ser evaluados junto con mastografía y ultrasonido mamario sobre todo en las mujeres mayores de 30 años y dependiendo de los hallazgos se valora el referir a la paciente con el especialista; pero aún ante hallazgos normales por imagen, ante la presencia de nodularidad asimétrica está indicada la biopsia por aguja fina o trucut.

Fibroadenoma

El fibroadenoma es un cambio focal del tejido mamario que ocurre debido al sobre crecimiento del estroma y epitelio mamario. Los fibroadenomas representan el 12% de todas las tumoraciones mamarias. Tienen su pico de incidencia entre los 21 y 25 años y menos del 5% de los casos se presentan en mujeres mayores de 50 años. La causa es desconocida pero otra vez se piensa que las hormonas juegan un papel importante. Pueden ser de milímetros que no sean palpables; los palpables se caracterizan por ser redondos u ovales, móviles y de consistencia firme y ahulada; se puede presentar dolor y aumento en la sensibilidad sobre todo premenstrualmente.

Los fibroadenomas pueden variar en los estudios por imagen. Muchas veces no son visibles

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

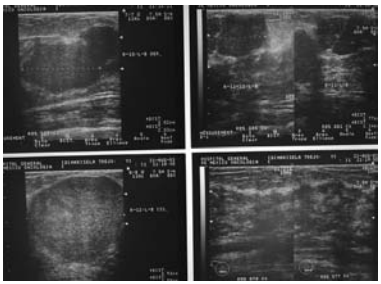


Figura 34-3. USG mamario. Fibrodenoma.

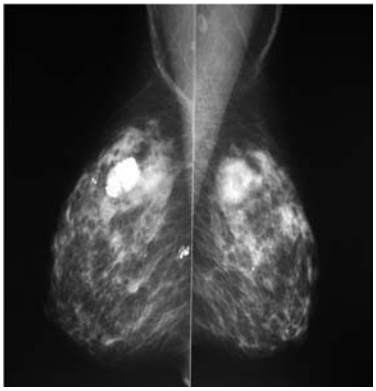


Figura 34- 4. Calcificaciones en palomita de maíz

en la mastografía al tener la misma densidad que el tejido mamario adyacente. Cuando se observan en la mastografía estos son bien delimitados, lobulados y contener calcificaciones (la clásica imagen en palomita de maíz). Por ultrasonido aparecen como una lesión bien circunscrita, homogénea, hipoecoica, lobulada, más ancha que alta y en ocasiones se observan las calcificaciones(Fig. 34-3, Fig. 34-4).

El diagnostico diferencial se hace con el tumor phyllodes, que muchas veces puede ser indistinguible del fibroadenoma hasta que se realiza examen histopatológico. Algunos tipos de cáncer de mama particularmente el de tipo medular pueden imitar un fibroadenoma. Si los fibroadenomas son muy pequeños pueden ser difíciles de diferenciar de quistes o papilomas.

El manejo de los fibroadenomas puede ser quirúrgico o mantenerse en vigilancia. Los fibroadenomas mayores de 3cm deben de ser extirpados. Los fibroadenomas no palpables, que por imagen no hay duda de sus características benignas, con o sin biopsia, pueden mantenerse en vigilancia, con ultrasonido cada 6 o 12 meses. Un fibroadenoma de reciente aparición en mujeres mayores de 40 años debe extirparse. Los fibroadenomas en mujeres jóvenes de 1-2cm pueden extirparse o mantenerse en vigilancia, siempre que se halla descartado malignidad por biopsia.

Quistes mamarios

El quiste mamario se trata de colección de fluido en alguna parte de la mama. Son muy comunes y pueden ocurrir a cualquier edad, pero principalmente entre los 30 y 50 años de edad.

El fluido mamario es constantemente producido y reabsorbido en los conductos galactóforos y los acinos lobulares. Cuando un conducto se bloquea se empieza a acumular liquido, causando los quistes. Pueden ser únicos o múltiples, y también tienen una base hormonal ya que pueden fluctuar durante el ciclo menstrual, tienden a desaparecer durante la menopausia, aunque pueden persistir o ocurrir de novo en la posmenopausia en mujeres con terapia hormonal de remplazo.

La mayoría de los quistes no son palpables y son asintomáticos; casi siempre se encuentran como hallazgo en un ultrasonido de rutina. Los quistes palpables, pueden producir una tumoración o abultamiento, son suaves, móviles y producen aumento en la sensibilidad. Aunque los quistes a tensión pueden ser firmes o duros y producen dolor. Pequeños quistes agrupados se palpan como un área de nodularidad.

En la mastografía los quistes pueden no observarse aunque cuando son distinguibles se observan como una lesión redonda con densidades diferentes. El ultrasonido es la mejor herramienta para distinguir quistes de lesiones solidas. Por ultrasonido los quistes aparecen como lesiones re-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

dondas u ovaladas, anecoicas y bien definidas. A veces pueden presentar ecos internos o engrosamiento de la pared, son los llamados quistes atípicos o complejos que puede dificultar diferenciar entre lesión solida o quística.

En cuanto su manejo los quistes que son asintomáticos, que por lo general son pequeños no requieren ningún tratamiento ni vigilancia constante. Los quistes sintomáticos que causan abultamientos o dolor, por lo general basta con aspirarlos y no se requiere estudio ulterior del liquido. Los quistes complejos, como es difícil distinguir de lesión solida o quística es conveniente aspirarlos guiados por ultrasonido y mandar el material obtenido para evaluación citológica. La cirugía en los quistes solo está indicada en caso de recurrencia repetida después de varias aspiraciones, en caso de lesión solida intraquística o que persista lesión solida o atípica después de una aspiración o si el citológico es sospechoso.

Algunos estudios han sugerido que las pacientes con quistes palpables tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer sin embargo la magnitud del riesgo no es significativa; más bien, es difícil detectar una lesión sospechosa en pacientes con múltiples quistes.

CAMBIOS FIBROQUÍSTICOS

También llamada enfermedad fibroquística, término que ya no se debe de usar porque con el término se engloba desde la nodularidad fisiológica, los quistes, los fibroadenomas o hasta las cicatrices radiales, además los cambios fibroquístico son hallazgos al microscopio, por lo que tampoco es adecuado su uso en la clínica.

La esclerosis o fibrosis excesiva son cambios benignos en la involución estromal y que incluye a la adenosis esclerosante, la cicatriz radial y las lesiones esclerosantes complejas.

Por ejemplo una cicatriz radial al verla al microscopio se observa un centro fibrótico muy denso con deposito de tejido elástico, con proliferación de conductos lejos del centro de la lesión, siendo esta la razón de la imagen estelar que se produce

Fig.34-5. Exéresis de adenosis esclerosante y lipoma.

al ser vista en la mastografía simulando una lesión maligna. En la adenosis esclerosante pueden aparecer abundantes calcificaciones dando una imagen mastográfica en ocasiones muy sospechosa de malignidad y el estudio histopatológico es le que nos dará el diagnostico. Por todo esto debemos de hablar de términos específicos y abandonar el término de cambios fibroquístico o enfermedad fibroquística (Fig. 34- 5).

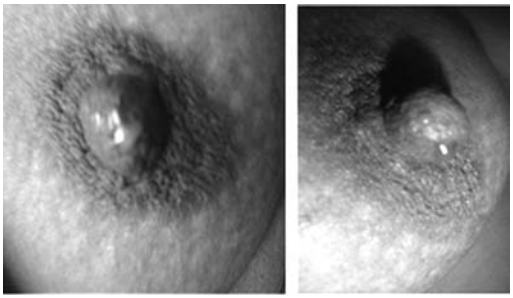


Figura 34-6. Ectasia ductal.

Figura 34-7. Secreción sanguinolenta por papiloma intraductal.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

SECRECIONES DEL PEZÓN

Las secreciones o descargas del pezón pueden ser espontaneas o las que solo aparecen al comprimir el pezón. Puede ser unilateral o bilateral, es importante determinar las características de la secreción, si es lechosa, verde (Fig. 34-6), café, amarilla, completamente clara o sanguinolenta, si sale a través de un solo conducto o varios (Fig, 34-7).

En el 50 a 70% de las mujeres se puede obtener una secreción por el pezón al dar masaje y presionar el pezón. Esta secreción es fisiológica y puede ser de color amarillo, verde o lechosa, que no implica ninguna alteración y esto puede ocurrir al realizarse una mastografía, ultrasonido o exploración de rutina.

La descarga lechosa puede permanecer espontanea por algún tiempo después de la lactación. En una galactorrea espontanea persistente amerita investigar hiperprolactinemia, no así en la secreción lechosa que se produce solo al comprimir el pezón.

La secreción anormal espontanea, que se produce a través de un solo conducto que es clara o sanguinolenta, amerita realizar mastografía con magnificación retroareolar y ultrasonido. El estudio citológico de la secreción puede ser limitado, pero en especial en estas pacientes debe ser enviado. En el cáncer de mama no es muy común que se presenten descargas por el pezón como única causa esto sucede alrededor del 2 a 3%, generalmente además encontramos tumoración o inversión reciente del pezón.

Otras causas más comunes de secreción espontanea incluyen la ectasia ductal donde los conductos subareolares principales se acortan y dilatan durante la involución y hacia los 70 años 40% de las mujeres tiene dilatación ductal importante, que puede producir inversión o retracción del pezón. La resección de conductos está indicada si la secreción es muy molesta.

El papiloma intraductal típicamente causa secreción sanguinolenta, aunque puede ser clara. Son lesiones papilares con un centro vascular ramificado. Se considera una neoplasia benigna. Pueden ocasionar además de la secreción una tumoración que por lo general es periareolar. El tratamiento consiste en resección del conducto y el papiloma.

Otra causa menos común de secreción es el eccema o al dermatitis del pezón, sobre todo si hay infección. En los eczemas de la areola-pezón siempre hay que descartar enfermedad de Paget, que es una forma de presentación del cáncer de mama.

INFECCIÓN MAMARIA

La mastitis o infección mamaria se divide en la que se produce en la lactancia y fuera de esta, porque la más común es por supuesto durante la lactancia, ocasionada por una inadecuada técnica de lactancia y estasis láctea; presentándose proliferación bacteriana por S. Aureus. Por lo que el tratamiento convencional es con dicloxacilina o eritromicina en caso de alergia a la penicilina. Se debe instalar rápido el antibiótico para evitar la formación de abscesos, si se han formado se deben aspirar o drenar quirúrgicamente. Si persiste lesión después del tratamiento o no mejora siempre hay que descartar un cáncer de mama.

La mastitis fuera de la lactancia generalmente se presenta como una infección periareolar en mujeres jóvenes con una media alrededor de los 32 años. El tabaquismo es el factor que más se ha asociado a esta infección.

Inicialmente se presenta como una inflamación

Figura 34-8. Aspirado de absceso mamario

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Figura 34-9. Mastitis Crónica

periareolar, con o sin tumor asociado o presentar absceso. A diferencia de la mastitis en la lactancia se debe iniciar antibiótico contra aerobios y anaerobios, como amoxicilina con clavulanato o eritromicina más metronidazol. El absceso se debe aspirar o drenar, debe de haber mejoría rápida después del tratamiento si esto no acurre hay que descartar malignidad (Fig. 34-8). Generalmente estas infecciones tienden a recurrir o se desarrolla fistula generalmente entre el conducto previamente afectado y la piel periareolar. Se debe realizar fistulectomía y resección del conducto con uso nuevamente de antibióticos. Este tratamiento debe ser realizado preferentemente por el especialista en mama (Fig. 34-9).

Los abscesos periféricos, que son mucho menos frecuentes que los periareolares, están asociados a diabetes mellitus, artritis reumatoide, uso de esteroides o traumatismos. El tratamiento solo consiste en uso de antibióticos y drenaje.

La mastitis lobular granulomatosa es una afección que se presenta en mujeres jóvenes, que ya han tenido hijos y desarrollan grandes áreas de infección con abscesos periféricos y muy frecuentemente recidivan aun después de cirugía, por lo que se deben evitar las grandes incisiones y cirugía extensa.

Otras infecciones más raras son la hidradenitis supurativa en el pliegue submamario. La tuberculosis donde se pueden presentar cavidades mamarias o axilares y la biopsia abierta es necesaria para establecer el diagnostico. La sífilis, las infecciones micóticas, virales o parasitarias son muy raras.

GINECOMASTIA

La ginecomastia en la proliferación benigna del tejido glandular de la mama masculina. Es común el envió de estos pacientes al especialista en mama.

La causa más común es la fisiológica, 30 a 60% de los adolescentes desarrollan ginecomastia transitoria de los 10 a los 17 años, resolviéndose espontáneamente. En los ancianos se puede presentar ginecomastia conforme avanza la edad a los 80 años el 60% puede cursar con ginecomastia.

Las enfermedades que se asocian con ginecomastia son la cirrosis hepática, desnutrición, hipogonadismo primario o secundario, tumores testiculares, hipertiroidismo, abuso de drogas como anfetaminas, mariguana, heroína y alcohol, puede ser idiopática en 25% de los casos.

Si no hay molestias no requiere tratamiento a menos que por estética o que presenten dolor, se requiere de cirugía. Aunque es raro el cáncer de mama en el varón siempre se debe descartar. Se puede realizar tanto mastografía como ultrasonido. La presencia de un nódulo duro periférico duro siempre es sospechoso y debe tomarse biopsia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brennan M, Houssami N, French J. Management of benign breast conditions. Breast Lumps and lesions. Aust Fam Phys 2005; 34: 253-55.
2. Sandhya Pruthi, Lorraine A Fitzpatrick. Evaluation and Management of Breast Pain. Rochester: Mayo Clinic Proceedings; 2004.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

3. Brennan M, Houssami N, French J. Management of benign breast conditions. Painful breast. Aust Fam Phys 2005; 34: 143-45.
4. Brennan M, Houssami N, French J. Management of benign breast conditions. Other breast problems. Aust Fam Phys 2005;34:353-55.
5. Miltenburg D., Speights DO. Benign Breast Disease. Obstet Gynecol Clin N Am 2008;35:285-300.
6. Dupont W. Rogers L. Risk factors for breast cancer in women with proliferative disease. N Engl J Med 1985; 312:146-51.
7. Leis H. Management of nipple discharge.World J Surg 1989;13:736-42
8. Haagensen CD. Disease of the breast.3 rd ed. USA: W P. Saunders; 1986
9. Dixon M. ABC de las enfermedades del seno. BMJ books 2004; 10-25.
10. Santen R, Mansel R.Benign Breast Disorders. New England J Med 2005; 353:275-83
11. Courtillot C. et al. Benign breast disease. J Mammary Gland Biol Neoplasia 2005;10:325-35.
12. Arca M.,Caniano D. Breast disorders in the adolescent patient. Adolescent Medicine Clinicis 2004; 15: 473-84.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

35 IMAGENOLOGÍA MAMARIA

Nadia Ruth Cruz Cruz

INTRODUCIÓN

Los diferentes métodos de imagen para estudiar la mama han alcanzado un gran avance, identifican los diversos padecimientos que se presentan en este órgano, complementan la información clínica y son un apoyo para el diagnóstico y estadificación de las neoplasias.

Antes de practicar los estudios de imagen solicitados por el clínico, es indispensable que el médico radiólogo efectúe el interrogatorio y la exploración física relacionada con la sospecha diagnostica. La selección del método de imagen más conveniente para el estudio del padecimiento mamario exige el conocimiento de los alcances y limitaciones de cada uno de ellos, su combinación y la forma en que se complementan para aumentar la posibilidad de llegar a un diagnóstico certero e indicar la terapéutica más adecuada.

MASTOGRAFÍA

La mastografía es el estudio radiográfico de las glándulas mamarias que permite visualizar la totalidad de las mismas y que incluye sus detalles estructurales. Es el método de elección para la detección temprana del cáncer mamario ya que, antes de que aparezcan manifestaciones clínicas, logra demostrar la presencia de signos radiológicos sugestivos de enfermedad.

Los estudios mastográficos se dividen en dos grupos de acuerdo con el propósito al que se dirigen: tamizaje o diagnóstico.

El tamizaje (mammary screening) se efectúa en mujeres asintomáticas mayores de 40 años de edad e incluye proyecciones de rutina craneocaudal y mediolateral oblicua de ambos lados. Se utiliza únicamente con propósitos de detección, son una sensibilidad del 85-90% y una especificidad del 89%; sus fallas diagnosticas ocurren en 10-15% de las veces. La mastografía de tamizaje permite diagnosticar cánceres no palpables y lesiones *in situ* que antes no se detectaban y en la actualidad corresponden al 15-20% de todos los cánceres mamarios.

La mastografía diagnostica se indica en pacientes con síntomas o signos de patología mamaria o en aquellas con reporte de mastografía de tamizaje anormal por la presencia de nódulos, asimetrías, áreas de distorsión o microcalcificaciones. También debe practicarse con fines de estadificación y planeación del tratamiento en presencia de cáncer mamario, así como en pacientes que se someterán a terapia hormonal sustitutiva, preoperatorio en pacientes mayores de 40 años de edad en que se efectuarán procedimientos de cirugía plástica mamaria de aumento, pexia o reducción.

La mastografía diagnostica consta de las proyecciones de rutina mencionadas en el tamizaje y

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

puede incluir proyecciones adicionales como la lateral, axilar, conos de compresión y magnificación en áreas críticas. (Fig. 35-1 al 31-6).

Figura 35-1. Mastografía. Masa Irregular, de márgenes microlobulados, de alta densidad. Carcinoma Lobulillar. BIRADS IV.

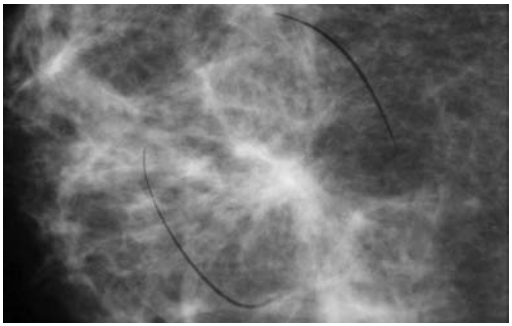


Figura 35-2. Distorsión de la arquitectura con alta densidad, no hay masa visible solo espículas radiadas a partir de un punto. Cáncer Lobulillar, BIRADS V.

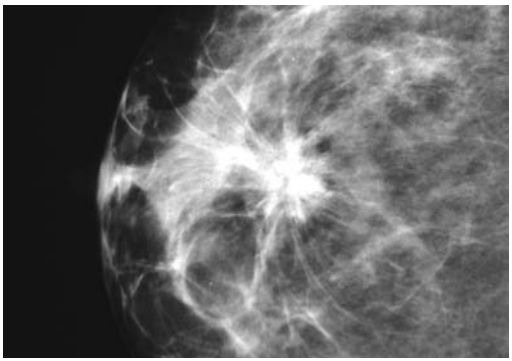


Figura 35-3. Masa irregular, con márgenes espiculados, de elevada densidad y calcificaciones pleomórficas en su interior. Carcinoma Ductal, BIRADSV.

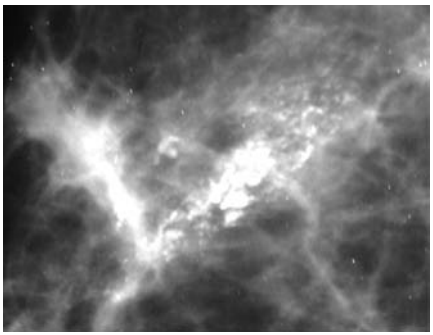


Figura 35-4. Trayecto de calcificaciones en rama. Carcinoma Ductal, BIRADS V.

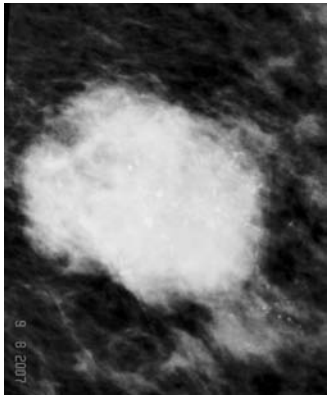


Figura 35-5. Masa Irregular, de márgenes microlobulados, de alta densidad, con calcificaciones pleomórficas en su interior. Carcinoma Ductal, BIRADS V.

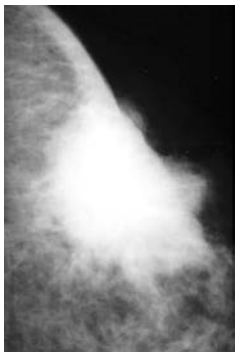


Figura 35-6. Masa Irregular con márgenes espiculados, de alta densidad, condiciona engrosamiento y retracción cutáneos. Carcinoma Ductal Infiltrante. BIRADS V

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Para la interpretación de los estudios debe utilizarse el BIRADS, que incluye una conclusión con alguna de las opciones siguientes:

0 Estudio incompleto
I Estudio normal
II Hallazgos benignos
III Hallazgos probablemente benignos, que sugieren seguimiento radiográfico de la mama problema cada seis meses, durante dos años, o biopsia.
IV Hallazgos probablemente malignos
V Hallazgos malignos
VI Hallazgos de malignidad confirmado histológicamente

MASTOGRAFÍA DIGITAL

Los avances tecnológicos han permitido la creación de un equipo de gran complejidad que permite captar y reproducir imágenes en dos o más posiciones (tomosìntesis), y permite manipular tonos, matices y contrastes; con ello se ahorra tiempo y costos ya que emplea menos cantidad de película y consecutivo procesado. Además permite almacenar las imágenes y reproducir un número limitado de copias.

Tiene la posibilidad de adicionarle un sistema computarizado para la detección de calcificaciones, masas o áreas de distorsión. Su empleo para la localización y/o biopsias en el sistema estereotáctico acorta el tiempo para la realización de estos procedimientos.

ULTRASONIDO

Las aplicaciones del ultrasonido en la mama, se considera el complemento ideal de la mastografía diagnostica, se utiliza el modo B con transductores lineales de alta frecuencia (7.5-13 mHz).

La capacidad del ultrasonido para diferenciar una masa sólida de una líquida alcanza una certeza de 96-100%. Entre sus indicaciones actuales están la identificación y caracterización de anormalidades palpables, la evaluación adicional de hallazgos mastográficos, sobre todo, en mama densa y es ideal en las pacientes con prótesis mamarias para descartar ruptura intracapsular. También durante el embarazo, lactancia y en caso de mastitis.

Es el estudio inicial o basal de elección en la mujer menor de 30 años. Otro papel relevante del ultrasonido es su uso para guiar procedimientos intervencionistas. Debido a su bajo costo y mayor comodidad para la paciente, es el método más utilizado. Sin embargo, no tiene aplicación ni debe realizarse como método de tamizaje para la detección temprana de cáncer mamario.

En la mama grasa su discriminación es limitada Su capacidad para diferenciar tumores sólidos benignos de los malignos es ocasiones es difícil, cuando no existen signos característicos, aun con el uso de las modalidades Doppler y Power Doppler que permiten evaluar la neovascularidad.

La técnica de imagen con harmónicas puede también ser de ayuda en la caracterización de un tumor al eliminar artificios, el sistema de visión extendida permite mejor ubicación de una lesión, así como la medición completa del tumor (Figura 35-7).

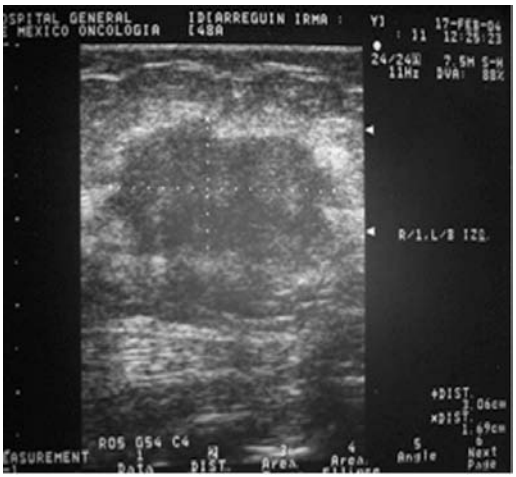


Figura 35-7.ULTRSONIDO. Lesión ovoide, de bordes espiculados, sólida, hipoecoica

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

Su uso en el diagnóstico de la patología mamaria es limitado debido a que utiliza dosis de radiación ionizante y requiere la inyección de material de contraste yodado.

Muestra poca utilidad en la diferenciación entre lesiones benignas y malignas ya que ambas pueden reforzar de manera similar, además de su alto costo y que no puede visualizar lesiones menores de un centímetro ni las microcalcificaciones. En la estadificación del cáncer mamario permite valorar la región axilar, la cadena ganglionar mamaria interna y la pared anterior del tórax.

RESONANCIA MAGNÉTICA

Este método es un claro ejemplo del avance tecnológico en la imagen, ya que utiliza el principio del magnetismo, por lo que se contraindica en pacientes con marcapaso, su alta resolución espacial permite la obtención de múltiples imágenes de alta calidad en diferentes planos, sin movilizar al paciente (capacidad tomográfica), pero requiere un tiempo excesivo de exploración y es muy costosa, por lo que su propiedad para diferenciar una lesión quística de una sólida no justifica su uso (Fig. 35-8).

Nuevos reportes sugieren que la resonancia magnética con medio de contraste es más sensible que la mastografía para detectar el cáncer mamario (98.4%) debido al alto contraste del tejido blando y al reforzamiento secundario a la inyección intravenosa de sustancias paramagnéticas como el gadolinio, ya que los cánceres mamarios muestran importante neovascualridad cuando son más de 1 cm de diámetro.

Las técnicas de alta resolución incluyen adquisiciones rápidas y tardías a la aplicación del bolo endovenoso, aunado a la técnica de supresión grasa debido a que algunas lesiones pueden ser isointensas con dicho tejido.

Se recomienda recurrir a este método de imagen para la estadificación y la planeación del tratamiento, ya que es útil para demostrar lesiones multifocales y multicéntricas ocultas en la mastografía y en el ultrasonido en el momento de diagnosticar una lesión unifocal.

Tiene utilidad también en el estudio del tejido mamario denso, como es el caso de la mujer joven, durante la lactancia o en el embarazo ya que no utiliza radiación ionizante,

En los cambios secundarios a cirugía conservadora y radioterapia es eficaz para demostrar recidiva tumoral debido a la alta densidad de los tejidos en el estudio mastográfico y al pobre reforzamiento del tejido fibroso; también para valorar la respuesta a la quimioterapia, así como en pacientes con ganglios axilares positivos y tumor primario no identificado, que se reporta con una frecuencia de 0.4%.

Es el mejor método para valorar la integridad de los implantes mamarios, básicamente en los casos de sospecha de ruptura intracapsular superando a la mastografía y ultrasonido.

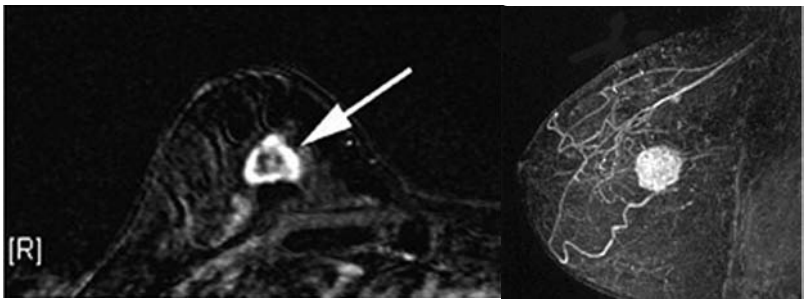


Figura 35-8 a,b. RM. Lesiones maligna de bordes irregulares con importante reforzamiento

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

BIBLIOGRAFÍA

1. Fletcher SW: Report of the International Workshop on Screening for Breast Cancer. J Natl Cancer Inst 1993;85:1644-56
2. Tabar L. What is the optimum interval between screening examination? An analysis based on the latest results of the Swedish two breast cancer screening trial. Br J Cancer 1987;55-57
3. Lara MC. Integración del examen clínico con mastografía y sonografía. En: Venta LA (ed): Mamografía: intervención e imagen. Philadelphia, 2000:291-314
4. Egan RL. Experience with mammography in a tumor institution. Radiology 1960; 75: 894-900

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

36 CÁNCER DE MAMA

Hernando Miranda Hernández

EPIDEMIOLOGÍA

El Cáncer de mama es una enfermedad muy común, que afecta aproximadamente del 7 al 12% de la población femenina en alguna etapa de su vida.

En México es ya la primera neoplasia de la mujer y se está presentando aún a menor edad en relación a otros países. En la unidad de tumores mamarios del servicio de oncología del Hospital General de México se atienden aproximadamente entre 7 a 8 mil pacientes cada año y de ellas 500 a 600 son diagnosticadas con Cáncer Mamario.[1]

El 70% de estas neoplasias, requieren de tratamiento con quimioterapia y cerca del 60% además radioterapia.

Tabla 35- 1. Neoplasias mamarias, estudiadas en el periodo enero-diciembre 2006

GRUPO	O	I	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV	NC	TOTAL
0-14										**0**
15-19										**0**
20-24			1							**1**
25-29			2		2	1		1	5	**11**
30-34		1	3	7	8	8		2	5	**34**
35-39		4	5	14	9	14	1		9	**56**
40-44	2	6	13	8	17	17	4	3	14	**84**
45-49	3	6	13	17	14	23	2	4	15	**97**
50-54	1	7	9	16	7	21	3	4	15	**83**
55-59	3	6	7	12	6	14	3	3	14	**68**
60-64			1	9	5	7		5	8	**35**
65-69		5	4	5	2	11	2	2	8	**39**
70-74			1	4	3	10	1		5	**24**
75 Y MAS		3	6	5	2	8	2	2	8	**36**
TOTAL	**9**	**38**	**65**	**97**	**75**	**134**	**18**	**26**	**106**	**568**
Porcentaje	**2%**	**7%**	**11%**	**17%**	**13%**	**24%**	**3%**	**5%**	**19%**	**100%**

Unidad de tumores mamarios, servicio de Oncología. Responsable del servicio Dr. Hernando Miranda Hernández
*NC No Clasificado.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Como se muestra en la tabla anterior cerca del 70% son portadoras de la enfermedad locorregionalmente avanzada, algo que no hemos podido revertir a pesar de las diferentes campañas para detectar más temprano esta Neoplasia. Si buscáramos una causa lo atribuiríamos al poco nivel cultural de la población en general e inclusive del mismo Médico, en relación a esta enfermedad.

En la casuística de la Unidad de Tumores Mamarios también se puede observar que las etapas 0 y 1 solo representa menos del 10%, estadios en los que quisiéramos diagnosticar por lo menos el 70% de todas las pacientes y con ello, lograr obtener una alta tasa de sobrevida y abatimiento del costo que representa el tratar esta neoplasia en etapas avanzadas.[1]

FACTORES DE RIESGO

Entre los múltiples factores de riesgo que se han descrito para el Cáncer Mamario, el ser mujer representa por si solo un riesgo, ya que por cada 100 mujeres solo 1 hombre padece esta enfermedad. La edad es otro factor importante para esta enfermedad, a mayor edad mayor riesgo de padecerla. Y siempre debemos pensar que cualquier tumoración de cualquier tamaño en la glándula mamaria de una mujer mayor de 60 años es "UN CÁNCER".[2]

Sin embargo como se muestra en la Tabla 35-1 en nuestro medio a cualquier edad se puede presentar una neoplasia.[1] Otros factores de riesgo son el Carcinoma Mamario previo, es decir toda mujer que haya presentado una neoplasia en una mama tiene un riesgo acumulado del 25% de presentar en la mama restante una neoplasia más fácilmente y esto es mucho más importante si hay antecedentes familiares como: Hermana con cáncer mamario, Madre y Hermana o dos Hermanas con cáncer mamario.[2,6,8]

Se han mencionado otros riesgos que deben tenerse en cuenta en la consulta de toda mujer como: Haber tenido el primer embarazo a termino después de los 35 años, Haber tenido la menarca antes de los 14 años o la menopausia después de los 55 años.[3] Enfermedades benignas de la mama como: la hiperplasia atípica en una biopsia y más si existe historia familiar de la enfermedad.

Algunos factores endocrinos deben tomarse en cuenta tales como: el uso de terapia hormonal por más de 10 años en la post-menopausia así como el uso de anticonceptivos orales por más de 10 años.[3-6]

Se dice que la dieta rica en proteínas animales influye en la presentación de esta enfermedad sin embargo en la población estudiada en la unidad de Oncología clase media en un estudio efectuado por nosotros[5] encontramos que los factores más importantes fueron el familiar y la obesidad, las probabilidades de desarrollar un cáncer de mama en una mujer de 60 años en 20 y 30 años es de 7.1% y 9.1% en relación con otras edades.[2-3]

DIAGNÓSTICO

Para diagnosticar el Cáncer mamario es necesario, primero pensar en él y saber que cualquier mujer puede ser portadora de la enfermedad y si no lo buscamos no podremos diagnosticarlo. Las características físicas de una neoplasia son fundamentalmente en etapas tempranas la palpación de una masa dura y prácticamente asintomática, que por lo general en las primeras fases no se acompaña de ningún otro signo local y solo es percibido por la mujer cuando alcanza un volumen por lo general mayor de 2 cm y esto en ocasiones no ocurre si las glándulas mamarias son voluminosas.[2] Algunos clínicos son capaces de detectar estos tumores cuando apenas llegan a medir 1 cm y generalmente es la experiencia del Médico lo que lo determina.

Cuando la enfermedad progresa pueden existir otros signos que pueden ser visibles más fácilmente para la paciente y mucho más para el Médico como son: la retracción espontánea o provocada de la piel que cubre dicha tumoración así como la retracción del pezón o cambios propios del mismo (reacciones eccematosas) que simulan una enfermedad dermatológica. A medida que la enfermedad progresa se pueden asociar

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

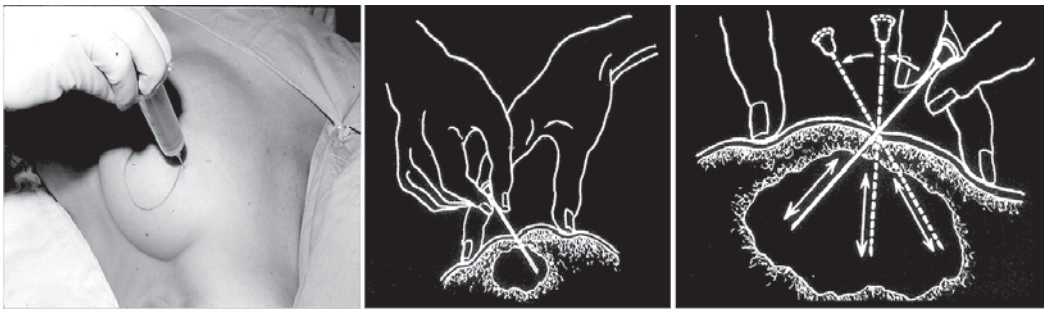


Figura. 36-1. Biopsia por Aspiración con Aguja Fina (BAAF).

otros signos que son inequívocos de la enfermedad tales como los cambios en la piel que simula un aspecto de naranja (piel de naranja)[2] así como la presencia de tumoraciones en la región axilar (ganglios axilares). En ocasiones, no muy frecuentes, pequeños tumores aún no palpable se pueden manifestar inicialmente con la presencia de ganglios axilares estos son: duros, pueden ser móviles o estar unidos entre sí. La enfermedad avanzada puede llegar a ulcerar la piel. Otros síntomas que se deben tener en cuenta como la secreción por el pezón sobre todo hemática y los cambios a nivel del mismo y la areola de larga evolución que lo destruye y que simulan un eccema inespecífico.[2-6]

Es el examen físico el método más importante para el diagnóstico del cáncer mamario y el acierto dependerá de la experiencia del Médico, los errores más comunes ocurren en glándulas mamarias voluminosas y por supuesto con tumores menores de 1 cm. Sin embargo es deber del Médico que ante la duda y en toda mujer mayor de 40 años debe evaluar integralmente a la mujer y para ello debe contar con mastografía y ultrasonido de estos órganos ya que la mastografía tiene aproximadamente un 80% de precisión en el diagnostico mamario, aún en tumores menores de 0.5 cm y mucho más cuando son interpretadas por radiólogos especializados en esta área. Pero el diagnóstico definitivo de un cáncer de la mama siempre es histopatológico y se debe efectuar con una biopsia que puede ser: aspiración con aguja fina No. 22 o 23 (BAAF) (Fig. 36-1) Esta biopsia cuando es interpretada por cito-patólogos con experiencia y tomada adecuadamente por el Médico tiene un alto porcentaje de efectividad pero pueden ocurrir falsos positivos y falsos negativos por lo que en general no debe ser tomada como definitiva para efectuar cualquier tratamiento.[2]

Biopsia por TRUCUT la cual utiliza una aguja con la que se obtiene un fragmento de tejido para estudio histopatológico es la biopsia más utilizada en la unidad de tumores mamarios en el servicio de oncología (Fig. 36-2). Cuando el fragmento del tumor está bien constituido los errores diagnósticos prácticamente son nulos. Con ello también se pueden obtener estudios inmunohistoquímicos (receptores hormonales para estrógenos y progesterona así como CERB-2 que predicen el pronóstico de la enfermedad.[2-7]

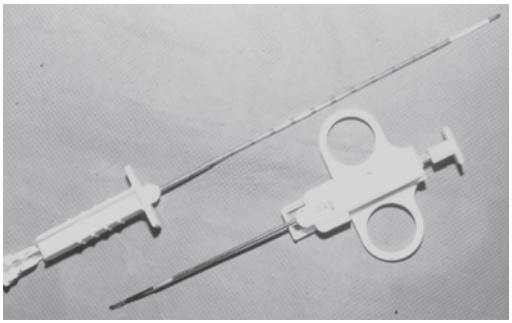


Figura 36-2. Aguja TRUCT.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Biopsia escisional o incisional: Es la exéresis de todo el tumor cuando estos son pequeños o menores de 2 cm y preferentemente el estudio histopatológico debe ser diferido o también se utiliza para cortes por congelación y efectuar el tratamiento inmediato (Fig. 36-3 a,b).

La biopsia incisional implica la toma de un fragmento del tumor para estudio diagnóstico histopatológico definitivo.

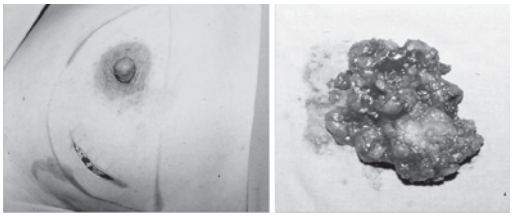


Figura 36-3 A. Biopsia Escisional. B pieza quirúrgica.

Es recomendable como se muestra en el diagrama que las incisiones para la obtención de estas biopsias deban ser lo más centrales posibles para incluirlas en una futura cirugía radical (Fig. 36-4)

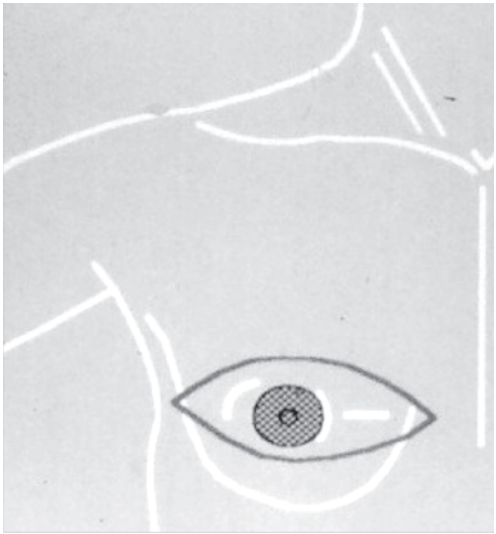


Figura 36-4. Incisiones recomendadas para biopsia de mama.

Por último cuando las lesiones se manifiestan en forma de microcalcificaciones o no palpables es necesario utilizar métodos de marcaje radiológicos lo cual se hace en combinación con los radiólogos previo a la cirugía para la colocación de un arpón metálico que señale el sitio preciso de las mismas y el cirujano puede extraer el fragmento necesario para estudio histopatológico definitivo esto se conoce como biopsia previo marcaje con arpón o esterotaxico (Fig. 36-5).

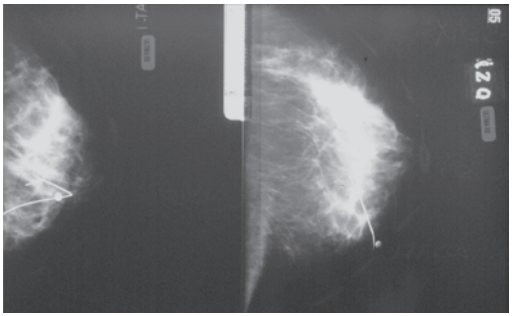


Figura 36-5. Marcaje Radiológico.

Para el tratamiento de las neoplasias es necesario clasificarlas y para ello se utiliza el TNM (Tumor -Nódulo -Metástasis).

ESTADIFICACIÓN

T TUMOR PRIMARIO

Tx: El tumor primario no se puede evaluar.

T0: No hay prueba de tumor primario

Tis: Carcinoma intraductal, Carcinoma lobular *in situ* o Enfermedad de Paget del pezón sin invasión de tejido normal de la mama.

Tis (DCIS) Carcinoma ductal in situ

Tis (LCIS) Carcinoma lobular in situ

Tis (Paget) Enfermedad de Paget del Pezón sin tumor.

T1: Tumor de menos de 2cm en su dimensión mayor.

T1mic Microinvasión de menos de 0.1cm en su mayor dimensión

T1a Tumor >0.1cm, pero menor de 0.5cm en su mayor tamaño

T1b Tumor >0.5cm, pero menor de 1.0cm

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

en su mayor dimensión

T1c Tumor >1.0, pero menor de 2.0cm en su mayor dimensión

T2: Tumor mayor de 2.0cm, pero menor de 5cm en dimensión mayor.

T3: Tumor mayor de 5.0cm, en su dimensión mayor.

T4: Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a pared costal o la piel.

T4a Extensión a pared costal sin incluir músculo pectoral

T4b Edema (incluida piel de naranja) o ulceración de la piel de la mama, o nódulos satélites confinados a la misma región mamaria.

T4c Ambos: T4a y T4b

T4d Carcinoma inflamatorio

N GANGLIOS LINFÁTICOS

Nx No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales

N0 No hay metástasis a ganglio linfático regional

N1 Metástasis a ganglio(s) linfático (s) axilar(es) ipsilaterales móvil(es)

N2 Metástasis a ganglio(s) linfático(s) axilar(es) fijo(s) entre sí o entre tejido, o a ganglios mamarios internos ipsilaterales clínicamente aparentes

N2a Metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales fijos entre sí, entre tejido o a otras estructuras.

N2b Metástasis solamente en ganglios mamarios internos ipsilaterales clínicamente aparentes

N3

N3a Metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) ipsilateral

N3b Metástasis en ganglio(s) linfático(s) mamario(s) interno(s) ipsilateral(es) y ganglios(s) axilar(es)

N3c Metástasis a ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales

M METÁSTASIS A DISTANCIA

Mx No se puede evaluar la presencia de metástasis a distancia

M0 No hay metástasis a distancia

M1 Metástasis a distancia

AGRUPACIÓN POR ESTADIOS DE LA AJCC

Estadio			
0	Tis	N0	M0
I	T1*	N0	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1*	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	
IIIA	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

*Incluye T1mic

Esta clasificación es importante establecerla porque, nos brindará el pronóstico de las neoplasias, nos sirve para estudios comparativos y establecer fundamentalmente los mejores tratamientos.[4]

BIBLIOGRAFÍA

1. Archivo Clínico, Servicio de Oncología del Hospital General de México, OD. México, DF. 2008.
2. Sánchez B, Sánchez F, et al. Tratado de las enfermedades de la glándula Mamaria. México: Edición Manual Moderno; 2003.
3. Bonadonna G. Texbook of Breast Cancer. Mosby; 1997
4. Union Internacionale Contre le Cancer TNM 3ra Edición 1992
5. Miranda H. Hernando, et al. Factores de Riesgo en 1,128 mujeres mexicanas con cáncer mamario. Revista Cirugía Colegio de Cirugía General y Gas-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

troenterología Durango, México. Vol. 4, N°. 3, Julio-Septiembre 1995.
6. Perez Carlos A. Principles and Practice of Radiation Oncology
7. Unidad de Tumores Mamarios, Servicio de Oncología. Manual de Procedimientos 2008, Hospital General de México, OD. México, DF. 2008.
8. Robson O,et al. Management an Inherited Predisposition to Breast Cancer. N Engl J Med 2007: 357: 154-62.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

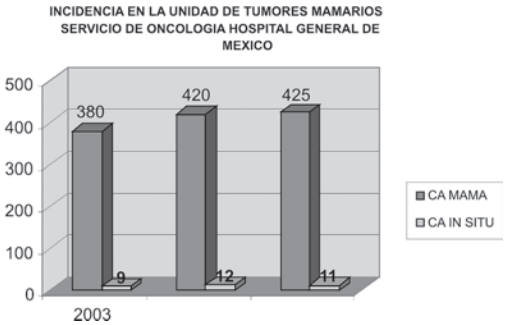
37 CARCINOMA DUCTAL *IN SITU*

Hernando Miranda Hernández

DEFINICIÓN

El carcinoma ductal in situ, es un grupo heterogéneo de lesiones que se manifiestan con diversas características morfológicas, con diferentes velocidades y patrones de crecimiento, así como, distintos rasgos citológicos.

Las mujeres con carcinoma ductal in situ presentan proliferación de células epiteliales dentro del sistema ducto lobular de la mama, sin evidencia de invasión de la membrana basal. Estas lesiones tienen un riesgo alto de evolucionar para desarrollar un carcinoma ductal invasor.[1,2,6,7]



EPIDEMIOLOGÍA

El uso frecuente del estudio por mastografía ha tenido como resultado un aumento creciente en la incidencia de la tasa de detección del carcinoma ductal in situ sobre todo, en los países altamente desarrollados, donde el nivel cultural y social de la mujer hace que sean revisadas y practiquen una mastografía por lo general a partir de los cuarenta años. El aumento de su incidencia se ha observado en mayores de 50 años de edad, y se puede presentar igualmente en mujeres de cualquier raza.[2,7]

La incidencia en la población que asiste a la unidad de tumores mamarios del servicio de oncología, desgraciadamente es muy baja, como se observa en la Tabla 37- 1

Sin embargo la tendencia para el diagnóstico tiende a incrementarse muy lentamente. Esto ocurre aún en la medicina privada.[3]

SÍNTOMAS

Estas lesiones son asintomáticas y es en una mastografía la que reporta comúnmente el hallazgo, caracterizada por microcalcificaciones cuya morfología puede ser variable en forma, tamaño y distribución, pueden estar agrupadas, segmentadas o ramificadas. En ocasiones por las características de las microcalcificaciones (por ejemplo las finas o granulares puede corresponder a un carcinoma in situ, bien diferenciado tipo cribiforme o micropapilar (Fig.37- 1).

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

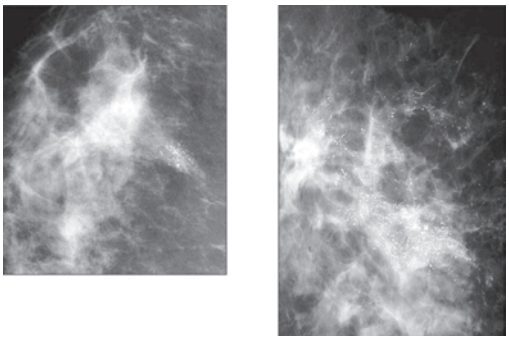


Figura 37-1. Microcalcificaciones.

En otras ocasiones el carcinoma ductal in situ puede estar representado en la mastografía por una distorsión del patrón glandular, caracterizado por un nódulo bien definido y la presencia de conductos prominentes o también densidades asimétricas (Fig. 37-2, Fig. 37-3).

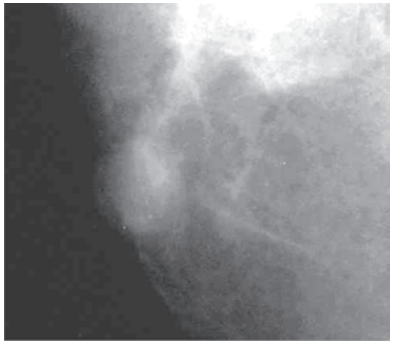


Figura 37-2. Nódulo bien definido.

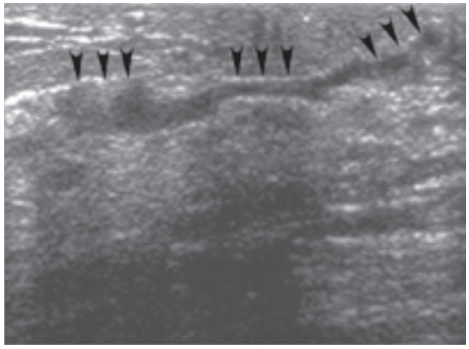


Figura 37-3. Conductos prominentes.

Pero también, y muy frecuentemente es el hallazgo accidental en una biopsia de la glándula mamaria efectuada con otro diagnóstico (Fig. 37-4).

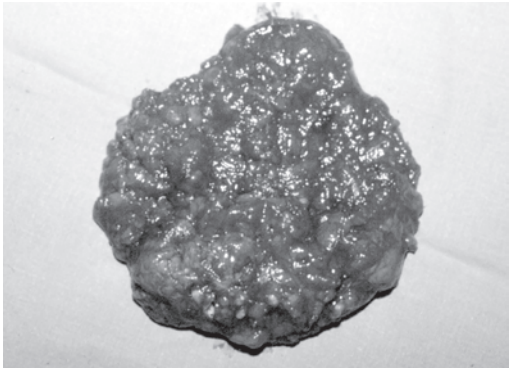


Figura 37-4. Pieza quirúrgica, biopsia de mama.

El carcinoma ductal in situ puede permanecer en condiciones por muchos años como tal y se han reportado su hallazgo en un 16% de autopsias de mujeres.[2,5]

PATOLOGÍA

El carcinoma ductal in situ puede presentarse histopatologicamente con cinco tipos estructurales como son:[7]

1. Papilar
2. Micropapilar
3. Cribiforme
4. Sólido
5. Comedo

Es importante, que en su diagnóstico los patólogos describan estos subtipos, así como el tamaño, los focos de extensión, el grado nuclear y la presencia sobre todo de COMEDO NECROSIS, para que pueda ser integrada correctamente el índice histopronóstico de Van Nuys que es el que seguimos en la Unidad de Tumores Mamarios del Servicio de Oncología. Tabla 37-2.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Indice pronóstico de Van Nuys			
Grado	1	2	3
Tamaño (mm)	< 15	16 a 40	> 41
Márgenes (mm)	> 10	1 a 9	< 1
Clasificación Patológica	Bajo grado sin necrosis	Bajo grado con necrosis	Alto grado con o sin necrosis
Edad (años)	> 61	40 a 60	< 39

Se ha descrito el modelo convencional para el desarrollo de cáncer mamario que se inicia por lo general por una hiperplasia ductal simple y continúa hacia una hiperplasia a ductal atípica hasta desarrollar una carcinoma ductal in situ y finalizar hacia un carcinoma invasor. Es muy difícil establecer el tiempo o intervalo entre cada una de las entidades y se dice que probablemente intervienen factores del huésped que lo puedan modificar.[4]

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico histopatológico del carcinoma ductal in situ, solo se puede establecer por una biopsia y como generalmente estas lesiones no son palpables, requieren de un marcaje estereotáxico previo a la escisión local (Fig. 37-5).

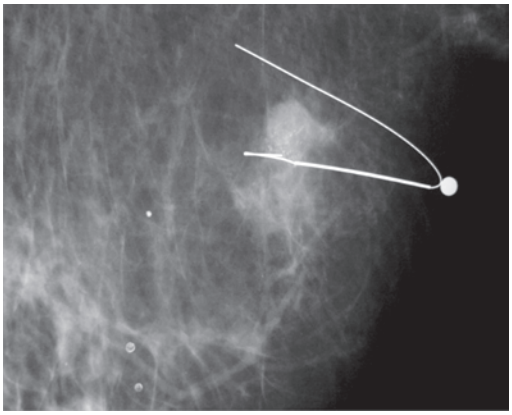


Figura 37-5. Marcaje estereotáxico.

Siempre es conveniente que los bordes quirúrgicos de resección sean marcados y la pieza quirúrgica depositada en una caja de traslado para un control radiológico transoperatorio y así confirmar que las microcalcificaciones o la zona sospechosa este resecada (Fig. 37-6).

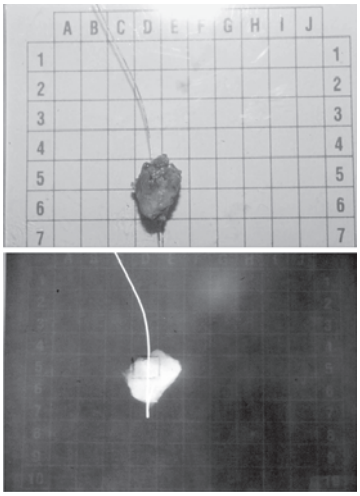


Figura 37-6. Caja de traslado para control radiológico.

Los bordes deben de ser marcados con diferentes colores y cedas. El patólogo deberá hacer cortes del tejido por lo menos de 2 a 3 mm.

TRATAMIENTO

El tratamiento del carcinoma in situ en ocasiones se hace muy difícil, por ello las múltiples alternativas terapéuticas que existen y la decisión final,

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

muy frecuentemente debe ser tomada después de una información completa a la paciente por ambas partes.

Hasta los años de 1980, el carcinoma ductal in situ era tratado muy frecuentemente por una mastectomía total, pero hoy el tratamiento conservador la ha desplazado y solo está indicada cuando existe enfermedad multicéntrica con opción a una reconstrucción plástica de la glándula mamaria inmediata o tardía.

En la actualidad la cirugía conservadora es el tratamiento de elección, efectuando escisiones locales con márgenes libres del tumor agregando o no radioterapia a la glándula mamaria.

La quimioterapia y la disección axilar no están indicadas en el carcinoma ductal in situ.

Las recidivas del carcinoma ductal in situ son poco frecuentes, menos del 10% y se presentan generalmente durante los primeros 5 años y su diagnóstico puede establecerse, correctamente con una imagen de resonancia magnética y cuando lo hacen más del 50% pueden ser de tipo infiltrante.[1,4,7]

BIBLIOGRAFÍA

1. Sánchez B. Sánchez F, et al. Tratado de las enfermedades de la glándula Mamaria. México: Edición Manual moderno; 2003.
2. Bland KI. The Breast. 2nd ed. Philadelphia: W. B Saunders Company;1991.
3. Archivo Clínico de Servicio de Oncología. Hospital General de México O.D.
4. Loing, et al. Breast Carcinoma in situ. Am J Clin Pathol 2001; 115:709-18
5. O´Sullivan MJ,Morrow M. Ductal Carcinoma In Situ-Current Management. Surg Clin N Am 2007;333-51
6. Minghuan Yu. Expresión patterns of lymphangiogenic and angiogenic factors in a model of breast ductal carcinoma in situ. Am J Surg 2007;194: 594-599
7. West JG. Multidisciplinary management of ductal carcinoma in situ: a 10- year experience, Am J Surg 2007;194: 532-534.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

38 MANEJO DEL CÁNCER DE MAMA POR ETAPAS

Gregorio Quintero Beuló

INTRODUCCIÓN

El manejo del cáncer de mama en la actualidad es multidisciplinario, participando la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia. Indudablemente los avances en oncología se han centrado en el estudio de esta patología dado a su frecuencia y al impacto de esta en la población mundial; en el ámbito de la oncología médica el avance ha sido abismal, no solamente introduciéndose nuevos agentes quimioterapéuticos, si no en la actualidad terapia hormonal, terapia blanco y terapia biológica que será el futuro seguramente en la curación de los pacientes y que dejarán en la historia los agentes con los que en la actualidad manejamos a los pacientes.

MODALIDADES DE TRATAMIENTO EN EL CÁNCER MAMARIO

Cirugía

Es la modalidad de tratamiento más antigua y aun el pilar del tratamiento de esta neoplasia, su objetivo es la remoción completa del tumor primario en la mama con o sin el contenido axilar dependiendo de la etapa en la que los pacientes se encuentren. La tendencia actual definitivamente se trata de ser más conservador en los tratamientos tanto en el tumor primario y en la axila. Existen una vasta variedad de manejos quirúrgicos que ha continuación se mencionan con algunas características básicas:

Mastectomía Radical

- TIPO PRUDENTE: Actualmente en desuso cuya característica es la remoción de la mama con los músculos pectorales, exposición de la cadena mamaria interna y su disección, disección axilar y amputación del miembro torácico.
- TIPO URBAN O SUPERRADICAL: Es el mismo concepto que la anterior sin la amputación del miembro torácico y actualmente en desuso de igual manera
- TIPO HALSTED: Consiste en lo mismo que las anteriores pero no se diseca la cadena mamaria interna ni se realiza amputación del miembro torácico. Esta mastectomía esta prácticamente en desuso con indicaciones en pacientes con cáncer de mama en varón y no en todos los casos.
- TIPO PATEY: En esta se respeta el pectoral menor siendo en todo lo demás idéntica a la Halsted.
- TIPO MADDEN: En esta se respeta tanto el pectoral mayor como el menor y es la que actualmente se utiliza en los pacientes que requieren mastectomía con disección axilar. (Fig.38-1).

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

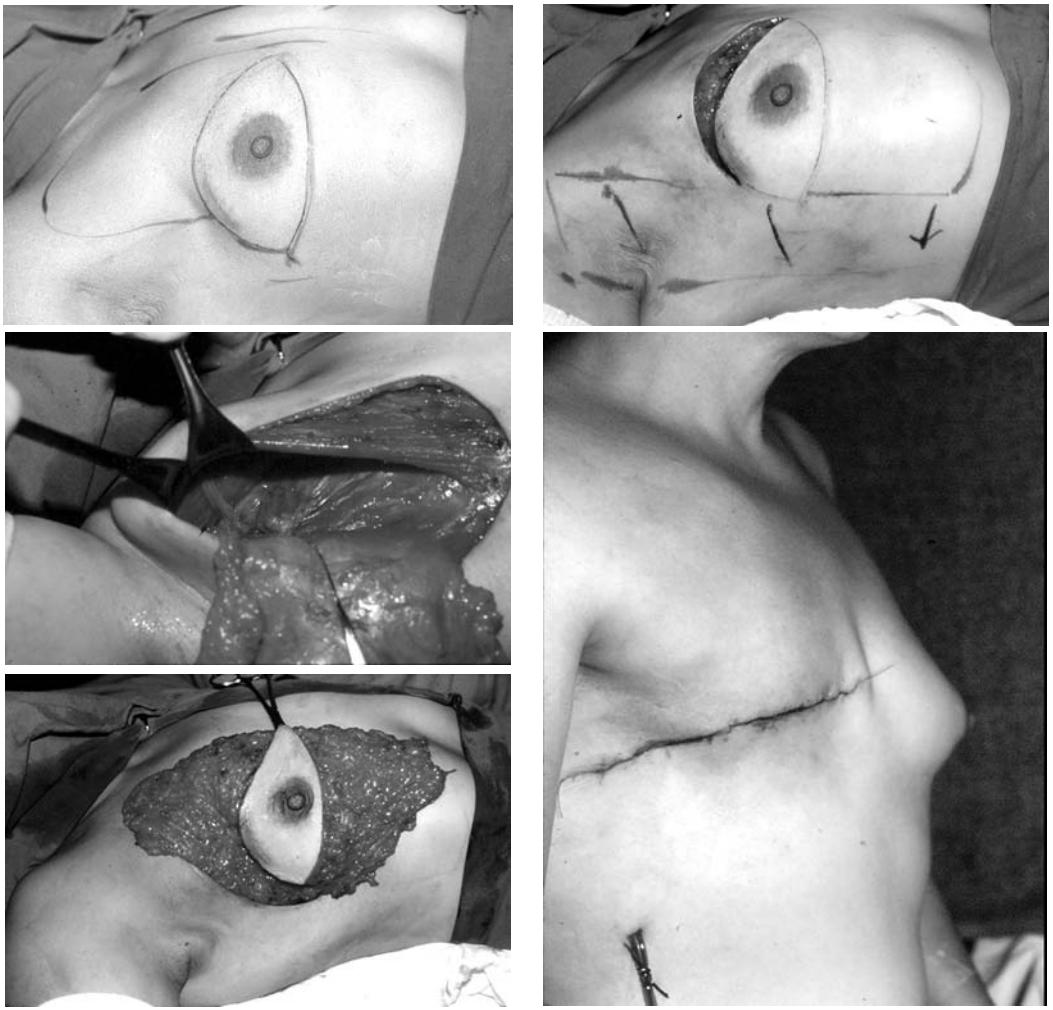


Figura 38-1. Mastectomía Radical. A) Incisión en piel, B) Colgajo Superior, C) Disección Axilar, D) Pieza Mastectomía Radical, E) Aspecto Posoperatorio.

- SIMPLE: Se reseca la mama solamente respetando ambos pectorales y no se realiza disección axilar (Fig. 38-2)

Cirugía Conservadora

Este tipo de cirugía es muy utilizada en pacientes con canceres tempranos y ha evolucionado desde la cuadrantectomía realizada por Veronesi hace más de dos décadas, hasta lo que se realiza hoy en día que es una resección local amplia con márgenes negativos de tumor, siendo esta última el procedimiento más conservador y con mejores resultados estéticos con los mismos resultados en control local que la cuadrantectomía.

Esta cirugía puede ir acompañada de disección axilar o no que se realiza actualmente prácticamente en todos los casos con incisiones por

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Figura 38-2. Mastectomía simple.

Figura 38-3. Cirugía conservadora, observe incisión en mama y disección axilar.

Figura 38-4. Reconstrucción mamaria.

separado, dependiendo de la etapa clínica en que se encuentren los pacientes (Fig. 38-3).

La decisión de realizar cirugía conservadora contra mastectomía debe ser individualizada y el objetivo es conservar la mama pero con un resultado estético adecuado, por lo que es necesario evaluar la relación mama-tumor, la multicentricidad, el componente intraductal, entre otros factores.

Disección Axilar

Este procedimiento también ha sufrido cambios con el paso del tiempo, desde la disección axilar que se realiza en las mastectomías radicales, la disección axilar en pacientes con cirugía conservadora hasta la extracción de ganglio centinela en pacientes con ganglios clínicamente negativos en los cuales ya no es necesario realizar disección axilar completa si no solamente retirar el primer ganglio de relevo en la axila y si este es negativo no realizar ningún procedimiento mayor, disminuyendo complicaciones, sobre todo el linfedema secundario al procedimiento.

Reconstrucción Mamaria

Puede ser inmediata o tardía y cada vez es más utilizado para reducir el impacto estético en los pacientes posterior a la cirugía radical (Fig. 38-4).

Radioterapia

Este tratamiento radical tiene efecto para aumentar el control local de los pacientes que han sufrido algún tipo de procedimiento quirúrgico radical sea conservador o mastectomía. Consiste en la irradiación de la mama, con dosis en promedio de 50 gy en 25 fracciones, radiando la mama con campos tangenciales con o sin la axila y la región supraclavicular; esto dependerá si hay o no reporte de ganglios positivos en el producto de la cirugía.

La radioterapia puede ser adyuvante o neoadyuvante según la etapa y tiene indicaciones precisas. Actualmente la radioterapia también tiene una tendencia conservadora introduciéndose procedimientos como irradiación de intensidad mo-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

dulada y lo más nuevo la irradiación parcial de mama cuyo objetivo es irradiar menor seno disminuyendo morbilidad.

Terapia médica

Esta modalidad de tratamiento es la que más estudios presenta en la actualidad con gran cantidad de protocolos tanto de neoadyuvancia, inducción, adyuvancia, paliación, etc., con la introducción de nuevos agentes con diversos efectos y respuesta. Esta a su vez maneja los siguientes grupos de agentes de manejo médico:

Quimioterapia

Son los agentes que se han utilizado con mayor frecuencia en el tratamiento médico para los pacientes con esta patología, los agentes actualmente más utilizados son en la actualidad los taxanos (paclitaxel y docetaxel), 5 fluoruracilo, adriamicina, ciclofosfamida, epirrubicina, metotraxate, gemcitabine, navelbine y otros más. Se realizan diversas combinaciones en adyuvancia o neoadyuvancia, considerando como primera, segunda o tercera línea.

Terapia Hormonal

Actualmente esta terapia es un pilar en el tratamiento adyuvante de los pacientes con cáncer mamario en cualquier etapa. Para indicar este manejo los productos de la pieza quirúrgica deben ser sometidas a estudios de inmunohistoquímica, donde se obtienen datos como positividad o negatividad para receptores de estrógeno y progesterona, Her 2 Neu, p 53, catepsina D y fracción S. Los pacientes con receptores de estrógeno y progesterona positivos reciben tratamiento hormonal adyuvante. Los lineamientos de manejo tanto de quimioterapia y terapia hormonal están definidos cada año en las reuniones de San Gallen. El medicamento más utilizado es el tamoxifen y en la actualidad han surgido nuevos tratamientos como son los inhibidores de la aromatasa (anastrozol, letrozol, exemestane, etc), que con el tiempo encontraran su lugar en que tipo de pacientes se deberán administrar, sobre todo en pacientes postmenopáusicos con Her 2 Neu positivo.

Terapia Blanco y Biológica

Este manejo es lo que en la actualidad está en estudio y que todos los ensayos clínicos están avocados a su eficacia. El objeto es inhibir mediante sustancias específicas, enzimas y receptores importantes en la biología molecular de los tumores. Los más estudiados en la actualidad es el trastuzumab y el bevacizumab; el primero se indica en todos los pacientes Her 2 Neu positivos y el segundo se ha estudiado en pacientes con enfermedad metastásica.

Otras terapias

Las terapias a base de bifosfonatos se utilizan frecuentemente en pacientes con metástasis óseas o en combinación con inhibidores de la aromatasa.

DIVISIÓN POR ETAPAS DEL CÁNCER MAMARIO PARA SU MANEJO

El cáncer de mama se trata dependiendo de la etapa en que se encuentre y como es lógico de pensar entre más avanzada sea la etapa más combinación de tratamiento se necesitaran y más radicales y mutilantes serán sus manejos. A continuación se menciona un resumen de tratamiento según las etapas.

Cáncer de mama *in situ*

En esta rubro se incluyen los pacientes Tis ya sea lobulillar, canalicular o Paget. Estos pacientes pueden ser manejados con mastectomía simple, cirugía conservadora y esta última puede o no recibir radioterapia adyuvante. Es bien sabido que del 1 al 4% de los pacientes pueden tener ganglios positivos axilares metastásicos, sobre todos con tumor mayor de 4 cm y que son de alto

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

grado, a estos pacientes se les puede realizar ganglio centinela.

La guía de tratamiento de estos pacientes se definió en 1996 por Silverstein y se modifico por el mismo en el 2003 con los actuales criterios de Van Nuys modificados que se exponen a continuación.

	1	2	3
Edad (años)	Menor de 40	40 a 60	Mayor de 60
Tamaño tumoral (mm)	15	16 a 40	Mayor de 40
Margen (mm)	Menor de 1	1 a 9	Mayor de 1
Grado	Bajo y sin necrosis	Bajo y con necrosis	Alto y con necrosis

La suma de Van Nuys indica que si un paciente presenta de 4 a 6 puntos solo requerirá cirugía conservadora, de 7 a 9 puntos cirugía conservadora con radioterapia adyuvante y de 10 a 12 mastectomía simple. Por lo general los pacientes con carcinoma in situ no requieren disección axilar solamente en los pacientes ya mencionados que se les puede realizar ganglio centinela y no requieren adyuvancia con quimioterapia citotóxica. Los pacientes con receptores hormonales positivos requieren hormonoterapia y Her 2 Neu positivo requieren trastuzumab.

Cáncer de mama localmente temprano

En estas etapas se encuentran la mayoría de los pacientes en los países desarrollados, que incluyen las etapas I y II, solamente en esta última se evaluará correctamente los pacientes T3 N0 M0, el cual por ser T3 se considera localmente avanzado pero se puede tratar como temprano pues se encuentra en la etapa II. A estos pacientes se les puede otorgar mastectomía radical modifica o cirugía conservadora en las que sean elegibles. Todos los pacientes en estas etapas tienen carcinomas invasores que requieren disección axilar o por lo menos ganglio centinela en pacientes N0. La adyuvancia con radioterapia se indica en todos los pacientes a los cuales se les realizo cirugía conservadora y en los pacientes con mastectomía radical en pacientes con más de tres ganglios positivos a metástasis en la pieza, un ganglio positivo mayor de un cm con ruptura capsular, tumor primario mayor de 4 cm, bordes o lecho positivo, invasión vascular, linfática o neuronal. La adyuvancia con quimioterapia se indica de igual manera en cirugía conservadora o mastectomía radical en pacientes con tumores mayores de un cm, un ganglio positivo metastásico, Her 2 Neu positivo, edad menor de 35 años, todo esto definido en el consenso de San Gallen, es decir pacientes de mediano y alto riesgo según este consenso. El tratamiento hormonal y blanco se indica de igual manera que en los pacientes con carcinoma in situ.

Cáncer de mama localmente avanzado

En esta etapa se encuentran la mayoría de los pacientes en países subdesarrollados, que incluyen a todos los pacientes en etapas III. Estos tumores son técnicamente irresecables ya sea por el tamaño del tumor que no permiten bordes negativos o la invasión ganglionar que no permite una remoción completa de los mismos en la disección ganglionar. Por lo anterior, requieren neoadyuvancia con quimioterapia y posteriormente se evalúa la respuesta y se decide según esta si es ya técnicamente resecable o requiere radioterapia neoadyuvante. Si los pacientes son resecables a todos se les realizará mastectomía radical modificada con disección axilar, por el momento no hay estudios que apoyen cirugía conservadora en estos pacientes, aunque en un futuro algunos pacientes escogidos se podrá realizar este procedimiento y aun ganglio centinela, posteriormente se les administra a todos radioterapia adyuvante y se pueden o no consolidar con quimioterapia según el esquema y la respuesta. Si los pacientes posteriormente a la adyuvancia con quimioterapia

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

no son resecables se les otorga radioterapia adyuvante y si son resecables se realiza el mismo procedimiento quirúrgico ya mencionado y se consolida o no con quimioterapia. Existe la posibilidad de que aun con quimioterapia y radioterapia neoadyuvante los pacientes no sean resecables, por lo que se otorgara segunda línea con quimioterapia y se evaluará respuesta al terminar los ciclos. El tratamiento hormonal y biológico adyuvante es el mismo ya mencionado en los anteriores puntos del manejo.

Cáncer de mama metastásico

En este rubro se incluyen los pacientes con etapa IV, con metástasis a algún nivel. Estos pacientes no tendrán curación solamente el manejo es paliativo y es con radioterapia local no radical (menor dosis que la radical) sobre todo en hueso en la mama y con quimioterapia paliativa, cuyo agentes actuales más eficientes son los taxanos con o sin bevacizumab. El tratamiento hormonal se incluye en pacientes con receptores hormonales positivos. La tasa de respuesta en estos pacientes depende del lugar de las metástasis siendo las de mejor pronóstico las óseas que si son en órganos sólidos.

RECURRENCIAS

El manejo de las recurrencias es complejo y depende básicamente de la extensión y la zona donde recurra. Es necesario sin importar donde sea la recidiva investigar con estudios de extensión alguna otra zona en que se pueda presentar la recurrencia con el objeto de descartar enfermedad a otro nivel que pueda pasar inadvertido.

Si la recurrencia se observa postmastectomía en forma de nódulos cutáneos asilados (cutánides) hasta carcinoma en coraza, se requerirá la excisión local amplia y de no ser posible la resección se manejará con radioterapia; existe la posibilidad de que no sea posible otorgar más radioterapia a la paciente por que no pueda ser resecada, en este caso la paciente solamente será manejada con quimioterapia paliativa.

Si la recurrencia existe posterior a cirugía conservadora, en general la mayoría de los pacientes requerirán mastectomía simple o radical modificada dependiendo si inicialmente se trato la axila o no y quimioterapia adyuvante. Actualmente hay protocolos muy interesantes para realizar nueva cirugía conservadora en este tipo recurrencia con un incremento de irradiación parcial de mama, en casos muy seleccionados.

Por último si la recidiva es a nivel sistémico, se trata generalmente con paliación médica ya sea con quimioterapia, hormonoterapia, terapia blanco o biológica o combinación de ellas. La radioterapia en estos casos puede ser utilizada sobre todo en metástasis óseas localizadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Cancer Institute (NCI). Disponible en: http://www.cancer.gov
2. T urner NC, Jones AL. Management of breast cáncer part I and II. Review. BMJ, 2008: 337-540
3. Ponzone R, Sismondi P. Selected highlight from the 27th San Antonio Brast Cancer Symposium. San Antonio, Tx, USA, 8-11 December 2004. BMJ, 2004: 200-345
4. Montemurro F, Redana S, et al. Recent advances in the medical management of breast cancer: highlights from the 29th San Antonio Breast Cancer Conference San Antonio, TX, USA, 14-17 December 2007, 2007: 456-546
5. Goldhirsc A, Glick JH, et al. Meeting highlights: International expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. Ann Oncol, 2005; 16: 1569-80
6. Goldhirsc A, Wood WC, et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. Ann Oncol, 2007; 18: 1133-44
7. Rabaglio M, Aebi S, et al. Controversies of adjuvant endocrine treatment for breast cancer and recommendations of the 2007 St Gallen conference. The lancet 2007; 8: 940-948

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

8. Crowe P, Temple W, et al. Management of the axila in early breast cancer: is it time to change task. Aust N Z J Surg, 2000; 70: 288-96
9. Fisher B, Mamounas E, et al. Role of preoperative systemic therapy for operable breast cancer. Educational Book, ASCO 2001: 516-23
10. Harris JR, Veronesi U, et al. Breast cancer. N Engl J Med 1992; 327: 319

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

39 TUMOR FILODES

Enrique Martin del Campo Mena / Willy Tonatiuh Escalante Silva

INTRODUCCIÓN

El Tumor Filodes (TF) o Cystosarcoma phyllodes es una condición rara pero predominantemente benigna que ocurre casi en la totalidad de los casos en el tejido mamario de las mujeres. También es conocido como fibroadenoma intracanalicular celular, catalogado como una variación del fibroadenoma con características clínicas de crecimiento rápido y gran tamaño y debe ser diferenciado de los sarcomas.

Su nombre se deriva del Griego: Sarcoma: tumor carnoso y Phyllo: Hoja.

Microscópicamente el tumor desarrolla características de una lesión sarcomatosa de aspecto maligno, al corte asimila una hoja y cuando se revisa histológicamente muestra espacios similares a quistes, de ahí el nombre.

Ya que la mayoría de estos tumores son benignos el nombre en sí puede confundir de inicio al médico que no conoce este tipo de lesión. Por lo tanto el término de Tumor Filodes es más recomendable.

PATOFISIOLOGÍA

La etiología del tumor filodes es aún desconocida, aunque generalmente se acepta etiológicamente su origen primitivo que representaría el 2-3% de los fibroadenomas o que pueda venir de la transformación de un fibroadenoma que presentó en su inicio zonas mixoides.

El tumor filodes es la neoplasia NO epitelial más frecuente de la mama, pero solo representa en la mayoría de las series el 1% de los tumores mamarios.

Tiene una textura sorprendentemente delimitada y suave y clásicamente se encuentra que es una lesión que se moviliza libremente. Es una lesión que suele crecer a dimensiones relativamente grandes, aunque en países desarrollados la lesión promedia unos 5 cm la presentación clínica en México es mucho mayor de10 a 15 cm en promedio. En algunos casos el tamaño puede ser gigante incluso mayor a los 30 cm de diámetro mayor con peso incluso alrededor de los 5 o más kilogramos.

Hallazgos Histológicos

Macroscópicamente son tumores grandes que pueden alcanzar los 10 cm o más, son de aspecto lobulado, en algunas ocasiones parduzcos, bien delimitados, de consistencia firme y blanda, y con cápsula. Todos los tumores filodes tienen un componente de estroma que puede ser muy variado en su aspecto histológico. En general se acepta que las lesiones benignas un número incrementado de fibroblastos regulares fusiformes dentro del estroma. Y su carácter benigno queda

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

definido por la escasa atipia celular y necrosis, con menos de 5 mitosis por campo de gran aumento, y ausencia de carácter infiltrante en la periferia.

Al microscopio es un tumor mixto, epitelial y conjuntivo, en el que el componente epitelial es ductal y mioepitelial sin atipia ni alteraciones (Fig. 39-1), pero el estroma predomina sobre el epitelio, siendo un estroma denso de tipo fibroblástico con actividad mitótica, cuyo crecimiento da lugar a nodulaciones de estroma cubiertas por epitelio (Fig. 39-2). Aparentemente se origina en el estroma intralobulillar y periductal, y da la impresión de ser sensible a la acción hormonal.

En algunas ocasiones se pueden observar células anaplásicas con cambios mixoides. En la variedad maligna se observa atipia celular con aumento del número de células del estroma incluso con una cuenta mitótica elevada.Tanto en las variedades malignas como en las benignas ultraestructuralmente los nucléolos muestran un nucleolema entretejido en forma irregular y en el Retículo Endoplásmico Rugoso existen abundantes cisternas.

MORBILIDAD Y MORTALIDAD

Cerca del 90% de los TF son de tipo benigno y solo el 10% tiene potencial maligno. Sin embargo aunque las lesiones benignas no dan metástasis, este tipo de tumor tiene la gran capacidad de recurrir localmente incluso varias veces si no es correctamente tratado de inicio.

Las lesiones malignas puede dar metástasis y su patrón de diseminación en contraparte al carcinoma mamario principalmente es por vía hematógena, similar al resto de los sarcomas. Desafortunadamente, la apariencia anatomopatológica no siempre puede predecir el comportamiento biológico de las lesiones, y es común la incertidumbre clínica acerca de la clasificación en algunos casos.

Los tumores malignos que llegan a recurrir tienden a ser más agresivos que el comportamiento de la lesión original, se sabe que los pulmones son el sitio más común para la localización de las metástasis, seguidos del sistema óseo, corazón e hígado. Los síntomas de las metástasis pueden aparecer en tan solo unos meses aunque se han reportado incluso después del año de haber sido tratados. En caso de recurrir sistémicamente, la sobrevida en promedio es alrededor de 3 años y desafortunadamente no existe tratamiento efectivo para las metástasis. Un 30% de los pacientes con Tumor Filodes Maligno (TFM) muere debido a esta enfermedad.

FACTORES ASOCIADOS

En cuanto a raza no existe una predominante sobre las demás, es una lesión casi exclusiva de

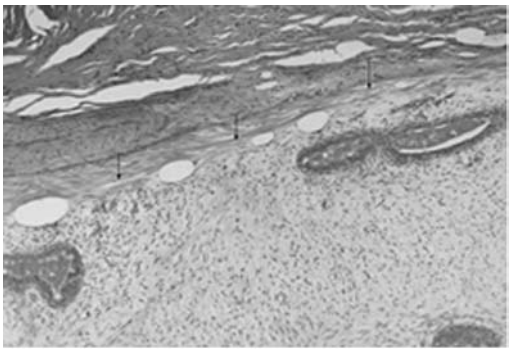


Figura 39-1. Células Fusiformes con núcleo prominente.

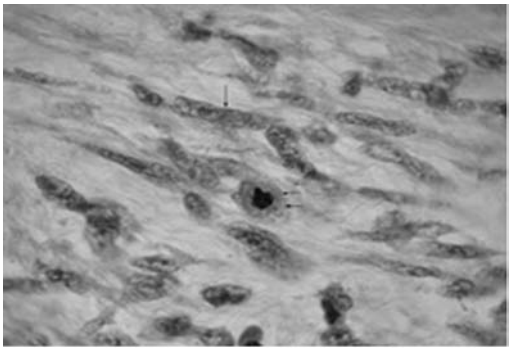


Figura 39-2. Presencia de Mitosis (doble flecha).

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

las mujeres, con reportes anecdóticos en hombres, por edad el TF puede ocurrir casi en cualquier edad, sin embrago la media ocurre alrededor de la 5ta década de la vida. Algunos Fibroadenomas Juveniles en las adolescentes pueden parecerse histológicamente al TF, y se comportan en una forma similar al resto de los fibroadenomas.

HALLAZGOS CLÍNICOS E HISTORIA

La paciente típicamente se presenta a la consulta con una lesión no dolorosa, circunscrita, móvil y de consistencia firma o ahulada, la descripción puede incluir una historia de crecimiento progresivo en poco tiempo, incluso semanas antes de acudir al consultorio.

Su crecimiento puede presentar dos formas, una forma bifásica en la que en una primera etapa casi no se percibe durante un periodo largo, y en una segunda fase, más corta como de unos 7 meses, presenta un crecimiento rápido. La otra forma evolutiva es monofásica con crecimiento lento que incluso ocupa varios años o rápido el cual se calcula en meses (39-3).

Estos tumores casi nunca involucran el complejo areola-pezón o la piel, la ulceración de la misma es un hallazgo poco frecuente. En una lesión maligna, las metástasis al pulmón originaran insuficiencia respiratoria, dolor óseo, fatiga dependiendo del número, localización y tamaño de las mismas.

EXAMEN FÍSICO

Sea benigno o maligno casi nunca es multifocal. El cuadro común es una lesión firme móvil de bordes bien delimitados, no dolorosa, sin afección de la piel, sin ganglios sugestivos de malignidad en la axila (Fig. 39-4). Se presenta en ambas mamas en el mismo porcentaje y la presentación bilateral aunque es rara se ha descrito.

La piel está sujeta a una presión excesiva cuando el tumor crece rápidamente, de tal manera que adquiere un aspecto brillante y traslucido, incluso con visualización de las venas superficiales (Fig. 39-5). En algunas ocasiones la lesión presenta un aspecto quístico, redondo y renitente, así que es común el intento de aspirar la misma. Sin embargo esto no es recomendable ya que el diagnostico por citología no es confiable por su poca sensibilidad.

Figura 39-3.Tumor Phyllodes, Paciente de 45 años, padecimiento de 2 años de evolución.

Figura 39-4. Asimetría Mamaria Obvia, por una lesión de la mama derecha en su cuadrante superior interno, de crecimiento relativamente rápido en meses, (nótese la ausencia de involucro del complejo areola pezón, distensión de la piel, así como algunas venas dilatadas superficiales.)

Figura 39-5.Tumor Phyllodes derecho en donde se observa piel, la cual por la tensión es lisa y brillante.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Los diagnósticos diferenciales incluyen:

Fibroadenoma Juvenil
Fibroadenoma Gigante
Carcinoma Inflamatorio
Adenosis Esclerosante.
Necrosis Grasa de la cicatriz previa., Absceso Mamario y Mastitis.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

No existen en la actualidad marcadores tumorales u otro estudio de laboratorio que se pueda utilizar para diagnosticar el Tumor Filodes.

ESTUDIOS DE IMAGEN

Usualmente los estudios de imagenología que se solicitan para la patología mamaria son: el Ultrasonido y la mastografía, en otro tipo de patología son útiles, sin embargo en el TF son excepcionalmente poco útiles ya que por sí solos no pueden diferenciar entre: Fibroadenomas mamarios, TF o su contraparte maligna (Fig. 39-6). Los hallazgos comunes son los de una lesión: redonda, con aumento de la densidad y con bordes bien delimitados (Fig. 39-7).

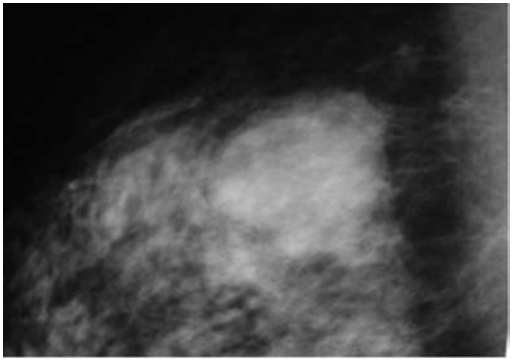


Figura 39-6. En algunas ocasiones la lesión descrita en la mastografía y Ultrasonido puede confundirse con un fibroadenoma, sobretodo en pacientes jóvenes.

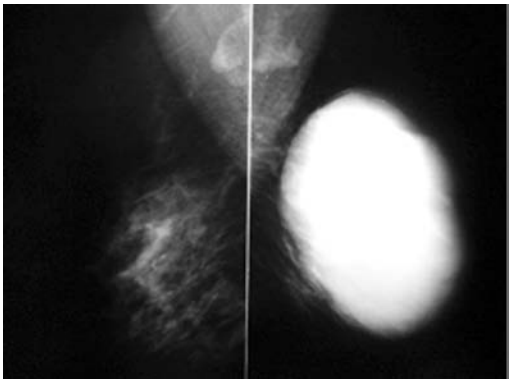


Figura 39-7. Estudio Mastográfico con asimetría de la densidad con sustitución casi total del parénquima mamario izquierdo, lesión hiperdensa de forma casi oval, con bordes bien delimitados y de consistencia firme.

PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS

La biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) generalmente es inadecuada para el diagnóstico, se recomienda una biopsia con aguja de Trucut, aunque es usual que existan errores de la muestra obtenida y también es difícil para el patólogo diferenciarla de inicio con un fibroadenoma.

La biopsia incisional con una biopsia a cielo abierto es el método de diagnostico recomendado para este tipo de lesión.

TRATAMIENTO

La piedra angular del tratamiento del TF es quirúrgico, en la mayoría de los casos una escisión local amplia con un margen libre de tejido normal (de 1 a 2 cm con control transoperatorio obligado) se debe de realizar, a diferencia de un fibroadenoma, la lesión no debe de disecarse fácilmente, esto sugiere que la cápsula se ha roto, lo que condiciona recurrencia local en la mayoría de los casos.

Si la relación mama-tumor es muy alta la escisión completa condiciona un defecto estético evidente, por lo que en estos casos se recomienda

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

la mastectomía simple. Cirugías más radicales no recomiendan, la disección axilar dependerá del examen físico y de los hallazgos transoperatorios y sobre todo del diagnostico o patológico que muestre actividad neoplásica maligna en el o los ganglios disecados (esto se presenta únicamente en el 2% de los casos).

Siendo una lesión benigna, este tipo de pacientes son excelentes candidatos a cualquier tipo de reconstrucción: Inmediata o Tardía con tejido autólogo o con prótesis.

En el Tumor Filodes no existe tratamiento adyuvante ya sea de Quimioterapia o Radioterapia, las respuestas a cualquiera de estas han sido pobres y sin éxito, tampoco se han obtenido buenos resultados con la hormonoterapia.

Figura 39-8. Tumor Filodes de la mama izquierda recurrente, obsérvese la incisión previa en cuadrante superior interno. (Comportamiento agresivo temprano por escisión incompleta con preservación de la cápsula).

COMPLICACIONES Y SEGUIMIENTO

Las complicaciones del tratamiento son las mismas que las de cualquier procedimiento quirúrgico: Infección, formación de seroma y recurrencia ya sea local o a distancia.

Dada la rareza del diagnostico las guías de seguimiento de estas pacientes son limitadas sin embargo se recomienda un período regular por lo general los primeros dos años para detectar las posibles recurrencias que en su mayoría son locales (Fig. 39-8). Se debe de instruir a las pacientes a autoexplorarse y ante cualquier cambio asociado acudir de inmediato a revisión por su médico tratante.

Una revisión inicial a las 2 semanas después de la primera cirugía, para el retiro de puntos y drenajes es suficiente. Una vez teniendo el resultado definitivo de patología, las revisiones pueden espaciarse, y ante cualquier sospecha de recurrencia por palpación se pude complementar con ultrasonido para descripción de la lesión, aumento de la vigilancia o una nueva biopsia escisional con el fin de descartar recurrencia. En caso afirmativo, depende nuevamente de la relación que conserve esta nueva lesión con el tejido mamario residual, si la recurrencia es temprana y más agresiva en común optar por la mastectomía simple (Fig. 39-9).

Figura 39-9.Tumor Phyllodes derecho con ulceración de piel, por tensión y no por infiltración.

PRONÓSTICO

Aunque de inicio se considera una lesión benigna, la posibilidad de recurrencia esta siempre latente especialmente en los de comportamiento maligno, y el curso clínico es variable. Pronostico excelente: lesiones pequeñas, benignas resecadas por completo con un margen adecuado de 1 a 2 cm.

Pronostico Malo: lesiones grandes con histología maligna, recurrencia temprana local, regional o a distancia.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

ASPECTOS MEDICOLEGALES

Como cualquier lesión mamaria, y aun más por su comportamiento benigno pero con potencial recurrente agresivo que puede afectar la totalidad de la mama. Se recomienda a todos los médicos de primer contacto se apoyen o refieran directamente a las pacientes con un médico especializado en cirugía oncológica, ya que el resultado estético y las recurrencias mejoran o disminuyen respectivamente cuando de inicio son tratadas por el subespecialista en este caso el Cirujano Oncólogo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Amerson, J. Cystosarcoma phyllodes in adolescent females. A report of seven patients. Ann Surg 1970: 171;849-53.
2. Clarke, J. Giant intracanalicular fibroadenoma of the breast. Ann Surg 1948; 127: 372-76.
3. Mcdivitt, R. Et al. Cystosarcoma phyllodes. The John Hopkins Medical Journal 1967;120:33-45.
4. Chaney, AW. Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast.Cancer 2000;89:1502 -11.
5. Reinfuss M, et al. The Treatment and prognosis of patients with phyllodes tumours of breast. Analysis of 170 cases.Cancer 1996; 77:910-16.
6. Elston, CW, et al. The Breast. Third Edition. Edimburg. 1998
7. García FU. Malignant cystosarcoma phyllodes with chondrosarcomatous differentiation. Report of a case with cytological presentation. Diagn Cytopathology 1999; 20:241-45.
8. Silver SS, Tavassoli FA. Osteosarcomatous differentiation in phyllodes tumours. Am J Surg Pathol 1999; 23:815-21.
9. Toker C. Cystosarcoma Phyllodes, an ultrastructural study.Cancer; 1968; 21: 1171-79.
10. Meyer JE, Smith DN, Lester SC, et al. Large-core needle biopsy of nonpalpable breast lesions. JAMA 1999;281:1638–41.
11. King TA, Cederbom GJ, Champaign JL, et al. A core breast biopsy diagnosis of invasive carcinoma allows for definitive surgical treatment planning. Am J Surg 1998;176:497–501.
12. Schoonjans JM, Brem RF. Fourteen-gauge ultrasonographically guided large-core needle biopsy of breast masses. J Ultrasound Med 2001;20:967–72.
13. El-Tamer M, Axiotis C, Kim E, et al. Accurate prediction of the amount of in situ tumor in palpable breast cancers by core needle biopsy: implications for neoadjuvant therapy. Ann Surg Oncol 1999;6:461–466.
14. The World Health Organization. The World Health Organization Histological Typing of Breast Tumors–Second Edition. Am J Clin Pathol 1982;78:806–16.
15. Vetto J, Pommier R, Schmidt W, et al. Use of the “triple test” for palpable breast lesions yields high diagnostic accuracy and cost savings. Am J Surg 1995;169:519–22.
16. Hopkins ML, McGowan TS, Rawlings G, et al. Phylloides tumor of the breast: a report of 14 cases. J Surg Oncol 1994;56:108–112.
17. Dershaw DD, Morris EA, Liberman L, Abramson AF. Nondiagnostic stereotaxic core breast biopsy: results of rebiopsy. Radiology 1996;198:323–325.
18. Meyer JE, Smith DN, Lester SC, et al. Large-needle core biopsy: nonmalignant breast abnormalities evaluated with surgical excision or repeat core biopsy. Radiology 1998;206:717–720.
19. Bernstein L, Deapen D, Ross RK. The descriptive epidemiology of malignant cystosarcoma phyllodes tumors of the breast. Cancer1993;71:3020–24.
20. Sheen-Chen SM, Chou FF, Chen WJ. Cystosarcoma phylloides of the breast: a review of clinical, pathological and therapeutic option in 18 cases. Int Surg 1991;76:101–104.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

40 SARCOMAS MAMARIOS

Rogelio Martínez Macias / Fernando Aragón Sánchez

INTRODUCCIÓN

El termino sarcoma incluye a un grupo heterogéneo de tumores que se originan del tejido mesenquimatoso y no contiene elementos epiteliales.[1]

La clasificación del sarcoma mamario ha resultado controversial ya que muchas series incluyen al cystosarcoma phyllodes, los carcinosarcomas y a los carcinomas metaplásicos[2] y otros reportes dividen a los sarcomas mamarios en 3 tipos: Cystosarcoma phyllodes, angiosarcomas y los denominados sarcomas del estroma mamario.[3,4,5]

Los sarcomas mamarios primarios surgen de *novo* sin advertir previamente una tumoración y cuando esta se presenta, el crecimiento acelerado es la característica clínica.

El mejor llamado *Tumor Phyllodes*, tiene dos características microscópicas que lo distinguen: la hipercelularidad estromal y la presencia de elementos glandulares benignos; mientras que un sarcoma mamario no presenta elementos glandulares y el componente estromal del *Tumor Phyllodes* según su cantidad y características determinan llamarlo Fibroadenoma mamario o *Tumor Phyllodes*, el comportamiento maligno de este último lo establece la capacidad de metastatizar, la atipia celular, el número de mitosis, aunque la pérdida de la relación entre el estroma y el tejido glandular con un sobrecrecimiento del estroma sarcomatoso (sobre todo en el maligno) sobre el crecimiento glandular inclinan el diagnóstico de *Tumor Phyllodes*.[6]

El carcinoma metaplásico es un término genérico para el carcinoma mamario de tipo ductal, en el cual el componente de la neoplasia tiene una apariencia diferente al componente epitelial y glandular en armonía con otro tipo celular,[7] de tal manera que esta neoplasia tiene las variantes siguientes: Carcinoma metaplásico propiamente dicho, Carcinoma de células fusiformes, carcinoma con células gigantes osteoclásticas y carcinoma de células escamosas.[8,9,10,11,12]

En un intento de simplificar y clasificar las entidades ya descritas, el sarcoma primario de la mama se podrá dividir en: sarcomas del estroma mamario, angiosarcomas, sarcomas con diferenciación histológica especifica (cartilaginosa, ósea, o músculo esquelética) y sarcomas no clasificables; descartando al Cystosarcoma o tumor phyllodes y al carcinoma metaplásico debido al componente glandular (epitelial) que los conforman.

GENERALIDADES

Estas neoplasias representan menos del 1% de las neoplasias mamarias, en la mayoría de las series reportan una incidencia entre 0.2-0.6% y representan menos del 5% de todos los sarcomas de tejidos blandos.[13,14]

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

En México, no hay una cifra específica para conocer su incidencia, solo vale la pena mencionar que en el servicio de oncología del Hospital General de México se han diagnosticado 12 casos a lo largo de 18 años.

Las diferentes series, muestran a los sarcomas mamarios con una mayor incidencia en la sexta década de la vida, presentándose desde los 27años hasta los 89 años, 15 con un promedio de edad en el diagnóstico a los 57 años.[1]

En relación a los factores de riesgo, se ha mencionado a la aparición de los sarcomas mamarios radio inducidos después de un tratamiento conservador de la mama, manifestando una incidencia de 0.1 al 0.2% a los 10 años después de la exposición a la radiación.[1]

PRESENTACIÓN CLÍNICA Y ESTUDIO

Comúnmente se palpa una masa bien delimitada, ovoide o irregular, indolora y que de ser un nódulo de crecimiento lento de pronto se puede desarrollar rápidamente, alcanzando dimensiones considerables,[16] (Fig. 40-1)puede haber apertura de la piel con ulceración con sobreinfección agregada y en este momento dolor local (Fig. 40-2). Puede haber metástasis a distancia con mayor frecuencia a pulmón, hígado y hueso; las metástasis ganglionares son extremadamente raras, representan menos del 6%, siendo el sarcoma sinovial y el rabdomiosarcoma las variedades histológicas con mayor incidencia de diseminación ganglionar.[17]

En el estudio mastográfico (Fig. 40-3), observan imágenes redondeadas, lobuladas, hiperdensas, con márgenes bien circunscritos, las calcificaciones y espiculaciones son raras.[15,16]

En el ultrasonido se muestran como tumoraciones sólidas, bien delimitadas con área de necrosis central sobre todo en los tumores de gran tamaño. En el ultrasonido Doppler, puede apreciarse vascularización sugiriendo la posibilidad de angiosarcoma, sobre todo si existe el antecedente de radiación a la mama (Fig. 40-4).

Figura 40-1. Angiosarcoma mamario, masa no dolorosa, crecimiento rápido, difuso, coloración azulada de la piel.

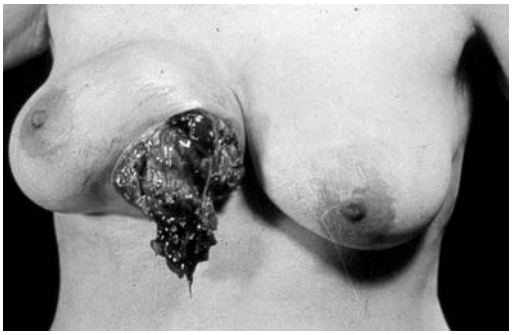


Figura 40-2. Ulceración por Sarcoma Mamario.

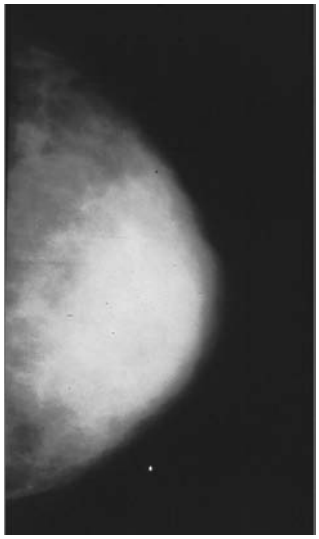


Figura 40-3. Mastografía Clase IV. Imagen hiperdensa, angiosarcoma mamario.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

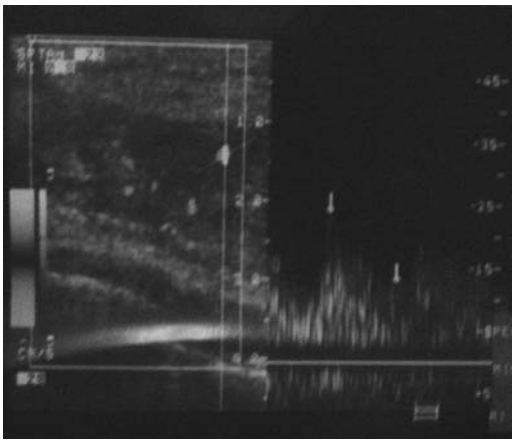


Figura 40-4. USG Doppler. Gran vascularidad de la lesión y flujo de baja resistencia, indica gran aporte vascular..

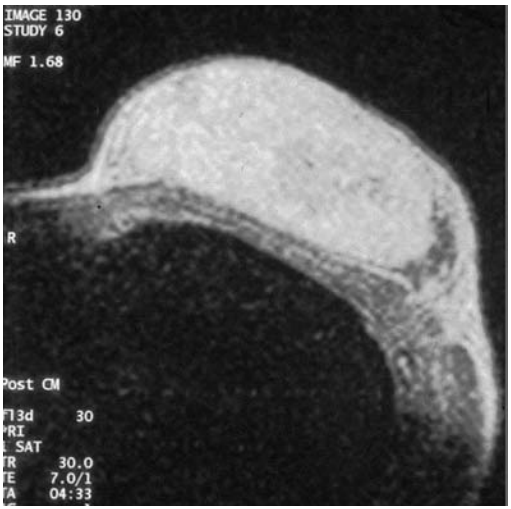


Figura 40-5. RM. Imagen nodular isointensa en relación con tejido glandular, con extensión a fascia de músculo pectoral.

En caso de sospecha de invasión a estructuras adyacentes para una mejor evaluación preoperatoria se sugiere la tomografía axial computada o aún si se desea mejor resolución se solicita una resonancia magnética nuclear (Fig. 40-5).

Para establecer el diagnóstico de certeza, se efectúa una biopsia incisional que informará el tipo histológico y el grado de diferenciación, requiriendo en muchas ocasiones de estudio inmunohistoquimico para diferenciar al tumor de otras entidades, sobre todo aquellas con componente epitelial o bien de otros tipos de sarcoma.

Los sarcomas mamarios pueden ser divididos según el grado: en bajo, intermedio y alto grado. Esto es en base a sus características morfológicas, cantidad de mitosis, pleomorfismo celular, atipia, invasividad y ausencia o presencia de necrosis.[18]

Sarcomas del Estroma Mamario

En 1962, Berg y cols,[19,20] introdujeron el término de sarcoma del estroma mamario, excluyendo a cystosarcomas malignos, angiosarcomas y linfosarcomas; para Rosai, el término “sarcoma del estroma mamario” se aplica a los tumores malignos originados del estroma especializado pero que carecen de componente epitelial típico del tumor phyllodes.

Estos tumores macroscópicamente se presentan como masas sólidas de color blanco grisáceo, ligeramente amarillos y homogéneos, pudiendo presentar áreas de necrosis. Los tumores oscilan entre 1 y 19 cms, de consistencia sólida aunque puede haber renitentes y blandas. Tienen predilección por el cuadrante superior externo y generalmente no retraen piel.

En virtud de su baja incidencia, que impide series numerosas de pacientes homogéneamente tratados, el pronóstico de los sarcomas del estroma mamario es incierto. Gutman y cols,[21] tras analizar una serie de 60 pacientes tratadas por sarcomas primarios de la mama en el M.D. Anderson Cáncer Center entre 1947 y 1990, 27% de estas pacientes fueron sarcomas del estroma mamario y esta variedad se asocio con el pronóstico más pobre; con una mediana de periodo libre de enfermedad de 18 meses.

Las variantes que se encuentran bajo la denominación de sarcoma del estroma mamario son: Fibrosarcoma, liposarcoma e histiocitoma fibroso

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

maligno, siendo esta última la variante más frecuente y caracterizándose en ocasiones por presentarse 2 – 16 años después de la terapia de radiación en cáncer mamario o por otras razones,[18] la edad en el diagnóstico oscila entre los 19 y 94 años con una mediana de 58 años y su diseminación es hematógena y por extensión directa a estructuras adyacentes. Resulta un tumor altamente agresivo, con alto índice de recurrencias después del tratamiento y la mayoría de las pacientes mueren por enfermedad a distancia con una media de sobrevida de 18.7 meses después del diagnóstico. Las variantes del histiocitoma fibroso maligno son: mixoide, inflamatorio, de células gigantes y pleomórfica, siendo esta última la variedad más frecuente en mama.

El fibrosarcoma y el histiocitoma fibroso maligno tienen características en común, ambas se dividen en de bajo y alto grado, basados en la atipia nuclear y la actividad mitótica. El fibrosarcoma tiene un comportamiento clínico y biológico semejante al histiocitoma fibroso maligno, aunque se presenta con un pronóstico más favorable.[22]

Los liposarcomas, rara vez se desarrollan después de la terapia de radiación, los típicos son circunscritos, móviles y midiendo en promedio 8 cm de diámetro, aunque hay reportes hasta de 19 cms, casi siempre unilaterales y sin involucro ganglionar.[23] Las variantes son mixoide, bien diferenciada, inflamatoria y pleomórfica. El pronóstico parece ser favorable después de su completa remoción.

Angiosarcoma

Su incidencia es de 0.04% de todos los tumores malignos de la mama, es el tumor mesenquimal más letal de todos los tumores mamarios, con reportes de sobrevida entre 1.9 – 2.1 años después del diagnóstico, su incidencia es entre la tercera y cuarta década de la vida y la presentación clínica más común es la de una tumoración dolorosa sin fijación a la piel o a la pared torácica, con crecimiento rápido y difuso y diseminación hematógena.[24]

Sarcomas con diferenciación histológica específica

Son tumores muy raros que incluyen: Condrosarcoma, sarcoma osteogénico de la mama y su variante el osteoclastoma, rabdomiosarcoma, leiomiosarcoma, hemangiopericitoma.

Sarcomas mamarios no clasificados

Son sarcomas que por sus pocos casos reportados, categorizarlos adecuadamente resulta difícil y se incluye: Schwannoma maligno, sarcoma alveolar, miofibrosarcoma y sarcoma sinovial.[18]

ESTADIFICACIÓN DE LOS SARCOMAS MAMARIOS

La estadificación de estas neoplasias, se apega al sistema de estadificación TNM 2002 para sarcomas de tejidos blandos que se encuentra referido al abordar este tema.

TRATAMIENTO

El único tratamiento con finalidad curativa para estos tumores es la cirugía, por lo que la mastectomía total se recomienda para la mayoría de los sarcomas mamarios (Fig. 40-6, Fig. 40-7), generalmente no está indicada la disección ganglionar axilar ya que la diseminación de estas neoplasias no es por vía linfática, sino hematógena. Las metástasis axilares son extremadamente raras en el momento del tratamiento primario.[4] Solo se justifica la disección axilar en caso de evidencia de diseminación linfática del sarcoma mamario.

En el caso de tratarse de un sarcoma pequeño y en donde hay posibilidad de dar un margen de tejido sano de cuando menos 2 cm y la relación mama-tumor es favorable, podría plantearse la posibilidad de una cirugía conservadora de mama.

En los tumores que infiltran la pared torácica, se justifica la resección parcial de la misma.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

El tratamiento con radioterapia va encaminado a tratar enfermedad residual microscópica posterior a la resección macroscópica. Está basado en la experiencia del manejo con radioterapia para los sarcomas de partes blandas en otras localizaciones anatómicas y cuya dosis es de 60 Gy, aplicándolas en 6 semanas.

Se ha utilizado la quimioterapia después de la cirugía, pero aún es incierto el beneficio y efectividad de este tratamiento. Utilizando los mismos esquemas que se manejan para sarcomas de partes blandas de otras localizaciones.

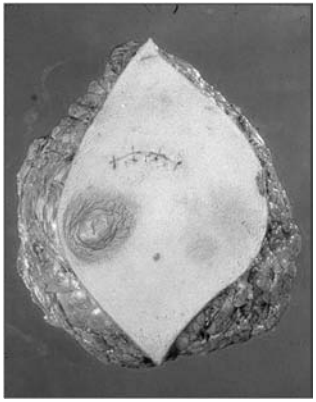


Figura 40-6. Mastectomía simple con bordes amplios y resección de músculo pectoral mayor.

Figura 40-7. Pieza de Patología. Angiosarcoma moderadamente diferenciado sin tumor en bordes ni lecho quirúrgico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez A. Lalsie R. Sarcoma de la mama. Casuística de 14 años en el Hospital Oncológico, Padre Machado. Rev Ven Oncol 2002; 14:198-201.
2. Manoj Pandey. Primary sarcoma of the breast. J Surg Oncol 2004;87:121-25.
3. Ramia JM, et al. Sarcoma estromal de mama. Cir Esp 2000;67:313-14.
4. Gutmann H, et al.Sarcoma of the breast implications for the extent of therapy. M D Anderson experience surgery 1994; 116: 505-507.
5. Moore MP, et al. Breast sarcoma. Surg Clin North Am 1996;76:383-92.
6. Rosai MD, et al. Breast. Ackerman´s Surgical Pathology. 8a ed. Mosby:1996,1614.
7. Rosai MD, et al.Breast. Ackerman´s Surgical Pathology. 8a ed. Mosby:1996,1615.
8. Greenwalt DE, et al. Localitation of a membrane glycoprotein in benign fibrocystic disease and infiltrating duct carcinomas of human breast with use of a monoclonal antibody to guinea pig. Am J Pathol 1989;118:351-59.
9. Jarash ED, et al. Differential diagnosis of benign epithelial proliferations an carcinomas of the breast using antibodies to citokeratins. Human Pathol 1980;19:276-89.
10. Joshi K, et al. Cell proliferation in the rat mammary gland during pregnancy and lactation. Lab. Invest 1986;54:52-61.
11. Joshi K. Cell proliferations en the human mammary epithelium differential contribution by epithelial and mioepithelial cells. Am J Pathol 1986;124:199-206.
12. Kiaer HW, et al. Focal pregnancy like changes in the breast. Act Pathol Microbiol. Scand 1985;85: 931-41.
13. Norris HJ, et al.Sarcomas and related mesenquymal tumors of the breast. Cancer 1968;22:22-28.
14. Kennedy T, et al.Sarcoma of the breast. Br J Cancer 1967;21:635-44.
15. Fabregas R, et al.Sarcomas mamarios. Mastología. 2a ed. Barcelona: Masson; 2000.
16. Moore M, et al.Sarcoma mamario. Clínicas Quirúrgicas de Norteamérica. Mc Gran Hill Interamericana; 1996,p375-84.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

17. Rosemberg S, et al.Sarcomas de partes blandas y de los huesos. Cáncer principios y prácticas de oncología. Ed. Salvat, 1984,p 950-1009.
18. Fattanch A Tavasoli. Sarcomas Pathology of the breast. 2do ed. Mc Graw Hill;1999.
19. Berg JW, De Cross, et al.Stromal sarcomas of the breast. Cancer 1962; 15:414-18.
20. Azozopardi JG, et al.Problems in breast pathology. WW Saunders; 1979.
21. Guttmann H, Pollock, et al. Society of surgical oncology. 46th Annual cancer symposium in conjunction with the society of head and neck surgeons. March 18-21. 1993 Los Angeles California pp 76.
22. Jones MW and cols. Fibrosarcoma malignant fibrous histiocytoma of the breast. A clinic pathological study of 32 cases. Am J Surg Pathol 1992; 16:667-74.
23. Hummer CD, et al. Liposarcoma of the breast. A case of bilateral involvement. Am J Surg 1967; 113:558-561.
24. Hunter TB, et al. Angiosarcoma of two cases report an a review of the literature. Cancer 1985; 56:2099-2106.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

41 CÁNCER DE ESÓFAGO

Efraín A. Medina Villaseñor / Ismael Quezada Adame / Luis R. Díaz Rodríguez

DEFINICIÓN

El cáncer de esófago es una de las neoplasias malignas gastrointestinales que más ha acrecentado su frecuencia y modificado su forma de presentación histológica en los últimos años en todo el mundo, sobre todo en países occidentales, incluido México. Su prevención o detección temprana son los objetivos primordiales, sin embargo, como en muchos cánceres, la presencia de síntomas es sinónimo de etapa avanzada al momento de diagnóstico, lo que condiciona un mal pronóstico, por lo que el médico debe conocer los factores asociados y métodos paraclínicos para identificar condiciones predisponentes con el fin de evitar la progresión de la enfermedad.

EPIDEMIOLOGÍA

Actualmente ocupa el octavo lugar de todos los tipos de cáncer a nivel mundial.[1] La tasa de mortalidad es de aproximadamente 5 casos/100,000 habitantes en Estados Unidos, país en el que se presentaron más de 16,000 nuevos casos y más de 14,000 muertes en 2008.[2] En la unión europea las estadísticas son similares,[3] mientras que en algunas regiones endémicas en desarrollo, éstas aumentan, reportándose hasta 100 casos/100,000 habitantes, sin olvidar que hay una gran variabilidad geográfica.[4] Son sitios de prevalencia alta, Asia, sur-este de África y norte de Francia.[5]

En México a pesar de ser el quinto cáncer gastrointestinal más frecuente, tiene una tasa de 0.77 casos/100,000 habitantes.[6]

Es necesario hacer hincapié en que la distribución geográfica varía también de acuerdo a la estirpe histológica, siendo más frecuente la de células escamosas en zonas endémicas y el adenocarcinoma en no endémicas. En los últimos 30 años la presentación de adenocarcinoma se ha cuadruplicado.[7]

En general, tiene preferencia por el sexo masculino (aproximadamente 5:1), con edad de presentación entre los 50-70 años.[8] En Estados Unidos la raza negra es tres veces más afectada que la blanca, aunque se ha observado que, para el adenocarcinoma, esto se invierte.[9]

ETIOLOGÍA

El alcoholismo y el tabaquismo, juntos e independientemente éste último, son factores asociados con la presencia de cáncer esofágico de células escamosas. La incidencia aumenta hasta 5 veces en fumadores moderados pero disminuye después de abandonar el hábito.[10-12]

Se ha encontrado que factores nutricionales como la deficiencia de hierro, vitamina A, C, E, B12, rivoflavina y ácido fólico predisponen patolo-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

gías relacionadas con este tipo de cáncer (como en el Síndrome Plummer-Vinson) al igual que síndromes de mala absorción (enfermedad celíaca). La disminución de elementos del suelo (molibdeno, hierro, magnesio, selenio y zinc) que promueven acumulación de cancerígenos del tipo de las nitrosaminas en las plantas es otro factor asociado. Entidades como la acalasia, divertículos esofágicos, neoplasias primarias de cabeza y cuello, tilosis palmar, infección por virus del papiloma humano, ingesta previa de cáusticos, radiación ionizante y consumo de mate también se han relacionado con el cáncer esofágico.[8,13-22]

En cuanto al adenocarcinoma, los factores predisponentes son la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y el esófago de Barrett. Este último se define como la transformación del epitelio escamoso esofágico por columnar o glandular y eleva asta 40 veces el riesgo de cáncer.[23,24]

PATOGENIA

El carcinoma epidermoide se presenta principalmente en el tercio medio (50%), seguido del inferior (35%), el cual es el sitio de desarrollo del adenocarcinoma; el otro 15% se encuentra en el tercio superior.[8]

Para transformarse en maligna, la célula normal modifica ciertas de sus características genéticas estimulada en alguna medida por los factores mencionados previamente. Prolifera en forma descontrolada, evita la apoptosis (muerte celular programada), ignora las señales anticrecimiento, promueve la angiogénesis, finalizando con la invasión local y a distancia (metástasis). Inicialmente hay sobreproducción de oncogenes (ciclina D1, c-myc, factor de crecimiento epidérmico) y disminución de genes supresores (p53, p21, p16) lo que hace que la población celular se desequilibre en cuanto a producción y pérdida, consiguiendo así la forma de invadir.[25-30]

Con el fin de explicar la patogénesis del adenocarcinoma, recordemos que el esófago se expone a múltiples elementos que lo agreden; entre ellos están el ácido gástrico en el RGE, sales biliares, pancreáticas, alimentos y bebidas calientes o frías, enzimas salivales y producción de óxido nítrico. Esto provoca acumulación de citocinas y otros mediadores inflamatorios que producirán radicales libres con la finalidad de eliminar células dañadas, sin embargo además de esto pueden inducir mutaciones genéticas que confieren supervivencia celular y expansión clonal de células malignas tipo Barrett.

Se ha observado además que las citocinas en el Barrett promueven aumento de citocinas de linfocitos T cooperadores, aumenta la proporción de células plasmáticas y mastocitos con respecto a los macrófagos y CD8+, lo que indica una respuesta inflamatoria humoral, a diferencia del estado pro inflamatorio propio de la esofagitis.

El ácido retinoico, fuente de vitamina A (inductora de diferenciación celular), está aumentado en el esófago de Barrett, y se ha observado, ex vivo, diferenciación a epitelio columnar. La metaplasia puede ser producida por el compartimento estromal lo que sugiere un origen submucoso desde los conductos glandulares o transición del mesénquima, más que diferenciación del epitelio o células madres escamosas. Posteriormente sobreviene la displasia de bajo grado, alto grado y transformación a adenocarcinoma, paro lo cual pueden pasar varios años.

Las células del adenocarcinoma producen telomerasa con lo que garantizan su inmortalidad y mediante el uso de los receptores COX-2, desactivación del gen p53 y disminución del receptor FasL evaden su apoptosis. A su vez, el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), VEGFR2 y los COX-2 promueven la angiogénesis. Finalmente la disminución de la E-cadherina condiciona pérdida de adhesión celular y aumenta el riesgo de invasión y metástasis.[7]

Una vez que se produjo la transformación a células malignas, el tumor puede presentarse en forma ulcerada, fungoide o infiltrante y extenderse por la submucosa en sentido cefálico, penetrar transmuralmente a estructuras del mediastino (tráquea, bronquio principal izquierdo, aorta, pe-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

ricardio, pleura), hacer metástasis ganglionar y diseminarse por la red linfática en forma longitudinal llegando a pulmón, hígado, hueso, riñón, pleura y sistema nervioso central.

Cuando el paciente tiene síntomas, el promedio de vida sin tratamiento es de 9 meses, falleciendo casi siempre de neumonía.[8]

SÍNTOMAS

Como ya se ha comentado, la presencia de síntomas equivale a una etapa avanzada. Éstos son principalmente (en más del 90% de los pacientes) disfagia progresiva, inicialmente a sólidos y posteriormente a líquidos, y pérdida ponderal acelerada.

La odinofagia, dolor torácico, tos y disfonía indican invasión a órganos vecinos, mientras que la neumonía puede ser dato de complicaciones como obstrucción o fístula aerodigestiva.

SIGNOS

No existen datos directos de éste tipo de cáncer a la exploración física, incluso es difícil encontrar adenopatías cervicales; es posible identificar signos asociados a las complicaciones o caquexia.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se hace diagnóstico diferencial mediante estudio histopatológico con tumores benignos de esófago como el leiomioma o pólipos, y con tumores malignos poco frecuentes como el carcinoma de células pequeñas, el melanoma y el leiomiosarcoma. Además se debe diferenciar de otros tipos de cáncer de órganos vecinos que invaden al esófago en forma secundaria (tiroides, estómago, bronquios, pulmón).

ESTUDIOS PARA EL DIAGNÓSTICO

Se realiza radiografía simple de tórax en búsqueda de niveles hidroaéreos, infiltrados pulmonares secundarios a aspiración, derrame pleural, ensanchamiento mediastinal por invasión tumoral o crecimiento ganglionar.

El trago de bario es útil para detectar defectos de llenado; cuando es de doble contraste (bario, aire) se pueden identificar lesiones más pequeñas (Figura 41-1 A y B)

Los estudios de laboratorio ayudan a determinar alteraciones del estado general del paciente. La TAC contrastada es indispensable para valorar la extensión de la enfermedad y alteraciones viscerales; detecta el tumor primario en un 75-80% con una sensibilidad para extensión regional del 50-70%; establece resecabilidad en un 75%, pero no es útil para valorar respuesta al tratamiento.[31]

Tomografía de emisión de positrones (TEP) con fluorodesoxiglucosa ayuda a evaluar extensión de enfermedad y respuesta al tratamiento adyuvante por lo que, de estar disponible, es útil.[32]

La endoscopia de todo el tracto gastrointestinal alto es el estudio de mayor valor diagnóstico, ya que la biopsia con cepillado dan hasta un 90% de exactitud diagnóstica. Se indica broncoscopía cuando hay tumor del tercio superior o medio (por arriba de la carina) sin evidencia de metástasis a

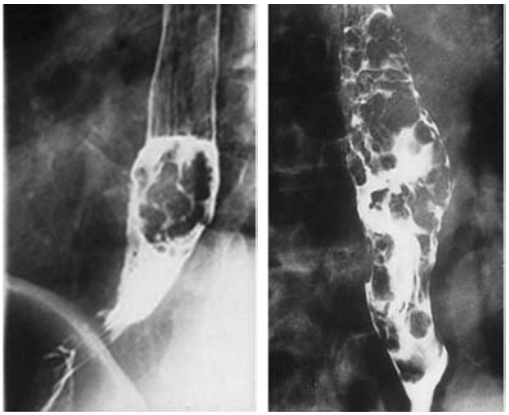


Figura 41-1 A y B. Trago de bario en un tumor de esófago medio (izquierdo) y tumor irregular extenso (derecho).

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

distancia, con la finalidad de valorar invasión local.[3] (Fig. 41-2 A,B,C)

El ultrasonido endoscópico (USE) con biopsia con aguja fina (BAAF) guiada se indica cuando no hay metástasis a distancia, si ya la hay solo será útil para etapificar; en manos expertos determina invasión a pared en un 50-90%, y estima ganglios mediastínicos en un 67-100%. La desventaja de este estudio es que su valor se relaciona directamente con la experiencia del realizador (operador-dependiente).[31](Fig.41-3)

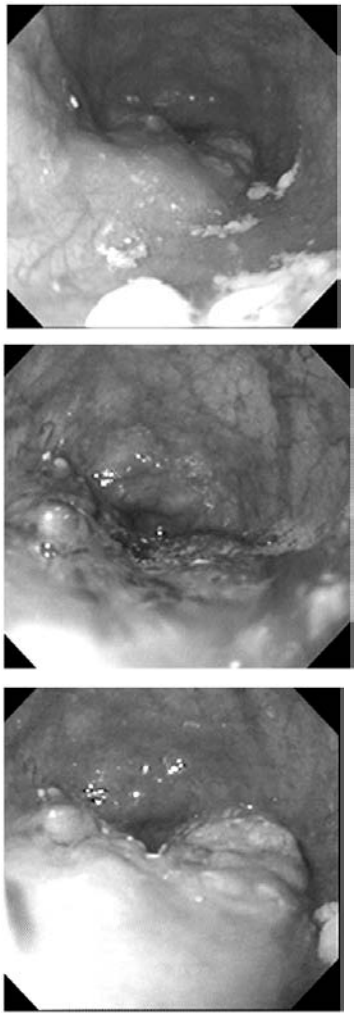


Figura 41-2 A, B, C. Cáncer esofágico avanzado, vistas endoscópicas.

La laparoscopía diagnóstica puede ser una opción para etapificar cuando no hay evidencia de metástasis a distancia y el tumor se localiza en la unión esofagogástrica, además de que ayuda a descartar lesiones ocultas intraperitoneales.[33]

Cuando ya se ha determinado la etapa y se planea tratamiento quirúrgico específico, como la trasposición de colon, se indican estudios complementarios para preparar dicho evento. En este caso, el colon por enema, colonoscopia y arteriografía son indispensables.[34]

ESTADIFICACIÓN

Ésta se realiza en base a la clasificación TNM (Tabla 41- 1 y Fig. 41-4), mediante los estudios de diagnóstico ya comentados o cirugía etapificadora.[3,34]

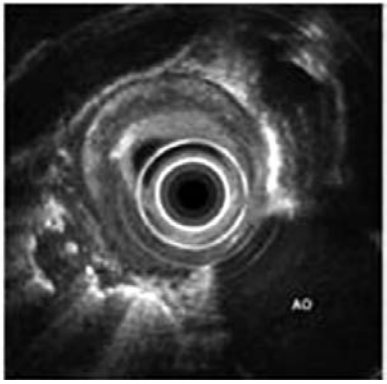


Figura 41-3. Cáncer esofágico T4, USE.

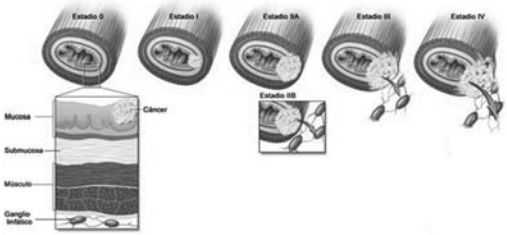


Figura 41-4. Esquema de la clasificación por estadios.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Clasificación TNM de Carcinoma de Esófago de la American Joint Committee on Cancer (AJCC)

Tumor Primario (T)

TX No es posible evaluar el tumor primario
T0 No hay evidencia de tumor primario
Tis Carcinoma in situ
T1 El tumor invade la lamina propria o submucosa
T2 El tumor invade la muscularis propria
T3 El tumor invade la adventicia
T4 El tumor invade estructuras adyacentes

Ganglios linfáticos regionales (N)

NX No se pueden evaluar ganglios linfáticos regionales
N0 No hay metástasis a ganglios linfáticos regionales
N1 Hay metástasis en ganglios linfáticos regionales

Metástasis a Distancia (M)

MX No se pueden evaluar metástasis a distancia
M0 No hay metástasis a distancia
M1 Metástasis a distancia
Tumores del esófago torácico inferior:
M1a Metastasis en ganglios linfáticos celíacos
M1b Otras metástasis a distancia
Tumores del esófago torácico medio:
M1a No se aplica
M1b Ganglios linfáticos no regionales y/u otras metástasis a distancia
Tumores del esófago torácico superior:
M1a Metástasis en ganglios cervicales
M1b Otras metástasis a distancia

Agrupación por Etapas

Etapa 0	Tis	N0	M0
Etapa I	T1	N0	M0
Etapa IIA	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Etapa IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
Etapa III	T3	N1	M0
	T4	Cualq. N	M0
Etapa IV	Cualq. T	Cualq. N	M1
Etapa IVA	Cualq. T	Cualq. N	M1a
Etapa IVB	Cualq. T	Cualq. N	M1b

Grado Histológico (G)

GX No es posible evaluar el grado
G1 Bien diferenciado
G2 Moderadamente diferenciado
G3 Mal diferenciado
G4 Indiferenciado

Tabla 41-1. Clasificación TNM de la American Joint Committee on Cancer. 2002

TRATAMIENTO

Tratamiento para la enfermedad limitada (Tis-T2, N0-1,M0)

Se requiere de una planeación multidisciplinaria del tratamiento. La cirugía es el estándar de oro solo en pacientes minuciosamente seleccionados con tumores localizados operables.

La cirugía es el tratamiento de elección en etapas Tis-T1a N0. La resección endoscópica de la mucosa se encuentra en investigación.

Para el carcinoma de células escamosas en etapa T1-2 N0-1 se indica también cirugía, aunque la sobrevida no es mayor del 25% si están involucrados ganglios regionales.

Si el paciente no puede ser sometido a cirugía debido a un estado general no idóneo para ello, se recomienda la quimiradioterapia. Ésta debe ser indicada preoperatoriamente si se trata de un adenocarcinoma en aquellos pacientes sin contraindicación quirúrgica.[3]

Tratamiento para la enfermedad localmente avanzada (T3-T4, N0-1, M1)

La cirugía sin manejo adyuvante no es el tratamiento estándar, la resección completa del tumor es posible en menos del 30% de los casos con pT3,T4. Aun a pesar de la resección completa, la sobrevida es menor del 20%

Los pacientes se pueden beneficiar de la quimioterapia preoperatorio, particularmente quimioradioterapia preoperatoria, incrementando el índice de resección completa del tumor, mejorando el control local y la sobrevida. Sin embargo, puede aumentarse la mortalidad posoperatoria. Se considera el tratamiento definitivo la quimioradioterapia preoperatoria seguida de cirugía de rescate en esta etapa clínica.[3]

Cirugía

El tratamiento quirúrgico puede incluir etapifica-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

ción, resección con intento curativo y paliación. La intención de la cirugía debe ser lograr una resección R0. Se deben evitar las resecciones paliativas en pacientes con tumor francamente irresecable o cáncer avanzado que pueden paliarse. La sobrevida a 5 años después de resección R0 es de 15% a 20%, y la sobrevida media después de resección R0 es aproximadamente de 18 meses.

Los resultados clínicos a largo plazo dependen de la etapa inicial del carcinoma al diagnóstico. Los tumores etapa I, II y III se consideran potencialmente resecables. Una etapificación preoperatoria intensiva puede dar como resultado una mejor estratificación pronóstica, mejor selección de pacientes para tratamiento quirúrgico, y mejor sobrevida global. La selección de pacientes para cirugía incluye una evaluación para ver si están en buena condición clínica y determinar la extensión de su cáncer. Los pacientes con comorbilidad avanzada, incluyendo enfermedad cardíaca y pulmonar severa no se consideran para resección, pero pueden beneficiarse con intervenciones paliativas no invasivas.

En general se considera como candidato a tratamiento quirúrgico el paciente con tumor más allá de 5 cm del cricofaríngeo; cuando se encuentra antes, solo se debe considerar quimioterapia.

Se define como irresecable al tumor que invade corazón, grandes vasos, tráquea pulmón, hígado, páncreas o bazo; la presencia de invasión de ganglios no resecables celiacos, aórticos y metástasis sistémicas son otros criterios.[34]

ABORDAJES

Son varios los abordajes quirúrgicos, dependiendo del tamaño y localización del tumor primario así como la preferencia del cirujano. La localización óptima de la anastomosis ha sido objeto de debate. Las ventajas de la anastomosis cervical incluyen una resección más extensa del esófago, la posibilidad de evitar una toracotomía, síntomas de reflujo menos severos y complicaciones menos serias relacionadas con fuga de la anastomosis. Las ventajas de la anastomosis torácica incluyen una menor incidencia de fuga de la anastomosis y una tasa menor de estenosis. Aunque algunos cirujanos prefieren la transposición de colon, la mayoría utilizan el estómago como el conducto para sustituir el esófago después de la esofagectomía. La transposición de colon generalmente se reserva para pacientes que han tenido cirugía gástrica previa u otros procedimientos que hayan devascularizado el estómago. El uso del conducto gástrico simplifica el procedimiento y se asocia con una satisfacción equivalente del paciente y menos complicaciones postoperatorias

El abordaje Ivor-Lewis consiste en toracotomía derecha con laparotomía y con anastomosis esofagogástrica torácica superior (a nivel o por arriba de la vena ácigos). Se moviliza el estómago para usarlo como conducto, con disección de los ganglios celíacos y gástricos izquierdos, división de la arteria gástrica izquierda y preservación de las arterias gastroepiplóica y gástrica derecha. Este abordaje se puede utilizar para lesiones en cualquier localización torácica, pero los márgenes pueden ser inadecuados para tumores en el esófago medio.

La cirugía transhiatal (Grey-Turner) popularizada por Orringer, consiste en una incisión abdominal y otra cervical izquierda. La movilización del estómago para usarlo como el conducto se lleva a cabo como en la esofagogastrectomía de Ivor-Lewis. Este procedimiento se completa por la incisión abdominal, y el conducto gástrico se pasa a través del mediastino y se exterioriza en la incisión cervical para la anastomosis esofagogástrica. Este abordaje se puede utilizar para lesiones en cualquier localización torácica, sin embargo, la disección transhiatal de tumores del esófago medio grandes, adyacentes a la tráquea es difícil y puede resultar peligrosa.

El de Sweet o toracoabdominal izquierdo, se realiza a través de una incisión en el 8° espacio intercostal. La anastomosis esofagogástrica se hace en el tórax izquierdo, generalmente por arriba de la vena pulmonar inferior, aunque se puede hacer

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

más alta si se tuneliza el conducto por debajo del cayado aórtico. Este abordaje se puede usar para lesiones de esófago distal, tumores de la unión esofagogástrica a 35cm o más de incisivos.

La cirugía de mínima invasión solo se reserva para etapificar y en estudios de investigación adecuadamente diseñados en instituciones con la infraestructura y experiencia necesaria; por el momento no se recomienda como estándar de tratamiento.[3,8,33,34]

Es importante destacar que para realizar una disección ganglionar adecuada se deben extirpar al menos 15 ganglios.

Radioterapia

La radioterapia (RT) preoperatoria no ofrece beneficios en la supervivencia sobre la cirugía sola por lo que no se recomienda. Se debe reservar para paliación o para pacientes que clínicamente no pueden tolerar la quimioterapia.

Otras alternativas de radioterapia, como los sensibilizadores de células hipóxicas y el hiper fraccionamiento, no han resultado en una ventaja clara en sobrevida. La experiencia con radiación intraoperatoria como una alternativa a la radioterapia externa es limitada. La RT conformacional y de intensidad modulada se están investigando en la actualidad. En terapia adyuvante, los estudios aleatorios no muestran una ventaja en sobrevida para la RT preoperatoria o postoperatoria sola.[3,8,34]

Quimio-Radioterapia y Braquiterapia

En pacientes con tumor resecable, la quimio-radioterapia mas cirugía reducen significativamente la mortalidad a 3 años en comparación con cirugía sola; la quimio-radioterapia preoperatoria también redujo la etapa del tumor. Sin embargo, la mortalidad postoperatoria aumentó significativamente con la quimio-radioterapia neoadyuvante. Algunos estudios sugieren que la quimio-radiación neoadyuvante y cirugía mejoran la sobrevida a 3 años y reducen la recaída locorregional comparado con cirugía sola, sin embargo se debe continuar la investigación al respecto.

La braquiterapia sola es una modalidad paliativa y da como resultado una tasa de control local de 25% a 35% y una sobrevida media de aproximadamente 5 meses.[3,8,34]

Quimioterapia

La quimioterapia preoperatoria, en estudios recientes, ha demostrado cierto beneficio en la sobrevida aunque no se ha aclarado en qué pacientes (de acuerdo a su estadificación, localización o estirpe) y podría incrementar la mortalidad postoperatoria.[3]

Los fármacos quimioterápicos que se consideran activos contra carcinoma de esófago son pocos. En los últimos 25 años, solo 16 fármacos citotóxicos se investigaron contra carcinoma metastásico. La actividad de casi todos estos agentes fue establecida contra histología de células escamosas. El cisplatino se ha considerado uno de los fármacos más activos, con una tasa de respuesta en monoterapia en un rango constante de 20% o más. Fármacos más antiguos considerados activos incluyen 5-FU, mitomicina, cisplatino, bleomicina, metotrexato, doxorrubicina y vindesina. Fármacos nuevos que han mostrado actividad incluyen paclitaxel, docetaxel, vinorelbina, oxaliplatino con 5-FU, lobaplatino, irinotecan, nedaplatino y gefitinib.[8,34]

La combinación de 5-FU con cisplatino se considera una terapia aceptable, siendo el esquema más investigado y más comúnmente utilizado en pacientes con carcinoma de esófago. Las tasas de respuesta reportadas de esta combinación varían entre 20% y 50%. Paclitaxel combinado con 5-FU y cisplatino ha demostrado actividad en pacientes con carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma. Además, la combinación de irinotecan (CPT-11) y cisplatino parece tener actividad particularmente contra carcinoma de células escamosas. Por otro lado se debe considerar que la quimioterapia combinada se asocia a una mayor morbilidad.[3,8,34]

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Paliación Endoscópica

Para tratar obstrucción, disfagia, fístula traqueoesofágica y sangrado gastrointestinal en pacientes con carcinoma irresecable o incurable asociado con disfagia se debe hacer énfasis en dar alivio sintomático, lo cual puede mejorar el estado nutricional, la sensación de bienestar y la calidad de vida en general.

Los métodos paliativos endoscópicos actualmente disponibles para resolver la disfagia incluyen dilatación con balón o bujías, termocoagulación (laser), inyección de alcohol o quimioterápicos, terapia fotodinámica (TFD), radiación intracavitaria y colocación de una prótesis de plástico o metal expandible. La combinación de TFD y los stents autoexpandibles proporcionan la mejor resultado para paliar la obstrucción, y cuando se utilizan con cubierta de silicón son útiles en el tratamiento de las fístulas aerodigestivas. Finalmente el uso de sondas de gastrostomía o yeyunostomía por ésta vía, son recomendables para mejorar el estado nutricional.[3,8,34]

Otros tipos de tratamiento

Se encuentran en fase de investigación varias modalidades de terapia. Algunas de ellas son los agentes antiproliferativos, agentes inductores de apoptosis, terapia antiangiogénica, agentes anti invasivos, cada uno de ellos dirigidos a alguna de las fases moleculares patogénicas del cáncer ya descritas en párrafos anteriores. Entre estos agentes se pueden mencionar la gefitibina y trastuzumab, así como terapia genética con el ONYX-015,adenovirus creado para hacer réplicas de forma selectiva en las células tumorales con pérdida de p53 normal y células con mutación de p53o p14.35 Todo esto sin embargo solo debe ser visto como una perspectiva a futuro una vez se concluyan las investigaciones y se confirme su utilidad.

COMPLICACIONES

Las complicaciones cuando no se da tratamiento son principalmente infecciones de vías respiratorias bajas que en muchos casos llevan a la muerte. Estenosis esofágica hasta obstrucción casi total, hemorragia del tumor y perforación de éste a órganos vecinos son posibilidades. Además se presentan fístulas aerodigestivas en etapas avanzadas.

Por otro lado, las complicaciones postquirúrgicas (esofagectomía) más comunes, son la atelectasia alcanzando hasta un 21-26% de frecuencia, neumonía e insuficiencia respiratoria en 10-27% de los pacientes, fuga por la anastomosis en 10-15% aunque algunos reportan datos menores. La mortalidad general es del 50%.[8]

TERAPIA DE RESCATE

La terapia de rescate puede variar de una intervención agresiva con intención curativa en pacientes con recidiva locorregional a un tratamiento con intención estrictamente paliativa en pacientes cuya curación no es posible. En pacientes con recidiva local que no han recibido RT o quimioterapia, se prefiere RT y quimioterapia concomitante (5-FU/cisplatino); otras opciones incluyen terapia endoscópica o cirugía. En pacientes que desarrollan una recidiva locorregional resecable después de quimio-radioterapia pero que no se han operado, se deberá determinar si el paciente está en condiciones de operarse y si la recidiva es técnicamente resecable. Si cumple con ambos criterios, la cirugía continúa siendo una opción. Si el paciente tiene otra recidiva después de cirugía, el carcinoma se deberá considerar incurable y el paciente debe recibir tratamiento paliativo. A los pacientes que no estén en condiciones médicas adecuadas y aquellos que desarrollan una recidiva inextirpable después de quimio-radioterapia se les puede ofrecer braquiterapia, tratamiento con laser, TFD o cualquier otra medida de la mejor terapia de apoyo incluyendo dilatación de esófago, control del dolor, alimentación enteral y/o tratamiento para controlar

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

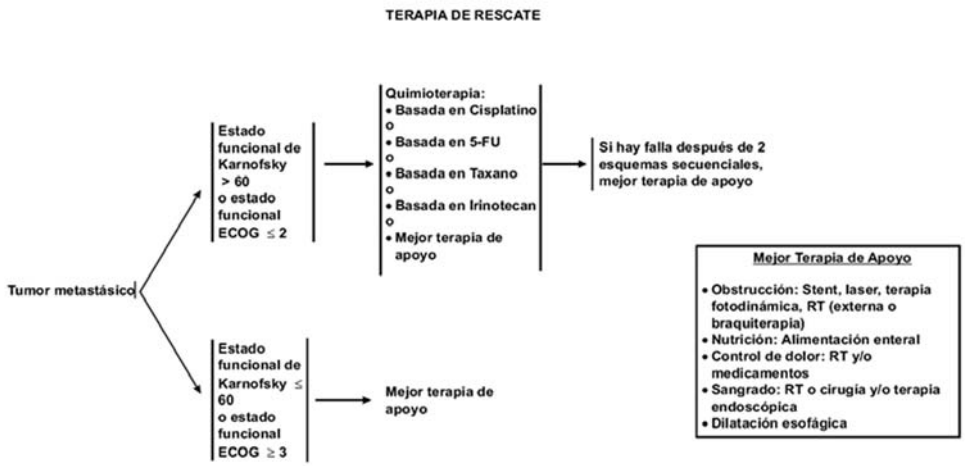


Figura 41-5. Terapia de rescate y mejor terapia de apoyo.

las hemorragias. En pacientes con carcinoma metastásico, solamente es apropiada la terapia de apoyo. El ofrecer la mejor terapia de apoyo sola o junto con quimioterapia deberá basarse en el estado funcional del paciente. A los pacientes con un puntaje de estado funcional de Karnofsky de 60 o menos o con un puntaje de 3 o más en la escala del Grupo Cooperativo del Este (Eastern Cooperative Group ECOG), se les deberá ofrecer solamente la mejor terapia de apoyo. A los pacientes con mejor estado funcional se les puede ofrecer solamente la mejor terapia de apoyo o bien con quimioterapia la cual puede consistir en un esquema basado en 5-FU, cisplatino, taxanos o irinotecan. Se pueden ofrecer dos esquemas secuenciales a los pacientes.[3,34](Fig 41-5).

PRONÓSTICO

En pacientes sometidos a esofagectomía la sobrevida a 2 años es del 31%, a 3 años del 24%, y a 5 años del 21%; un estudio japonés encontró diferencia del pronóstico de acuerdo al estadio de la enfermedad, concluyendo que el estadio I tenía una sobrevida del 60%, II del 30%, III del 20% y IV del 5%.[3,34]

SEGUIMIENTO

Todos los pacientes deberán ser vigilados sistemáticamente. En pacientes asintomáticos, el seguimiento incluirá historia clínica completa y exploración física cada 4 meses durante 1 año,

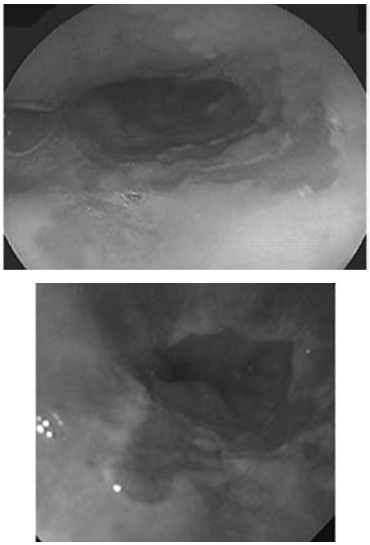


Figura 41-6 A y B. Esófago de Barrett, vistas endoscópicas

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Tabla 2

Manejo de Pacientes con Esófago de Barrett

Entidad	Vigilancia*	Tratamiento
Metaplasia (no displasia)	Anual x 2 después cada 2-3 años	Tratam. médico para ERGE†
DBG	Cada 6 meses x 2, después cada 12 meses	Tratam. médico para ERGE†
DAG	Proceder a opción de tratamiento (de preferencia) o Cada 3 meses en un paciente de alto riesgo para esofagectomía	Esofagectomía (de preferencia o Ablación de mucosa‡

ERGE, enfermedad de reflujo gastroesofágico; DAG, displasia de algo grado; DBG, displasia de bajo grado.

*La vigilancia incluye escrutinio endoscópico con biopsia de 4 cuadrantes.

†El tratamiento incluye omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, rabeprazol, o pantoprazol.

‡La ablación de mucosa utiliza terapia fotodinámica,coagulación con láser de argón, ablación con láser térmico o resección endoscópica de mucosa.

Tabla 41-2. Manejo de Pacientes Esófago de Barrett.

después cada 6 meses durante 2 años y después anual. Por indicación clínica, se deberá hacer una biometría hemática completa, evaluación química sérica completa y radiografía de tórax. También se deben considerar endoscopía y otros estudios radiológicos de acuerdo a su indicación clínica (p.ej., disfagia persistente o recidivante). Además, algunos pacientes pueden requerir dilatación de una estenosis en la anastomosis o inducida por quimiorradiación.[3,34]

Esófago de Barrett

Por considerarse una patología directamente relacionada con el desarrollo de adenocarcinoma, se debe llevar una vigilancia estrecha (Tabla 41-2 y Fig. 41- 6).[3,34]

BIBLIOGRAFÍA

1. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cáncer, incidence, mortality and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the World. J CLin Oncol 2006;24:2137-50.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin 2008; 58: 71-96.
3. Stahl M, Oliveira J. Esophageal cáncer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2008. 19 (supl 2):ii21-ii22.
4. Day NE, Varghese C. Oesophageal cáncer. Cancer Surv 1994; 19-20: 43-54.
5. Parkin DM, Muir CS. Cancer incidence in five continents. Comparability and quality of data. IARC Sci Publ 1992;45-173.
6. Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Cancerología, Asociación Mexicana de Patología: Registro histopatológico de neoplasias en México. Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud 2002.
7. Medina Franco Heriberto. Tumores Benignos y Malignos del Esófago. En: Aguirre-Rivero R ed.Tratado de Cirugía General. Asociación Mexicana de Cirugía General, Consejo Mexicano de Cirugía General. México: Manual Moderno; 2003,p 627-34.
8. Younes M, Henson DE, Ertan A, Miller CC. Incidence and survival trends of esophageal carcinoma in the United States: racial and gender differences by his-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

tological type. Scand J Gastroenterol. 2002; 37: 1359-65.

9. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, et al. The role of tobacco, snuff and alcohol use in the aetiology of cancer of the oesophagus and gastric cardia. Int J Cancer 2000;85:340-46
10. Enzinger PC, Mayer RJ, Esophageal Cancer. N Engl J Med. 2003;349:2241-52.
11. Layke JC, Lopez PP. Esophageal cancer: a review and update. Am Fam Physician. 2006;73:2187-94.
12. Rogers MAM, Thomas DB, Davis S, Vaughn TL, Nevissi AE. A case control study of element levels and cancer of the upper aerodigestive tract. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1993; 2:305.
13. Swaroop VS, Damle SR, Advani SH, Desai PB. Nutrition and esophageal cancer. Semin Surg Oncol 1989;5:370.
14. Choung JJH, Dubovik S, McCallum RW. Achalasia as a risk facor for esophageal carcinoma: a reappraisal. Dig Dis Sci 1984;29:1105.
15. Scherübl H, Von Lampe B, Faisse S, et al. Screening for oesophageal neoplasia in patients with head and neck cancer. Br J Cancer 2002;86:239-243.
16. Hashimoto CL, Iriya K, Baba ER, et al. Lugol's dye spray chromoendocopy establishes early diagnosis of esophageal cancer in patients with primary head and neck cancer. Am J Gastroenterol 2004.
17. Ashworth MT, Nash JRG, Ellis A, et al. Abnormalities of differentiation and maturation in the oesophageal squamous epithelium of patients with tylosis: morphological features. Histopathology 1991:19: 303.
18. Isolauri J, Markkula H. Lye ingestion and carcinoma of the esophagus. Acta Chir Scand 1989;155:296.
19. Ogino T, Kato H, Tsukiyama I, et al. Radiation-induced carcinoma of the esophagus. Acta Oncol 1992;31:475.
20. Togawa K, Jaskiewicz K, Takahashi H, et al. Human papiloma virus DNA sequences in esophagus squamous cell carcinoma. Gastroenterology. 1994;107:128.
21. Victoria CG, Munoz N, Horta BL, et al. Patterns of mate drinking in a Brazilian city. Cancer Res 1990;50:7112.
22. Cameron AJ, Romero Y. Symptomatic gastro-oesophageal reflux as a risk factor for oesophageal adenocarcinoma. Gut 2000; 46:754-55.
23. Altorki NK, Oliveira S, Schrump DS. Epidemiology and molecular biology of Barrett's adenocarcinoma. Semin Surg Oncol 1997;13:270-280.
24. Andl CD, Mizushima T, Nakagawa H, et al. Epidermal growth factor receptor mediates increased cell proliferation, migration, and aggregation in esophageal keratinocytes in vitro and in vivo. J Biol Chem 2003;278:1824-30.
25. Fong LY, Mancini R, Nakagawa H, et al. Combined cyclin D1 overexpression and zinc deficiency disrupts cell cycle and accelerates mouse forestomach carcinogenesis. Cancer Res. 2003;63: 185-95.
26. Suliman Y, Opitz OG, Avadhani A, et al. p63 expression is associated with p53 loss in oral-esophageal epithelia of p53 deficient mice. Cancer Res 2001;61:6467-73.
27. Lu SH, Hsieh LL, Luo FC, et al. Amplification of the EGF receptor and c-myc genes in human esophageal cancers. Int J Cancer 1988;42:502.
28. Yamamoto T, Kamata N,Kawano H, et al. High incidence of amplification of the epiderman growth factor receptor gene in human squamous carcinoma cell lines. Cancer Res 1986;46:414.
29. Opitz OG, Suliman Y, Hahn WC, et al. Cyclin D1 overexpression and p53 inactivation immortalize primary oral keratinocytes by a telomerase independent mechanism. J Clin Invest 2001; 108: 725.
30. Korst RJ, Altorki NK. Imaging for esophageal tumors. Thorac Surg Clin 2004;14:61-69.
31. Van Westreenen HL, Westerterp M, Bossuyt PM, et al. Systematic review of the staging performance of 18Ffluorodeoxyglucose positron emission tomography in esophageal cancer. J Clin Oncol 2004; 22:3805-812.
32. Krasna MJ, Reed CE, Nedzwiecki D, et al. CALGB 9380: a prospective trial of the feasibility of thoracoscopy/laparoscopy in staging esophageal cancer. Ann Thorac Surg 2001;71:1073-79.
33. Giaccone G. Targeted therapies in esophageal cancer. Proceedings cancer of esophagus and gastric cardia: from gene to cure. Amsterdam: European Cancer Centre, 2002 (abstract S40).
34. National Comprehensive Cancer Network NCCN.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Clinical Practice Guidelines in Oncology.v2. 2008. Disponible en: http://www.nccn.org

35. Khuri FR, Nemunaitis J, Cunningham CC et al. A controlled trial of intratumoral ONYX-05, a selectively-replicating adenovirus, in combination with cisplatin and 5-fluourouracil in patients with recurrent head and neck cancer. Nat Med 2000;6:879-885.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

42 CÁNCER GÁSTRICO

Rogelio Martínez Macías / Fernando Aragón Sánchez

EPIDEMIOLOGÍA

El adenocarcinoma gástrico fue causa líder de mortalidad por cáncer a nivel mundial en 1988, desde entonces ha tenido una tendencia a disminuir su frecuencia a nivel mundial y al parecer en México también.

Existen países en el mundo en donde el cáncer gástrico tiene una presentación de tipo epidémico, tal es el caso de Japón, algunos países del este europeo y algunos más de Sudamérica como Chile y Costa Rica.

En México, la información del registro histopatológico de neoplasias malignas para 1997, reporta 3,692 casos nuevos, que representa el 4.2% de las neoplasias malignas por topografía general y para el año 2002 registra 3,464 casos nuevos, que representan el 3.2% de las neoplasias en general.

Desafortunadamente la mortalidad continúa elevada registrándose 4,974 defunciones en 1999, que representan el 9.2% de la mortalidad de las neoplasias en general, que corresponde al segundo lugar como causa de muerte por cáncer. Con una mortalidad por cáncer gástrico en hombres a una tasa de 5.6 por 100,000 habitantes y en mujeres a una tasa de 4.8 por 100,000 habitantes. Para el 2002, se registraron mayor número de defunciones, con un total de 5,136, que representan el 8.7% de la mortalidad por cáncer en general.[1]

Es decir, aunque tiene una tendencia a disminuir su frecuencia en nuestro país, (ya que era el líder de las neoplasias del aparato digestivo y actualmente es poco menos frecuente que las neoplasias de colon y recto juntas), la mortalidad sigue siendo muy elevada; probablemente se debe a que el diagnóstico es demasiado tardío en nuestro medio, ya que en un hospital de concentración como lo es el Hospital General de México, la mayoría de las neoplasias gástricas se presentan en etapas III y IV, disminuyendo sustancialmente las posibilidades de curación ante lo avanzado de la enfermedad en el diagnóstico.

En México, es más frecuente el cáncer gástrico en el sexo masculino, ya que de acuerdo a informes del registro histopatológico de neoplasias malignas de 1994, se registraron 1,339 casos para hombres y 1,004 casos para el sexo femenino. Incrementando la incidencia en forma progresiva a partir de la cuarta década de la vida y con pico de incidencia en la séptima década de la vida, estos datos siendo semejantes a lo que sucede con el cáncer gástrico a nivel mundial.

Es una neoplasia que se presenta con mayor frecuencia a nivel distal, es decir a nivel de antro y cuerpo gástrico, aunque la tendencia es incrementarse a nivel proximal, lo que corresponde a fondo y unión esofagogastrica; lo cual preocupa porque de acuerdo a datos de Sunderland, es de peor pronóstico etapa por etapa a nivel proximal

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

ya que la posibilidad de diseminación ganglionar al momento del diagnóstico es hasta de 88%, teniendo involucro de ganglios subpilóricos hasta de un 12%.

Lauren en 1965, estableció una clasificación para la variante histológica más frecuente del cáncer gástrico que es el adenocarcinoma y que lo divide en Intestinal y difuso. La variante de tipo intestinal es más común en hombres, en población más vieja, en lugares donde el cáncer gástrico tiene una presentación de tipo epidémico, relacionado a factores del medio ambiente y sobre alteraciones de la mucosa gástrica como atrofia y metaplasia intestinal. Mientras que el difuso, es más común en mujeres, en población más joven, tiene asociación familiar y con el tipo sanguíneo A y no es típico que se presente sobre lesiones pre cancerosas.[2]

FACTORES DE RIESGO

Existen factores de riesgo relacionados al cáncer gástrico, como la ingesta de alimentos salados, alto consumo de nitratos y carbohidratos en la dieta, alimentación pobre en frutas y verduras, alimentos ahumados, ingestión de agua de pozo y tabaquismo. Antecedente de cirugía gástrica previa, sobre todo si esta cirugía se efectuó cuando menos 5 años antes del desarrollo de la neoplasia.

La infección por helicobacter pylori que se presenta en alta incidencia en personas con gastritis puede inducir un daño a la mucosa y un subsecuente desarrollo de gastritis atrófica crónica, así mismo, se han encontrado otros factores como la administración indiscriminada de antagonistas de receptores (H2) histamina y cierta relación con la anemia perniciosa; la metaplasia intestinal, los pólipos adenomatosos gástricos, la gastritis hipertrófica gigante o enfermedad de Menetrier, la poliposis adenomatosa familiar y los antecedentes familiares de cáncer gástrico se consideran factores de riesgo.

Para el adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal, Correa ha descrito un modelo de patogénesis: A partir de una mucosa normal, por factores del medio ambiente se llega a una atrofia gástrica, falla en la secreción ácido gástrica, incremento del PH, sobrepoblación bacteriana y mediante producción de nitritos aunado al componente de nitratos en la dieta se daña a la mucosa. De esta forma se ha demostrado en animales de experimentación que el componente N-nitroso de la dieta puede generar metaplasia intestinal y posteriormente carcinoma.[3]

PATOLOGÍA

El 95% de las neoplasias de estomago, lo ocupa el adenocarcinoma; aunque puede haber otras variantes histológicas como: Carcinoma de células escamosas, adenoacantoma, tumores carcinoides, leiomiosarcomas y linfomas.

Clasificación de Borrmann:

I.- Polipoide o fungante
II.- Lesiones ulceradas rodeadas de bordes elevados (circundantes)
III.- Lesiones ulceradas, infiltrantes de la pared gástrica.
IV.- Infiltración difusa.
V.- No clasificables.

El cáncer gástrico, tiene diferentes patrones de diseminación ya que tiene la capacidad de extenderse localmente, presentar diseminación linfática, diseminación peritoneal y dar metástasis a distancia sobre todo a pulmón e hígado.

Los ganglios linfáticos regionales de acuerdo a la nomenclatura occidental y de primer relevo son los peri gástricos en donde se incluyen: cardiales derechos, cardiales izquierdos, de la curvatura menor y mayor y los supra pilóricos e infra pilóricos. De segundo relevo se consideran a los siguientes: los de la arteria gástrica izquierda, arteria hepática común, tronco celiaco, hilio esplénico, arteria esplénica. Los demás grupos ganglionares para la nomenclatura occidental son considerados metástasis a distancia, aunque para nomenclatura Japonesa son considerados regionales: Los del ligamento hepatoduodenal,

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

retro pancreáticos, raíz del mesenterio, mesocolon transverso y paraórticos.[4]

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Estos pacientes tienen síntomas generales como pérdida de peso, anorexia, fatiga, refieren desde un malestar epigástrico hasta un franco dolor, si la tumoración es proximal con infiltración a unión esófago-gástrica experimentan disfagia, si la infiltración es importante al cuerpo gástrico y disminuye su capacidad y distensibilidad hay plenitud gástrica o saciedad rápida con la ingesta de alimentos, cuando la tumoración es distal o en el antro gástrico (Fig. 42-1) presentan problemas de evacuación del alimento a la primera porción del duodeno y hay estomago retencionista y vómitos de retención.[5]

Puede haber sangrado manifestado por hematemesis o melena y de acuerdo a la dimensión de la tumoración se puede palpar una masa epigástrica o en hipocondrio izquierdo,[6] (Fig. 42-2) pero cuando la enfermedad es más avanzada por compromiso tumoral, ganglionar o hepático los pacientes presentan síndrome ictérico y con el desarrollo de carcinomatosis peritoneal presentan ascitis (Fig. 42-3).

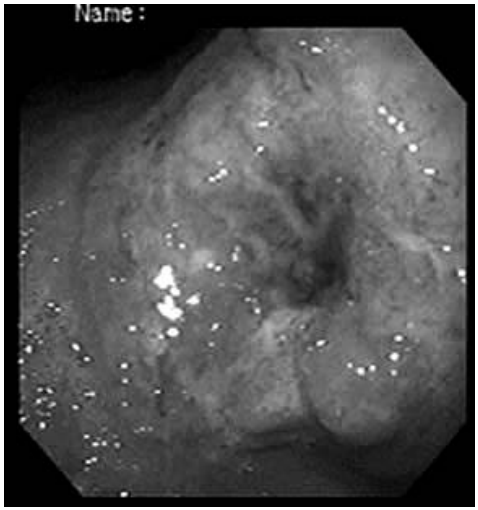


Figura 42-1. Endoscopia Neoplasia Gástrica.

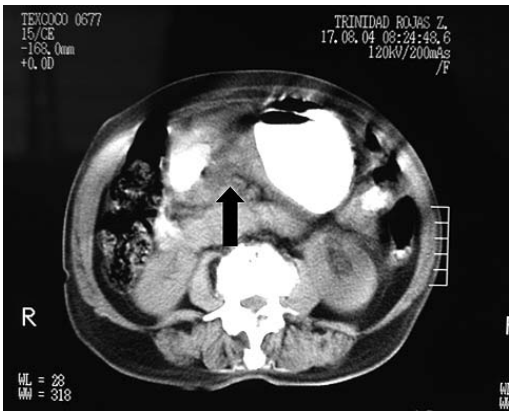


Figura 42-2. TAC. Tumor palpable.

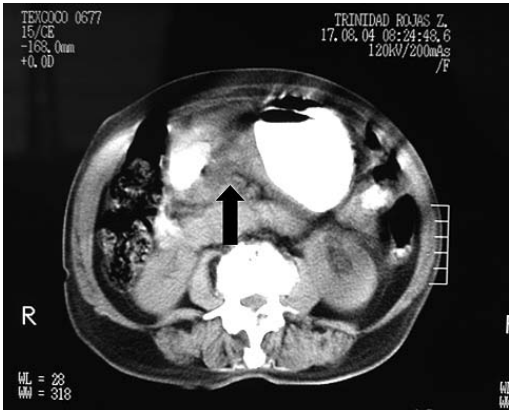


Figura 42-3. Carcinomatosis peritoneal.

En caso de que los tumores se desarrollen sobre la curvatura mayor con infiltración al epiplón mayor y colon transverso puede haber desarrollo de fístula o bien obstrucción del intestino grueso y por fijación e infiltración a otras partes del intestino delgado también puede presentarse obstrucción intestinal. El tumor de Krukenberg se presenta por metástasis a ovario y por implantes tumorales en el fondo de saco peritoneal pelvico se puede palpar el escalón de Blumer al tacto vaginal o rectal. La diseminación ganglionar a distancia puede palparse en los ganglios supraclaviculares izquierdos o de Virchow y axilares izquierdos o de Irish. Por infiltración al ligamento re-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Figura 42-4. Serie esofagogástrica. Úlcera Maligna.

Figura 42-5.TAC. Cáncer de Antro Gástrico.

dondo y región umbilical se palpan nódulos periumbilicales subcutáneos.[3]

PROTOCOLO ESTUDIO

Es necesario la elaboración de una historia clínica y examen físico completos, solicitud de estudios de biometría hemática, química sanguínea, examen general de orina, radiografía de tórax incluyendo un estudio lateral, pruebas de coagulación y pruebas de función hepática.[7]

Estudio baritado con doble contraste para esófago-estomago-duodeno (Fig. 42-4), estudios de extensión como tomografía axial computada (Fig. 42-5) o resonancia magnética nuclear y ultrasonido endoscópico cuando haya la disponibilidad. Es fundamental el estudio panendoscópico, así como las biopsias necesarias para definir histología.[8]

ESTADIFICACIÓN

Se encuentra basado en la Clasificación TNM.[9]

Tumor primario (T)

TX: el tumor primario no puede evaluarse
T0: no hay evidencia de tumor primario
Tis: carcinoma in situ: tumor intraepitelial sin penetración de la lámina propia
T1: el tumor invade la lámina propia o la submucosa
T2: el tumor invade la muscularis propia o la subserosa
T2a: el tumor invade la muscularis propia
T2b: el tumor invade la subserosa
T3: el tumor penetra la serosa (peritoneo visceral) sin invadir estructuras adyacentes
T4: el tumor invade las estructuras adyacentes

Ganglios linfáticos regionales (N)

NX: los ganglios linfáticos regionales no pueden evaluarse
N0: no hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N1: metástasis en 1 a 6 ganglios linfáticos regionales
N2: metástasis en 7 a 15 ganglios linfáticos regionales
N3: metástasis en más de 15 ganglios regionales

Metástasis a distancia (M)

MX: la metástasis a distancia no puede evaluarse
M0: no hay metástasis a distancia
M1: metástasis a distancia

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

ESTADIOS CLÍNICOS

Estadio	Tumor (T)	Ganglios (N)	Metástasis (M)
0	Tis	0	0
Ia	1	0	0
Ib	1	1	0
	2	0	0
II	1	2	0
	2	1	0
	3	0	0
IIIA	2	2	0
	3	1	0
	4	0	0
IIIB	3	2	0
IV	4	1-2	0
	Cualquier T	3	0
	Cualquier T	Cualquier N	1

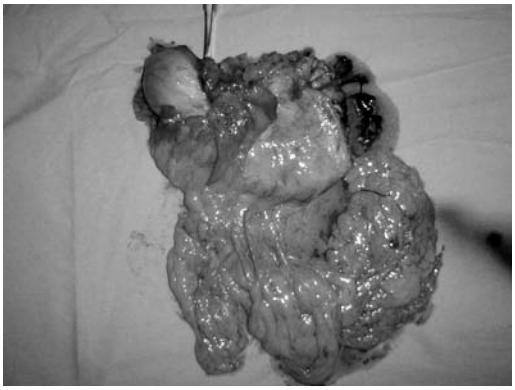


Figura 42-6. Gastrectomía subtotal.

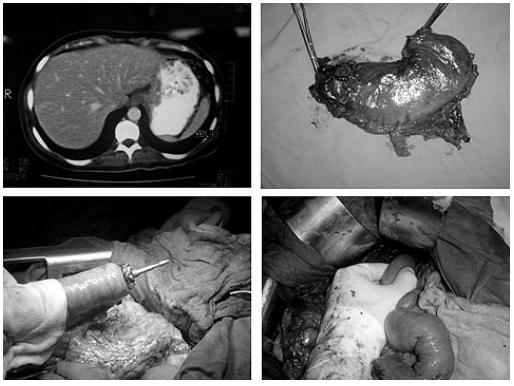


Figura 42-7. Gastrectomía Total, anastomosis con engrapadora.

ASPECTOS GENERALES DEL TRATAMIENTO

La cirugía radical representa la forma estándar de la terapia con intensión curativa. Sin embargo, continúan elevados los índices de fracaso local y regional, así como, los fracasos a distancia por vía hematógena o peritoneal. Los diferentes procedimientos quirúrgicos se deciden de acuerdo a la localización del tumor en el estómago e incluyen una gastrectomía subtotal distal (Fig. 42-6) o bien una gastrectomía subtotal proximal o una gastrectomía total con disección linfática regional (Fig. 42-7) cuando menos de 15 ganglios resecados para que pueda ser estadificado de acuerdo al sistema TNM de la AJCC.[10] La gastrectomía radical y/o ampliada se efectuará siempre y cuando no exista diseminación a distancia. La disección linfática se denominará D1 o D2 de acuerdo a los grupos ganglionares resecados.[11]

En ocasiones es necesario incluir en la resección, algún órgano infiltrado por el tumor, tal es el caso de la esplenectomía,[12] o bien resección parcial orgánica como es el caso de la cola del páncreas, resección parcial del lóbulo izquierdo del hígado, tercio inferior del esófago o resección parcial del colon transverso. Estas resecciones a múltiples órganos no son muy recomendables ya que incrementan la morbi-mortalidad de los pacientes, por lo que para llevarlas a cabo se requiere de experiencia y juicio del cirujano.[13]

Debido al elevado índice de fracasos loco regionales y a distancia, se ha convertido en terapia estándar la quimio-radioterápia concomitante postoperatoria, a base de 5-fluorouracilo y leucovorin + radioterapia 45Gy.

Mejorando la mediana de supervivencia, de 36 meses para el grupo de quimio-radioterápia postoperatoria vs 27 meses para el grupo de cirugía sola (P=0.005) y la supervivencia general a 5 años mejoró en 9% en el grupo de quimio-radioterapia postoperatoria.[14]

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

BIBLIOGRAFÍA

1. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM): Estadísticas de la Secretaria de Salud. 1997 y 2001.
2. Clinical Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network, Cancer Gastrico 2008.
3. Peter W.T. Cancer of the Stomach.EN DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer Principles and Practice of Oncology. 7th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2005, p. 909-938.
4. Ichikura T, Tomimatsu S, Uefuji K, et al. Evaluation of the New American Joint Committee on Cancer/International Union against cancer classification of lymph node metastasis from gastric carcinoma in comparison with the Japanese classification. Cancer 1999; 86: 553-58.
5. Hallissey MT, Allum WH, Jewkes AJ, Ellis DJ, Fielding JW. Early detection of gastric cancer. BMJ. 1990; 301: 513-5.
6. Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. N Engl J Med. 1995 Jul 6; 333: 32-41.
7. Ministerio de Salud. Guía Clínica Cáncer Gástrico. SERIE GUÍAS CLÍNICAS MINSAL Nº 35. Santiago: Minsal, 2006.
8. Kinkel K, Lu Y, Both M, Warren RS, Thoeni RF. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. Radiology 2002; 224:748-56.
9. American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York, NY: Springer; 2002, p 99-106.
10. Siewert JR, Kestlmeier R, Busch R, Bottcher K, Roder JD, Muller J, Fellbaum C, Hofler H. Benefits of D2 lymph node dissection for patients with gastric cancer and pN0 and pN1 lymph node metastases. Br J Surg. 1996; 83:1144-7.
11. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, Miceli R, Piano C, Gennari L. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. Ann Surg 1999; 230:170-8.
12. Csendes A, Burdiles P, Rojas J, Braghetto I, Diaz JC, Maluenda F. A prospective randomized study comparing D2 total gastrectomy versus D2 total gastrectomy plus splenectomy in 187 patients with gastric carcinoma. Surgery 2002; 131:401-7.
13. Maruyama K, Sasako M, Kinoshita T, Sano T, Katai H, Okajima K. Pancreas-preserving total gastrectomy for proximal gastric cancer. World J Surg 1995; 19: 532-6.
14. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med 2001; 345: 725-30.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

43 NEOPLASIAS DEL INTESTINO DELGADO

Juan Fernando Aragón Sánchez

DEFINICIÓN

Corresponden a un grupo heterogéneo de histologías que se originan frecuentemente del epitelio que recubre la luz de esta víscera, sin embargo, también pueden ser originados de cualquier elemento celular diferente al epitelio que lo conforma. (ej. músculo liso, tejido linfoide etc.)

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque el Intestino delgado representa el 75% de la longitud y el 90% de la superficie del tracto gastrointestinal, los tumores malignos suponen sólo el 1-2 % de todas las neoplasias gastrointestinales.[1] Así mismo ocupan menos del 0.1% de todas las neoplasias en el organismo.[2] En México la incidencia anual según el último registro histopatológico de neoplasias malignas, es de 346 casos, correspondiendo a una tasa de 0.3; sin embargo en los países industrializados la tasa es más alta.

Esta neoplasia se presenta con predominio ligeramente mayor en los hombres que en las mujeres en los países industrializados; en México esta relación fue de 1:1; la edad de presentación es similar a la que se encuentra en pacientes con cáncer de colon o gástrico (60años+/- 10 años), sin embargo, la edad de presentación puede variar entre los diferentes tipos histológicos, siendo los adenocarcinomas presentes en mas viejos y los linfomas a edades mas jóvenes.

Los factores de riesgo para cáncer de intestino delgado incluyen: factores dietéticos, sobre todo la ingesta de grasas animales y aquellos que contienen nitrosaminas; el tabaquismo y alcoholismo se hallan mas relacionadas con la presencia de adenocarcinomas y carcinoides; condiciones médicas como la enfermedad de Crohn, la cual aumenta hasta 100 veces el riesgo de padecer cáncer; los pólipos adenomatosos presentan hasta 25% de degeneración maligna, lo cual aumenta hasta 92% en pacientes con síndrome de poliposis adenomatosa familiar; los pacientes con síndrome de Peutz-Jeghers, presentan un 2.4% de posibilidad de presentar esta neoplasia durante toda su vida; el propio cáncer de colon incrementa hasta 9 veces el riesgo de esta enfermedad; otros factores de riesgo son: el antecedente de colecistectomía, derivaciones ileales (ileostomía), el sprue celíaco, la exposición a radiaciones ionizantes, la neurofibromatosis y la fibrosis quística.[3]

ETIOLOGÍA

La principal mutación a nivel genético, que se presenta en este tipo de neoplasia es la mutación del gen k-ras. Las enfermedades del tracto gastrointestinal que alteren la motilidad pueden predisponer a daño mucoso por sobrecrecimiento bacte-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

riano y por contacto prolongado de la mucosa con sustancias irritantes y carcinógenos, llevando a hiperproliferación y eventualmente, a crecimiento maligno.

PATOLOGÍA

Cabe mencionar que los tumores más frecuentes del intestino delgado, son los metastásicos, siendo las metástasis por melanoma las que tienen mayor predilección. Los tumores primarios mas frecuentes en el intestino delgado son: adenocarcinoma, linfoma (tipo no Hogdkin), sarcoma (leiomiosarcoma), tumores carcinoides y tumores del estroma gastrointestinal.

Adenocarcinomas

Son los tumores malignos mas frecuentes del intestino delgado y conforman el 50% de las neoplasias de este órgano[4], del 45-64% de estas neoplasias se encuentran de forma periampular (duodeno), el yeyuno es el segundo sitio de presentación. Hay 3 patrones macroscópicos, 1) Polipoide, presente en el 70% de los casos (más frecuente en el duodeno); 2) Ulcerado en el 20% de los pacientes; 3) Infiltrativo en 10% más frecuente en el íleon (Fig. 43-1).

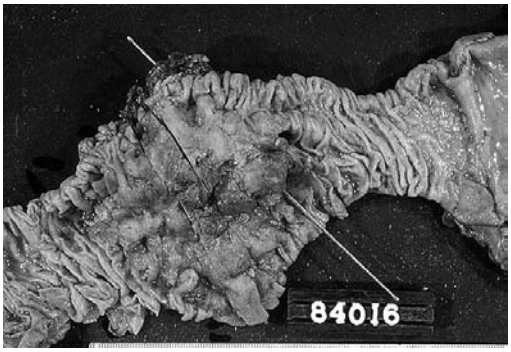


Figura 43-1. Adenocarcinoma duodeno.

Linfoma

Generalmente es de tipo no Hodgkin, y es la forma extranodal mas frecuente del linfoma, la gran mayoría de linfocitos tipo B. Entre las condiciones predisponentes a estos tumores se encuentran: las enfermedades autoinmunes, el SIDA, el tratamiento prolongado con inmunosupresores, la enfermedad de Crohn, la radioterapia y la hiperplasia nodular linfoide. Histológicamente pueden ser de bajo o alto grado, y pueden originarse en las células B o en las T. Los linfomas se derivan de los agregados linfoides en la submucosa, por lo que su distribución en el intestino es paralela a la de los folículos linfoides,[5] siendo por lo tanto el íleon su localización más común (Fig. 43-2).

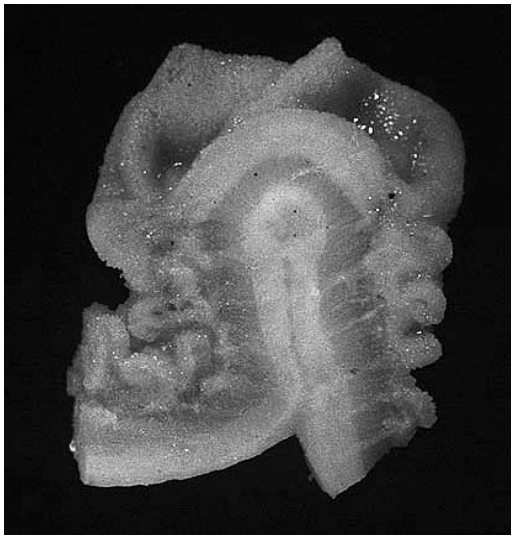


Figura 43-2. Linfoma de Intestino delgado.

Sarcomas

Representan el 2% de todos los sarcomas de la economía y 10% de los tumores malignos del intestino delgado, el leiomiosarcoma es el sarcoma más frecuente seguido por el fibrosarcoma, el liposarcoma y el angiosarcoma; su localización más común es en yeyuno e íleon. Más del 75% de estos tumores son mayores de 5cm. de diámetro, lobulados y con necrosis central. En pacientes con HIV el sarcoma de Kaposi es el más frecuente y representa el 40%.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

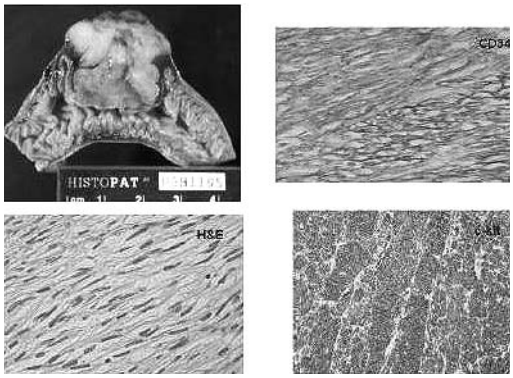


Figura 43-3- Tumor del Estroma Gastrointestinal (GIST)

Figura 43-4. Carcinoide del Intestino delgado.

Sarcomas del estroma gastrointestinal

Muchos de los sarcomas, seguramente corresponden a este tipo de histología, consecuencia de que en muchos centros hospitalarios el estudio inmunohistoquimico no es llevado rutinariamente, por lo que este tipo de sarcomas es diagnosticado en menor proporción; el marcador inmunohistoquimico para estas lesiones es el c-kit (CD 117), se cree que esta patología deriva de un antecesor celular, las denominadas células de Cajal, que conforman parte del marcapasos intestinal. El intestino delgado es el segundo órgano mas frecuentemente afectado, después del estomago y se cree que son malignos cuando son mayores de 2 cm. o presentan algunas mitosis (Fig. 43-3).

Carcinoide

Se origina de las células argentafines del neuroectodermo (células de Kulchintsky), se presenta en mayor frecuencia en el apéndice cecal, pero el intestino delgado específicamente 60 cms. proximales a la válvula ileocelcal (ileon), es el segundo órgano mayormente afectado correspondiendo a 29% de los tumores del intestino delgado (Fig. 43-4), del 10-15% presentan secreción de neuropéptidos (síndrome carcinoide).[6]

SINTOMATOLOGÍA

Por desgracia este tipo de tumores son asintomáticos, 90% de los pacientes con sintomatología se encuentran con enfermedad metastásica, las principales manifestaciones son: el sangrado de tubo digestivo, tumor, obstrucción y perforación. Algunas consideraciones en específico pueden resaltar el tipo de tumoración, por ejemplo: los adenocarcinomas pueden causar ictericia debido a su cercanía con el ampula duodenal; los linfomas se presentan a edades mas tempranas (desde los 40 años); el tumor carcinoide en el 15% de los casos presenta síntomas (síndrome carcinoide) como rubor, bochornos, fiebre, taquicardia, diarrea o broncoespasmo, así como cuantificaciones séricas elevadas de serotonina.

DIAGNÓSTICO

La falta de especificidad de los síntomas y de los hallazgos físicos contribuye a que exista una demora en el diagnóstico de estos tumores que oscila entre 6-8 meses, por lo que el 50% de los pacientes tienen metástasis en el momento de la presentación. El diagnóstico radiológico es el procedimiento más comúnmente empleado, habiéndose registrado series que lo consiguen en el 50% de los casos, el más sensible de estos procedimientos es el tránsito intestinal, que se encuentra anormal en hasta 90% de los pacientes, en donde la clásica imagen de “manzana mordida” o simplemente un defecto de llenado hacen

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

pensar en esta entidad (Fig. 43-5). La endoscopía es de utilidad en tumores de localización alta, permitiendo el diagnóstico etiológico mediante biopsia y/o estudio citológico.[7] La angiografía ha sido útil en caso de tumores muy vascularizados, como el leiomiosarcoma o como protocolo de estudio de sangrado de tubo digestivo de etiología a determinar. La ecografía, tomografía axial computadorizada y la resonancia magnética, si bien tienen poco valor en el diagnóstico del tumor primario son de gran valor para realizar estudios de extensión en los procesos metastásicos y diferenciar si se trata de un tumor primario intestinal o afectación secundaria a otros procesos neoplásicos de diferente localización.

El test inicial más útil en el diagnóstico del síndrome carcinoide es la determinación de la excreción de 5-hidroxiindolacético en orina de 24 horas. La gammagrafía con octreótido marcado con indio-111 es una técnica útil para localizar el tumor, ya que presenta una sensibilidad mayor del 90%.[8]

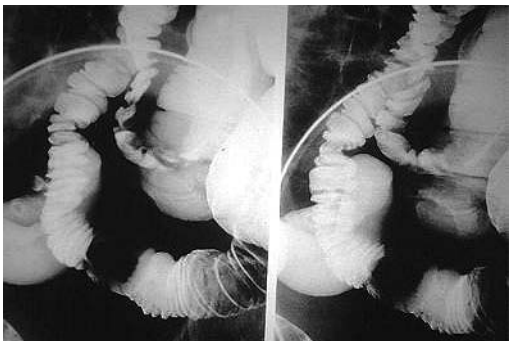


Figura 43-5. Tránsito baritado intestinal que muestra estenosis de un asa ileal, ocasionada por un adenocarcinoma a este nivel.

ESTADIFICACIÓN

Se encuentra basado en la clasificación de la AJCC 2002.[9]

T: Tumor primario (T)

TX: Tumor primario no evaluable

T0: Sin evidencia de tumor

Tis: Carcinoma in situ

T1: Tumor invade lamina propia o submucosa

T2: Tumor invade muscularis propia

T3: Tumor invade a la subserosa o al tejido perimuscular no peritonizado (mesenterio o retroperitoneo) con extensión de 2 cm.o menos*

T4: El tumor perfora el peritoneo visceral o invade directamente otros órganos o estructuras (incluyendo otras asas del intestino delgado, mesenterio, o retroperitoneo más de 2 cm. y la pared abdominal por medio de la serosa; para el duodeno solamente, incluye invasión del páncreas)

* El tejido perimuscular no peritonizado es, para el yeyuno e íleon, parte del mesenterio y, para el duodeno en áreas donde falta serosa, parte del retroperitoneo*

Ganglios linfáticos regionales (N)

NX: no pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales

N0: no hay metástasis a los ganglios linfáticos regionales

N1: metástasis a los ganglios linfáticos regionales

Metástasis a distancia (M)

MX: la metástasis a distancia no puede evaluarse

M0: no hay metástasis a distancia

M1: metástasis a distancia

Estadios clínicos

Estadio clínico	Tumor (T)	Ganglios (N)	Metástasis (M)
0	Tis	0	0
I	T1-T2	0	0
II	T3-T4	0	0
III	Cualquier T	1	0
IV	Cualquier T	Cualquier N	1

TRATAMIENTO

El tratamiento es esencialmente quirúrgico, con resección tumoral y al menos un margen quirúrgico distal y proximal de 5cm. La resección entero-mesentérica suele ser suficiente en tumores de yeyuno e ileon. En los de localización duodenal procedimientos más amplios, incluyendo la

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

duodenopancreatectomía cefálica (procedimiento de Whipple) pueden estar indicadas.[10]

La localización ileal distal en las proximidades de la válvula ileocecal son meritorias de hemicolectomía derecha sobre la base de la vascularización ileocólica. Procedimientos derivativos pueden tener su indicación en tumores metastásicos o irresecables con fenómenos obstructivos con fin exclusivamente paliativo.[11]

En el linfoma, con la resección del tumor primario y de los ganglios linfáticos regionales se curan únicamente el 30% de los pacientes. En los linfomas de bajo grado la resección quirúrgica puede ser un tratamiento adecuado, mientras que la quimioterapia postoperatoria puede estar indicada en los pacientes con afectación ganglionar o tras resección completa en los linfomas de alto grado; cabe mencionar que para este tipo de neoplasias la radioterapia puede ser de ayuda en la paliación de los síntomas, cuando la enfermedad es irresecable o metastásica, los demás tipos de histologías son radiosensibles aunque en ocasiones también se utiliza para paliar enfermedad irresecable.

Para los tumores carcinoides corresponde la reseccion de todo el tumor y el procedimiento dependerá de la extensión de la enfermedad, en caso de metástasis hepáticas se puede recurrir a la reseccion de las mismas para paliar el síndrome carcinoide, en caso de no ser resecables podría optarse por la quimioterapia intraarterial hepática con 5-fluoracilo.

La quimioterapia no tiene un rol bien fundamentado en el tratamiento de estas neoplasias, si bien algunos centros hospitalarios consideran su utilización en pacientes con metástasis ganglionares o bien en el tratamiento de la enfermedad recurrente (cuando no se pueda tratar quirúrgicamente) o cuando hay enfermedad metastásica, siendo utilizados 5-fluoracilo y a ultimas fechas esquemas de tratamiento similares a los utilizados en cáncer de colon (Oxaliplatino), como se realiza en nuestro hospital. En el carcinoide se agrega adriamicina al esquema de 5-fluoracilo.

PRONÓSTICO

Los factores de mayor valor pronóstico son la profundidad de la invasión, la diseminación a ganglios linfáticos y el tipo histológico La supervivencia general a cinco años para adenocarcinoma resecable es de sólo 20%. La supervivencia a cinco años para leiomiosarcoma resecable, el sarcoma primario más común del intestino delgado, es de aproximadamente 50%; para el carcinoide la sobrevida puede alcanzar 60%, teniendo en cuenta que cuando son menores de 1cm. los pacientes pueden llegar a ser considerados como curados.[8]

BIBLIOGRAFÍA

1. Zeh H III: Cancer of the small intestine. En: De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds.Cancer: Principles and Practice of Oncology. 7th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p 1035-48
2. Chow JS, Chen CC, Ahsan H, et al. A population-based study of the incidence of malignant small bowel tumours: SEER, 1973-1990.International Journal of Epidemiology 1996, 25:722-8.
3. Alfred I. Neugut,' Judith S. Jacobson. The Epidemiology of Cancer of the Small Bowel. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 1998; 7: 243-251.
4. Small intestine. En: American Joint Committee on Cancer.: AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York, NY: Springer; 2002,p 107-112.
5. Shia J, Teruya-Feldstein J, Pan D, Hegde A, Klimstra DS, Chaganti RS, Qin J, Portlock CS, Filippa DA. Primary follicular lymphoma of the gastrointestinal tract: a clinical and pathologic study of 26 cases. Am J Surg Pathol 2002, 26:216-24.
6. Thompson GB,VanHeerden JA, Martin JK, Schutt A, et al. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tracty. Presentation, management and prognosis. Surgery 1985, 98: 1054-63.
7. Pennington L. Neoplasias del intestino delgado. En Zuidema, G. ed. Cirugía del aparato digestivo. Buenos Aires: Panamericana; 1997, p 523-550.
8. Pazdur, Richard. Cancer Management: a Multidisciplinary Approach. 7a edition. Ed. Oncology Group;2003, p. 291-294.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

9. Small intestine. En: American Joint Committee on Cancer.: AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York, NY: Springer; 2002, p 107-112.
10. Varma D, Prakash K, Augustine P, Mahadevan P, Ramesh H.Brunner's gland adenoma with circumferential duodenal involvement. Indian J Gastroenterol 2001; 20: 243-4.
11. Marchettini P, Sugarbaker PH. Mucinous adenocarcinoma of the small bowel with peritoneal seeding. Eur J Surg Oncol 2002; 28: 19-23.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

44 CÁNCER DE PÁNCREAS

Juan Fernando Aragón Sánchez

DEFINICIÓN

El cáncer de páncreas propiamente dicho, es una neoplasia que en lo general surge de la porción glandular del epitelio de los acinos y de los conductos pancreáticos que los drenan (páncreas exócrino). Por lo tanto en este capítulo no se tratarán tópicos relacionados con las neoplasias derivadas de los islotes endocrinos que se encuentran en esta glándula (páncreas endocrino).

EPIDEMIOLOGÍA

El carcinoma de páncreas está entre las ocho neoplasias malignas más comunes. Es la cuarta causa de muerte por cáncer en el varón adulto y la quinta en las mujeres (después de pulmón, mamas, colorrectal y ovario). Es el segundo de los cánceres digestivos, después de colon (aunque algunas bibliografías mencionan al cáncer de estomago como el segundo en frecuencia).[1]

En Estados Unidos, la incidencia de esta neoplasia es de aproximadamente 37.680 pacientes anualmente, presentando una mortalidad de 34.290 pacientes en el mismo lapso de tiempo;[2] estas cifras dejan ver la agresividad de esta neoplasia ya que prácticamente casi todos los pacientes que son diagnosticados en un determinado año, fallecen al cabo del mismo. En México,[3] según el reporte histopatológico de neoplasias malignas del 2002 menciona que el cáncer de páncreas se presenta con una incidencia de 444 casos anuales, lo cual representa una tasa de 0.4%.

FACTORES DE RIESGO

El cáncer de páncreas es una neoplasia que es más frecuente entre la sexta y séptima década de la vida, con una ligera mayor incidencia en hombres que en las mujeres (1.5-1), y con preferencia por la raza negra; se menciona que el principal factor de riesgo es el tabaquismo, el cual aumenta el riesgo en aproximadamente 1.5 veces; sin embargo en los pacientes que llegan a consumir 2 cajetillas diarias el riesgo puede aumentar hasta 10 veces más.[4] El consumo de alimentos con elevada cantidad de nitrosaminas, como es el caso de los procesados y el elevado consumo graso también se hallan implicados; en cuanto a la cafeína y el consumo de alcohol no se ha comprobado su efecto carcinogénico; y de la misma manera tanto la diabetes mellitus como la pancreatitis crónica, se consideraban factores predisponentes, de lo cual se sabe ahora que son una consecuencia del proceso neoplásico. Otros factores relacionados son la exposición al aluminio, alquitrán y carbón, así como condiciones que someten a los pacientes a radiaciones con fines terapéuticos.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

ETIOLOGÍA

En los carcinomas pancreáticos existen alteraciones mutacionales genéticas, las cuales se encuentran principalmente en los cromosomas 9, 17, 18, 13, 12 y 6. Las principales mutaciones que se presentan son, a nivel del oncogen K-ras en un 80-90% y en los genes supresores de tumor, el P-53, inactivado en un 50-75% y la inactivación del gen SMAD-4 que se encuentra en un 55%. [5]

Otras mutaciones destacables, son las que se presentan en el gen P-16 relacionado en el cáncer pancreático familiar o en aquellos con esta entidad combinada con melanoma cuya afección se encuentra en un 90% y la mutación a nivel de BRCA-2, ya que se encuentra involucrada en otros tumores como el cáncer de ovario, colon, endometrio y mama.

PATOLOGÍA

Las mutaciones genéticas previamente descritas promueven el cese de la apoptosis e inducen la proliferación y crecimiento incesante del epitelio glandular exócrino pancreático con el subsecuente crecimiento e infiltración a órganos adyacentes y capacidad de metastatizar a otros órganos.

90-95% de los carcinomas del páncreas son adenocarcinomas y de estos, 75-80% se encuentran ubicados en la cabeza del páncreas, por lo tanto 15-20% se presentaran en el cuerpo y cola de este órgano, no dejando de recordar que en un 21% pueden encontrarse múltiples focos de tumor en todo el órgano (multicéntrico). Entre 5-10%, corresponderá a neoplasias quísticas (mucinosas o serosas) así como a tumores endócrinos, linfomas o metástasis de otras neoplasias.

La principal vía de diseminación es la extensión directa (vasos u órganos adyacentes), la cual se presenta en un 60-70%; le sigue la diseminación linfática principalmente a los ganglios pancreaticoduodenales superiores, inferiores, mesentéricos superiores, y paraorticos. El hígado es el principal órgano de afectación metastásica por cáncer de páncreas y se presenta en un 70%, y por último la diseminación transcelomica segunda causa extranodal de implantación tumoral después del hígado.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En tumores pequeños la sintomatología que se presenta es nula u ocasionalmente se presenta dolor de tipo sordo y crónico, el cual no mejora con tratamiento médico y que siempre se atribuye a gastritis o intestino irritable. Por lo tanto, la sintomatología es resultado de un estadio avanzado, es decir no resecable. El 90% de los pacientes presentan pérdida de peso (síntoma más frecuente), el 85% presentan síndrome ictérico, el cual es de tipo verdínico o melánico (patrón obstructivo) y es consecuencia de la oclusión de la vía biliar intrapancreática por el tumor, el 75% de los pacientes presenta dolor epigástrico, el cual es de tipo sordo o transfictivo, que irradia hacia la región dorso lumbar unilateral o bilateralmente y que disminuye con la dorsiflexión, y muchas de las veces es nocturno. A la exploración física encontramos un paciente adulto mayor con antecedente de tabaquismo o que puede o no cursar con diabetes mellitus de reciente diagnostico; con fascies dolorosa, desnutrido, algunas veces deshidratado, con mucosas y conjuntivas ictéricas, el cual mantiene una postura refleja hacia la dorsiflexión del tronco en busca de disminuir el dolor. En pacientes ya con enfermedad metastásica, se encuentra hepatomegalia, liquido de ascitis, vesícula palpable no dolorosa (*Courvoisier-Terrier*), adenopatías supraclaviculares izquierdas, periumbilicales o “emplastronamiento” al tacto vaginal del fondo de saco posterior. Raras veces se presentan síndromes paraneoplásicos, como el síndrome de Trousseu (tromboflebitis migratoria) o la el síndrome de paniculitis-artritis-eosinofilia (quizá en relación con la lipasa).[5-6]

ESTUDIOS PARA EL DIAGNÓSTICO

Es necesario la realización de biometría hemática, química sanguínea, tiempos de coagulación y so-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Figura 44-1. TAC Cáncer de Páncreas.

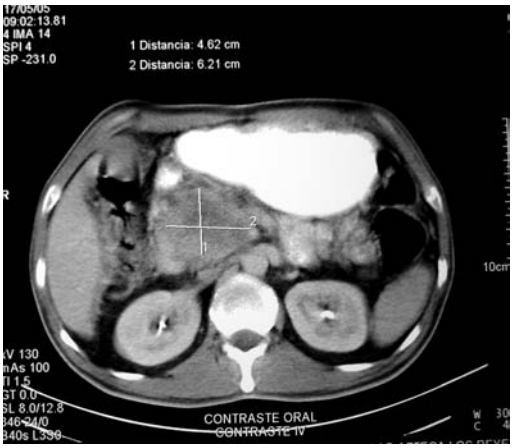


Figura 44-2. TAC. Cáncer de páncreas irresecable.

bretodo pruebas de función hepática tomando atención en la fosfatasa alcalina, bilirrubinas, y albúmina. El marcador más sensible para el estudio de esta neoplasia es el CA. 19-9, su elevación ante un cuadro clínico como el antes descrito, puede ser indicativo de esta neoplasia, sin embargo su mayor utilidad clínica, es su medición durante el seguimiento ya sea después del tratamiento quirúrgico o con quimioterapia.[7]

Es necesario la realización de una telerradiografía de tórax, pero sobre todo, el estudio obligado en estos pacientes y que posee una mayor sensibilidad (70%) para predecir resecabilidad, es la TAC helicoidal contrastada, ya que realiza cortes finos del páncreas desde 3-5mm, lo que permite evaluar su volumen y relación con órganos adyacentes (Fig.44-1), Los criterios Tomográficos de irresecabilidad son: 1) involucro linfático, 2) involucro ya sea del tronco mesentérico superior, tronco celiaco o de la vena porta, 3) metástasis hepáticas, 4) Liquido de ascitis (Fig. 44-2).

La *CPRE* (colangiopancreatografía retrograda endoscópica) es útil en pacientes en los que la TAC helicoidal no fue concluyente ya que permite la evaluación directa de la encrucijada biliopancreatica, así como la toma de biopsia para estudio histopatológico (Fig. 44-3); su mayor utilidad, es en los pacientes con enfermedad avanzada ya que con ella se puede drenar la bilis a través de la colocación de un stent (tubo de derivación colocado en la papila duodenal); de no ser posible la derivación de la vía biliar por medio de la *CPRE*, se recurre a la colocación de catéter de derivación percutánea transhepática. Es importante el drenaje de la vía biliar ya que la falla renal por bilirrubinatos es la principal causa de muerte en esta neoplasia. El ultrasonido endoscópico ha ofrecido resultados prometedores en el diagnóstico y resecabilidad de esta tumoración, sin embargo, es su costo y el poco personal capacitado que limita su utilización.[8]

Figura 44-3. CPRE. Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Toda aquella entidad que ocasione síndrome ictérico por ejemplo: la coledocolitiasis u otras entidades neoplásicas de la encrucijada biliopancreática, como el carcinoma de ámpula de Váter, el cual es de mejor pronóstico, ya que al presentarse la sintomatología, la neoplasia estará en estadios más tempranos, momento en el cual es más oportuno otorgar un tratamiento quirúrgico curativo; otras neoplasias son el adenocarcinoma de vía biliar extrahepática (colangiocarcinoma), adenocarcinoma duodenal, cáncer vesicular etc.

ESTADIFICACIÓN

Sistema de estadificación (TNM) propuesto por el AJCC[9] en el 2002.

Tumor primario (T)

TX: El tumor primario no puede evaluarse.
T0: No hay prueba de tumor primario.
Tis: Carcinoma *in situ.*
T1: Tumor menor de 2cm. limitado al Páncreas.
T2: Tumor de más de 2cm. limitado al Páncreas.
T3: Tumor de cualquier tamaño por fuera del páncreas pero que no involucre tronco celíaco o tronco mesentérico.
T4: El tumor comprende el tronco celíaco o la arteria mesentérica superior. (tumor primario irresecable)

Ganglios linfáticos regionales (N)

NX: Los ganglios linfáticos regionales no pueden evaluarse.
N0: Sin metástasis a los ganglios linfáticos regionales.
N1: Con metástasis a los ganglios linfáticos regionales.

Metástasis a distancia (M)

MX: La metástasis a distancia no puede evaluarse.
M0: Sin metástasis a distancia.
M1: Con metástasis a distancia.

Agrupación por estadios clínicos (EC):

Estadio	Tumor (T)	Ganglios (N)	Metástasis (M)
0	Tis	0	0
Ia	1	0	0
Ib	2	0	0
IIa	3	0	0
IIb	1-3	1	0
III	4	Cualquiera	0
IV	Cualquiera	Cualquiera	1

El estadio clínico 0 y I se consideran como tempranos ideales para tratamiento quirúrgico curativo; el estadio clínico II Y III locorregionalmente avanzado, en donde los de mejor pronostico son los pacientes con T3, los pacientes con ganglios positivos disminuye su sobrevida a 5 años de menos de 5%, los pacientes T4 son irresecables y ameritan solo tratamiento paliativo así como la etapa IV que es considerada como enfermedad metastásica o sistémica.[10]

TRATAMIENTO

Antes que nada y para poder otorgar un tratamiento eficaz, se debe de forma obligada deducir si el tumor es resecable o no, por medio de los procedimientos antes mencionados (TAC helicoidal contrastada), para de esta manera poder determinar si el tratamiento será curativo o solamente paliativo. Sin embargo solo será hasta el momento de la cirugía en donde se dictaminará la resecabilidad de la tumoración; la probabilidad de resección quirúrgica varía desde 30-50% en algunas literaturas hasta 10-20% en otras.[11] En lo que se concuerda es que en aproximadamente un tercio de los pacientes, la enfermedad es potencialmente curable.

El tratamiento estándar para neoplasias estadio clínico 0 y I, es la cirugía, la cual podría llegar a ser curativa; para neoplasias de la cabeza del páncreas el tratamiento se ofrece por medio de una pancreatoduodenectomía (procedimiento de Whipple Fig. 44-4) la cual se divide en una fase resectiva y otra reconstructiva.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

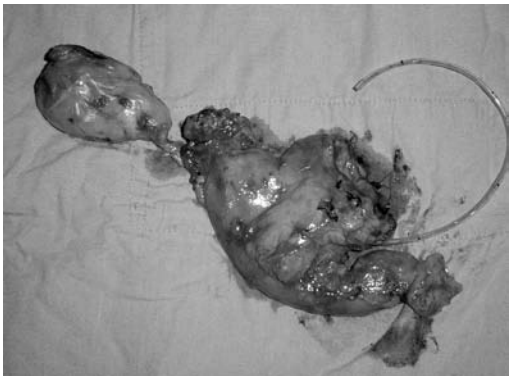


Figura 44-4. Pieza quirúrgica. Procedimiento de Whipple.

La fase resectiva se realiza en el sentido de las manecillas del reloj iniciando por

1) exposición del tronco vascular mesentérico por medio de la maniobra de Catell;
2) Maniobra de Kocher, la cual permite separar el duodeno y cabeza del páncreas hasta la parte lateral izquierda del tronco mesentérico superior;
3) disección portal, donde se identifican tanto la vena porta así como el colédoco, este último será seccionado;
4) resección gástrica antral;
5) resección yeyunal así como disección del ligamento de Treitz;
6) resección de la cabeza y del proceso uncinado del páncreas, junto con la pieza quirúrgica deberán ir embebidos los ganglios peripancreáticos, hepatoduodenales y del tronco celíaco.

La fase reconstructiva se lleva a cabo en 4 pasos:

1) anastomosis pancreático yeyunal;
2) coledocoyeyuno anastomosis;
3) gastroyeyuno anastomosis;
4) colocación de drenajes y de manera opcional colocación de sonda de yeyunostomía para alimentación.[12]

En caso de que los márgenes se encuentren comprometidos se lleva a cabo una pancreatectomía total (Fig. 44-5) y en tumores del cuerpo o de la cola el tratamiento estándar es la pancreatectomía distal. Las complicaciones de este procedimiento van desde la fístula pancreática (la más frecuente), sepsis abdominal, vaciamiento gástrico retardado, hemorragia transoperatoria o postoperatoria, fístula biliar y trastornos respiratorios.

En un 70% de los pacientes la recaída es la regla, se considera que todos los pacientes deben pasar a un tratamiento adyuvante a base de la administración conjunta quimioterapia utilizando 5FU y radioterapia a dosis de 40-45 Gys (tratamiento estándar de adyuvancia). A últimas fechas la utilización de Gemcitabine ha sido muy prometedora y en algunos centros se utiliza en lugar del 5FU, como estándar de tratamiento adyuvante. [13]

El tratamiento de los estadios IIa, IIb y III (locorregionalmente avanzada) solo se lleva acabo por medio de cirugía (procedimiento de Whipple, pancreatectomía total o distal) en tan solo 15% de los pacientes (EC IIa y IIb); el 40% a pesar de tener una enfermedad localizada son irresecables (involucro vascular; EC III) y el 45% restante se presenta con enfermedad metastásica. En estos pacientes en los que no se puede realizar el procedimiento quirúrgico radical, solo quedará por realizar algún tratamiento paliativo de derivación como por ejemplo una derivación gástrica, anas-

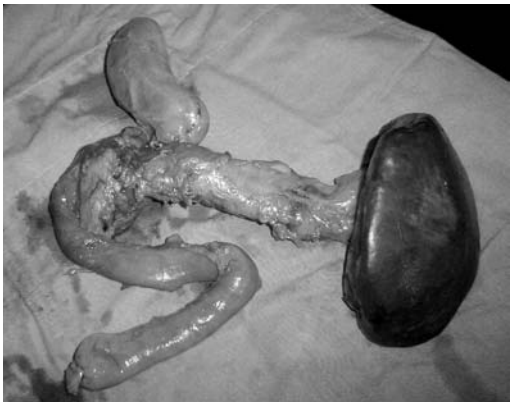


Figura 44-5. Pieza quirúrgica. Pancreatectomía total.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

tomosis bilio intestinal, colocación de sonda de yeyunostomia.

La colocación de un stent endoscópico o una derivación percutánea transhepática, es la opción en pacientes que desde un inicio se hallan irresecables quirúrgicamente; los pacientes con buen estado físico (ECOG 0-1) ameritan la administración conjunta de quimioterapia a base de 5FU y de radioterapia definitiva con dosis mayores que para los estadios 0 y I, estas dosis se ofrecen a una intensidad de 50-60 Gys.[14] En caso de que el paciente se encuentre con estado físico malo (ECOG 2-3) puede solo administrarse terapia a base de Gemcitabine.

En los pacientes con enfermedad metastásica (estadio clínico IV), se tratará de derivar la vía biliar en la manera de lo posible, ya sea por métodos endoscópicos o percutáneos, y paliar la sintomatología por medio de quimioterapia a base de 5FU o gemcitabine, siendo este último medicamento el de primera línea para pacientes con enfermedad metastásica.[15] Sin embargo y a pesar de cualquier tipo de tratamiento, la muerte es ominosa.

En muchos pacientes es imposible la administración del tratamiento adyuvante con quimioterapia o radioterapia, pues el estado físico en el que se encuentran no lo permitirá, pues estos tratamientos son altamente agresivos, por lo que no es raro, que los pacientes solo queden en observación después de la cirugía o del procedimiento derivativo gástrico o biliar.

PRONÓSTICO

Aun cuando se lleve a cabo la resección óptima del tumor, la sobrevida a 5 años es de tan solo 10%, con una sobrevida media de 12-18 meses, disminuyendo a 5% si en la cirugía se encuentran ganglios positivos; para la enfermedad diseminada la sobrevida va de 3 a 6 meses.

TAMIZAJE

En esta neoplasia no hay un método de screening aplicable a la población, sin embargo, se considera que la cuantificación sérica de CA 19-9 en pacientes de alto riesgo como, fumadores, adultos mayores con diabetes mellitus de reciente diagnostico, cáncer de páncreas familiar y pacientes con diarrea y pérdida de peso, puede ser de ayuda para identificar esta patología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fazzini. R. Cáncer de Páncreas “Clinica Quirúrgica” Hospital Municipal de San Isidro

Servicio de Cirugía General Programa de Educación Medica de Postgrado Residencia de Cirugía 2002.

2. American Cancer Society.: Cancer Facts and Figures 2008. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2008.
3. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM). Estadísticas de la Secretaria de Salud. 2001.
4. Lowenfels AB, Maisonneuve P. Environmental factors and risk of pancreatic cancer. Pancreatology 2003;3:1.
5. De Vita V, Hellman S, Rosenberg SE. Cancer Principles and Practice of Oncology. 8 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2008.
6. Pérez TE et al. Tratamiento quirúrgico del cáncer de páncreas. Rev Med Hosp Gen Mex 2006; 69: 155-59.
7. Adam C. Berger, MD, Ingrid M. Meszoely, MD, Eric A. Ross, PhD, James C. Watson, MD, and John P. Hoffman, MD. Undetectable Preoperative Levels of Serum CA 19.9 Correlate with improved Survival for Patients With Resectable Pancreatic Adenocarcinoma. Ann Surg Oncol 2004; 11:644-9.
8. Aragón Sánchez, Martínez Macías, et al. Niveles séricos de CA 19-9 como predictor de resecabilidad quirúrgica en adenocarcinoma de páncreas. GAMO 2007; 6: 59-64.
9. Exocrine pancreas. American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York, NY: Springer; 2002, p 157-164.
10. Pazdur, Richard. Cancer Management: a Multidisciplinary Approach. Pancreatic cancer 7a edition. Ed. Oncology Group. 2003. pp. 273-286.
11. Matthew H. Katz a Thomas J. Savides b A.R. Moossa a Michael Bouvet. An Evidence-Based Appro-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

ach to the Diagnosis and Staging of Pancreatic Cancer. Pancreatology 2005;5:576–590.

12. Nyhus M Lloyd Robert J. Baker. Operación de Whipple y Pancreatectomía total por Cáncer. En Nyhus ML (ed).El dominio de la Cirugía. 3a edición. México, DF: Panamericana; 2000,p 1332-1348.
13. Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. Gastrointestinal Tumor Study Group. Cancer1987; 59: 2006-10.
14. Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, et al. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil: The Gastrointestinal Tumor Study Group. Cancer 1981;48: 1705-10.
15. Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with Gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. J Clin Oncol 1997; 15: 2403-13.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

45 CÁNCER DE COLON

Sergio Arturo Arizmendi Issasi

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer colorrectal ocupa en México el segundo lugar en frecuencia de los cánceres del tubo digestivo. Tiene una incidencia de 800,000 nuevos casos por año y una mortalidad estimada en 450,000 por año. La incidencia de cáncer colorrectal esporádico aumenta dramáticamente después de los 45 años de edad.

ETIOLOGÍA

La etiología del cáncer colorrectal es compleja, involucra múltiples factores incluyendo los ambientales (Tabla 45-1) y los genéticos. Estos factores pueden iniciar el cambio de una mucosa normal a pólipos adenomatosos premalignos o a un cáncer colorrectal en el curso de algunos años El cáncer colorrectar puede ser esporádico o hereditario (familiar) y éste a su vez puede ser asociado a poliposis o no asociado a poliposis.

Dentro de los factores genéticos se estima que entre el 20 – 30% de los cánceres colorrectales tienen predisposición hereditaria y esto va a depender si el familiar afectado es de primer o segundo grado y la edad del diagnóstico. Además tenemos aquellos que están asociados a síndromes con poliposis o sin poliposis, como son:

1. Cáncer colorrectal hereditario asociada a póliposis

A) Síndrome de poliposis adenomatosa

- Poliposis adenomatosa Familiar. Constituye el 1% de todos los cánceres de colon. Incluye el desarrollo de cientos o miles de pólipos y el 100% de los pacientes progresarán a cáncer de colon.

  La poliposis adenomatosa además puede estar asociada a manifestaciones extracolonicas como pueden ser retinosis pigmentaria,

Tabla 45-1. Factores ambientales.

Incrementan la incidencia	Disminuye la incidencia
Dieta rica en calorías	Consumo de vitamina y antioxidantes
Alto consumo de carnes rojas	Consumo de frutas y vegetales
Alto consumo en grasa saturada	Uso de AINEs
Alcohol	Dieta rica en calcio
Tabaco	Alto consumo de alimentos frescos
Obesidad	
Estilo de vida sedentario	

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

osteomas mandibulares, dientes supernumerarios, quistes epidérmicos, tumores desmoides u otras condiciones malignas como son tumores tiroideos, gástricos, ampula de vater y SNC.

- Síndrome de Gardner. Además de lo mencionado en poliposis adenomatosa familiar presentan manifestaciones extracolonicas como son osteomas de cráneo, mandíbula y huesos largos.
- Síndrome de Turcot. Se caracteriza por poliposis y tumores del sistema nervioso central.

B). Síndrome de poliposis hamartomatosa

Representan menos del 1% de los canceres de colon.

- Síndrome Peutz-Jeghers. Se manifiesta por pólipos en colon e intestino delgado, los pólipos se caracterizan por estar en el músculo liso y en la submucosa, incluye pigmentación en las manos, alrededor de los labios, mucosa bucal y periorbitarios. También incluyen pólipos nasales, bronquiales y vesicales.
- Poliposis juvenil. Comparte las características del Peutz – Jeghers pero los pólipos están confinados al colon y no tiene manifestaciones extracolonicas.
- Síndrome de Cowden. Se caracteriza por pólipos hamartomatosos en tracto gastrointestinal y en órganos sólidos como tiroides, pulmón, útero y síndrome de Down.
- Síndrome de Bannayan-Riley-Rubalcaba se caracteriza por macrocefalia, lipomatosis, retraso mental, pecas en pene y poliposis hamartomatosa en colon, intestino delgado y lengua.

2. Cáncer colorrectal hereditario no asociada a póliposis

Síndromes no relacionados con poliposis: Estos representan aproximadamente el 3% de todos los cánceres colorrectales y con transmisión autosómica dominante.

- Síndrome de Linch tipo I. Se distingue por ser un cáncer colorrectal sin manifestaciones extracolonicas y el antecedente de familiar en primer grado con cáncer colorrectal diagnosticado antes de los 40 años.
- Síndrome de Linch tipo II. Este se presenta con tumores extracolonicos a nivel de estomago, duodeno, conductos biliares, pelvis renal, uréter, vejiga, útero, ovario, piel y páncreas y familiar diagnosticado con cáncer antes de los 45 años
- Síndrome de Miur Torre. Cáncer colorrectal y con tumores óseos.

PATOGÉNESIS

La formación de cáncer colorrectal se asocia con mutaciones en el P53 y SMAD4 los cuales son genes supresores de tumor, esto en aproximadamente en el 80% de los casos, en general en la formación de cáncer de colon esta involucrada la activación de oncogenes y la inactivación de genes supresores de tumor.

CUADRO CLÍNICO

Existen pocos síntomas los cuales nos alertan de la existencia de un cáncer colorrectal, normalmente cuando se manifiestan es por que están alcanzando tamaños considerables y se consideran localmente avanzados, los principales síntomas para los canceres de colon derecho son sangrado que puede ser clínicamente evidente u oculto, cambio en los hábitos intestinales, dolor abdominal, pérdida de peso, anorexia, además de datos de obstrucción intestinal, sobre todo para los localizados en colon descendente. Para los tumores rectales pueden producir rectorragia, dolor pélvico, disminución del calibre de las heces y obstrucción. Los principales signos son masa palpable abdominal, melena, adenopatias, hepatomegalia e ictericia y tumor rectal palpable.

Realizar el diagnostico de cáncer de colon cuando ya tenemos algunos de los síntomas o signos antes mencionados es fácil, lo importante

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

es encontrar a los grupos de pacientes con factores de riesgo, los cuales presentan alta susceptibilidad ya sea genética o por factores ambientales, con la finalidad de detectar la enfermedad en etapas tempranas.

DIAGNÓSTICO

La evaluación clínica del paciente incluye historia clínica completa, examen físico, laboratorios, colonoscopia (Fig. 45-1) y tomografía computada de abdomen y pelvis (Fig. 45-2).

Actualmente se está utilizando la Tomografía por emisión de positrones (TEP) con la finalidad de detectar tumores sincrónicos y metastáticos a hígado y pulmón, sin embargo aun no es un método de diagnostico estándar.

Por laboratorio encontramos anemia, cambios electrolíticos y alteraciones en las pruebas de función hepática. La determinación de los niveles del antígeno carcinoembrionario (CAE) no es diagnóstico, sino que se utiliza con fines de seguimiento para monitorear la respuesta al tratamiento.

SCREENING DETECCIÓN OPORTUNA

La colonoscopia se ha convertido en el más sensible método de diagnostico, ya que incluye la visualización directa, la posibilidad de toma de biopsia y de remoción de los pólipos. Las desventajas es que requiere preparación intestinal, además de ser un procedimiento invasivo con sus complicaciones como la perforación intestinal, aunque esta se presenta en menos de l% de los casos, y en México el alto costo (Tabla 45- 2)

Figura 45-1. Colonoscopia. Cáncer de colon (adenocarcinoma).

Figura 45-2. TAC. Cáncer de colon izquierdo.

ESTADIFICACIÓN TNM PARA CÁNCER COLORRECTAL

Tis. Carcinoma *in situ*. El termino displasia de alto grado y displasia severa son sinónimo de carcinoma in situ.

T1. Tumor que invade dentro de la lámina propia pero no a través de ella.

T2. Tumor que invade dentro de la muscularis propia pero no a través de ella.

T3. Tumor que invade a través de la muscularis propia dentro de la subserosa o dentro de los tejidos pericolicos o tejido perirrectal.

T4A. Tumor que invade el peritoneo visceral.

T4B. Tumor que invade otros segmentos del colon o estructuras adyacentes.

N0. todos los ganglios examinados son negativos.

N1. Metástasis en 1- 3 ganglios regionales

N2. Metástasis en 4 o mas ganglios regionales.

M0. Sin evidencia de metástasis a distanci

M1. con metástasis a distancia.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Tabla 45-2. Recomendaciones del consorcio gastrointestinal para la detección del cáncer de colon en pacientes con riesgo y riesgo alto.

RIESGO PROMEDIO. DIFERENTES OPCIONES

- Sangre oculta en Heces (Prueba de guayaco) Realizarla cada año. Pacientes con resultado positivo: realizar colonoscopia.
- Sigmoidoscopia Flexible. Cada 5 años.
- Sangre oculta en heces y sigmoidoscopia flexible cada 5 años (se debe realizar primero la prueba de guayaco.
- Colonoscopia cada 10 años.
- Colon por enema con doble contraste cada 5 años.

RIESGO ALTO PARA CANCER COLORRECTAL

- Historia familiar de cáncer de colon o poliposis.
  - Pacientes con familiar de primer grado con cáncer de colon o poliposis diagnosticada antes de los 60 años, y dos familiares de segundo grado diagnosticados con cáncer colorrectal a cualquier edad: se aconseja iniciar con colonoscopia a los 40 años de edad o 10 años antes de la edad del diagnostico del familiar con cáncer y repetir cada 5 años.
  - Poliposis adenomatosa familiar. Sigmoidoscopia flexible iniciando a los 10 o 12 años de edad, test genético a los familiares.
- Cáncer colorrectal hereditario sin poliposis. Colonoscopia cada 1 y 2 años Iniciando a los 20 y 25 años de edad o 10 años antes del primer caso, test genético a los familiares.
- Historia personal de poliposis adenomatosa. Con 3 o mas pólipos cada 3 años en uno o dos pólipos menores de 1 cm., colonoscopia cada 5 años.
- Historia personal de cáncer colorrectal. Si la colonoscopia fue completa al momento del diagnostico repetir a los 6 meses después de la cirugía.

Estadios clínicos

ESTADIO	T	N	M
0	TIS	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4	N0	M0
IIIA	T1-T2	N1	M0
IIIB	T3-T4	N1	M0
IIIC	CUALQUIER T	N2	M0
IV	CUALQUIER T	CUALQUIER N	M1

FACTORES PRONÓSTICO

Existen numerosos factores los cuales directa o indirectamente influyen en el pronóstico para la sobrevida del paciente, entre los mas importantes podemos mencionar la estadificación, si existió o no tumor residual, así como sus márgenes de reseccion, el número total de ganglios metastáticos, la invasión linfática o vascular, el tipo y grado histológico, la inestabilidad microsatélite, los niveles de antígeno carcinoembrionario, si hubo o no obstrucción o perforación, invasión perineural, tamaño tumoral, índice de masa corporal, transfusiones. Evidentemente a mayor cantidad de factores de mal pronóstico presentes, tenemos mayor probabilidad de recurrencia y recaída tanto locorregional como a distancia.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

ABORDAJES PARA LA RESECCIÓN QUIRÚRGICA DEL CÁNCER DE COLON

Resección colonoscópica de pólipos

El objetivo de la biopsia o resección del pólipo durante la colonoscopia siempre que sea posible, será remover la lesión completa y preservar la arquitectura tisular con el fin de obtener la resección terapéutica y el diagnostico patológico exacto.

Resección quirúrgica para el cáncer de colon

El tratamiento quirúrgico consiste en la resección en bloque de la tumoración, con su drenaje linfático hasta el tronco vascular principal, la linfadenectomia debe de incluir al menos 12 ganglios para su correcto estudio. En la figura 45-3 se exponen los tipos de resección de acuerdo a localización y extensión.

TRATAMIENTO INTEGRADO POR ESTADIOS

El manejo primario de los pacientes en estadio I, II y III del cáncer de colon es la resección quirúrgica usando las técnicas y abordajes descritos anteriormente (Fig.45-3).

Sin embargo existe un riesgo alto de tener micrometástasis en este grupo de pacientes sobre todo en etapas clínicas II y III. Por lo que es necesaria la administración de quimioterapia postoperatoria

Pólipos y Estadio Clínico I

El manejo del cáncer de colon en estadio I y pólipos es a través de la resección quirúrgica. El cáncer encontrado en un pólipo manejado con polipectomia y que el margen fue libre de tumor no requiere ser manejado con ninguna otra modalidad quirúrgica. Si encontramos lesiones polipoides grandes estas requerirán resecciones segmentarias. Después de la adecuada resección de las lesiones en estadio I, no se requiere de terapia adyuvante con quimioterapia y la sobrevida a 5 años es de aproximadamente 95%.

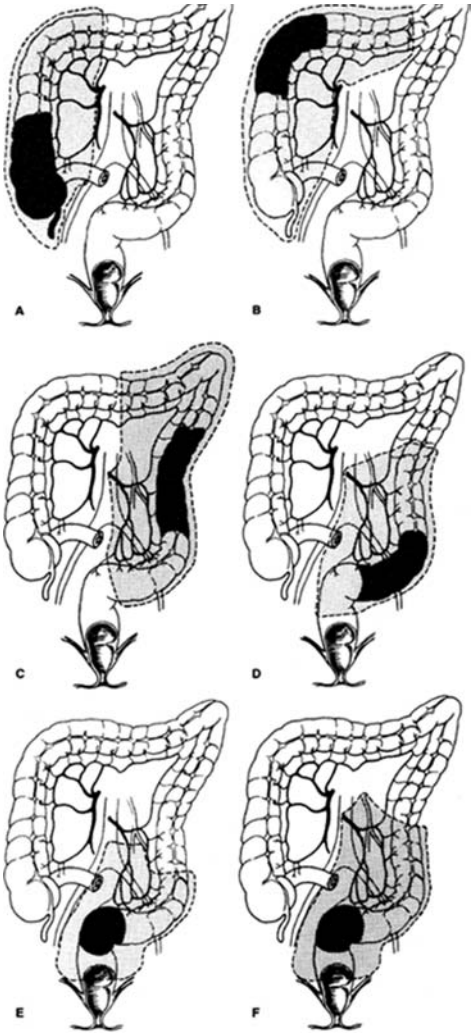


Figura 45- 3. A. resección quirúrgica para ciego a colon ascendente. B. resección quirúrgica para tumores de la flexura hepática y colon transverso derecho. C. resección quirúrgica para tumores de colon transverso izq. y colon descendente. D. resección quirúrgica para tumores del sigmoides. E. resección quirúrgica para tumores del rectosigmoides. F. resección quirúrgica radical para tumores del rectosigmoides.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Estadio Clínico II

El manejo optimo de pacientes en estadio II no esta muy definido, ya que la quimioterapia adyuvante en este estadio no ha demostrado ventajas, estudios demuestran que cirugía sola vs cirugía y quimioterapia encontraron tasas de sobrevida de 81 vs 83% respectivamente para pacientes que recibieron 5FU y leucovorin, esta diferencia del 2% no es estadísticamente significativa, por lo que no se benefician con la administración de quimioterapia.

Sin embargo hay factores que aumentan el riesgo de recurrencia o fallo al tratamiento como son: obstrucción o perforación, nivel elevado de anfígeno carcinoembrionario, tipo histológico poco diferenciado, y tumores con delecion del cromosoma 18, estos factores acercan a los canceres mas a comportarse como estadio clínico III por lo que se tratan como tales.

Estadio Clínico III

Es evidente que los pacientes encontrados en etapa clínica III, los cuales muestran ganglios positivos, deben recibir quimioterapia postoperatoria, en régimen basados en 5 Flouracilo y leucovorin, aunque estudios recientes han adicionado al tratamiento nuevos agentes como el oxaliplatino y el irinotecan.

Rol de la radioterapia en Cáncer de Colon

Aunque la radioterapia en cáncer de colon es poco usada hay dos situaciones en las que esta indicada: 1. cuando existe alto riesgo de recurrencia local e incluyen casos de márgenes cercanos o positivos o 2. En canceres con invasión a estructuras adyacentes o cuando no se puede resecar en su totalidad. Este tratamiento aún está en investigación.

Estadio Clínico IV

Para un selecto grupo de paciente con enfermedad metastásica se puede realizar resección quirúrgica y alcanzar ventaja en la sobrevida. Esto es cierto para metástasis en hígado y pulmón, aunque debe de reunir criterios como son: que las lesiones sean resecables, deben ser 3 o menos y no dejar tumor residual en ningún otro sitio.

Manejo de la Enfermedad Metastásica Irresecable

El manejo de este tipo de pacientes gira alrededor del control de los síntomas, detener el tiempo de progresión y alargar la sobrevida. La naturaleza de los tratamientos paliativos dependerá de cada paciente y debe ser individualizado. Esto lo podemos lograr con quimioterapia sin embargo esta debe ser administrada de manera cuidadosa, es poco lo que se puede ofrecer a este tipo de pacientes y generalmente solo podemos ofrecer medidas de soporte básico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin. 2008; 58:71-96.
2. Hemminki F, Eng C. Clinical genetic counseling for familial cancers requires reliable data of familial cancer risk and general action plans. J Med Genet 2004;41:801-807.
3. Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer:2004 and beyond. CA cancer J Clin 2004; 54:295-308.
4. Sarli L, Bader G, Lusco D, et al. Number of lymph nodes examined and prognosis of TNM stage II colorectal cancer. Eur J Cancer 2005;41:272-79.
5. Bilinoria K, palis B, Stewart AK, et al. Impact of tumor location on nodal evaluation for colon cancer. Dis colon rectum 2008; 51:154-61
6. Sun W, Haller DG. Adjuvant therapy of colon cancer. Semin Oncol 2005;32:95-102.
7. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. Gastroenterology 2004;127:385-94.
8. Berger AC, Sigurdson ER, LeVoyer t, et al. Colon cancer survival in associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes.J Clin Oncol 2005;23:8706-8712
9. Kienle P, Weitz J, Koch M, BuchlerMV. Laparoscopic surgery for colorectal cancer. Colorectal Dis 2006;8 (suppl3):33-36.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

10. Benson III AB. New approaches to the adjuvant therapy of colon cancer. Oncologist 2006;11:973-980
11. Saltz L, Niedwiecki D, Hollis D, et al. Irinotecan Fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer; results of CALGB 89803. J Clin Oncol 2007;25:3456-3461
12. Muratore A, Zorzi D, Bouzari H, et al. Asymptomatic Colorectal cancer with un-resectable liver metastasis: immediate colorectal resection ou up-front systemic chemotherapy? Ann Surg Oncol 2007; 14:766-770.
13. Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, et al. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neodjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008; 26:1830-1835.
14. Goldberg RM. Therapy for metastatic colorectal cancer. Oncologist 2007; 12:38-50
15. De Vita V, Hellman S, Rosenberg SE. Cancer Principles and Practice of Oncology. 8 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2008.
16. National Comprehensive Cancer Network NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology.v2. 2008. Disponible en: http://www.nccn.org

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

46 CÁNCER DE RECTO

Sergio Arturo Arizmendi Issasi

El cáncer de recto comparte la información referente a epidemiología, biología molecular, abordajes diagnósticos y estatificación, con el cáncer de colon por lo que en este capítulo solo mencionaremos lo más relevante.

ANATOMÍA

El Recto se divide en 3 porciones con relación al margen anal: recto inferior, recto medio y recto superior. El recto inferior es una área de aproximadamente 3-6 cm a partir del margen anal, el recto medio va desde los 5-6 cm hasta 8-10 cm del margen anal y el recto superior desde los 8-10 cm y hasta 12 a 15 cm (Fig. 46-1).

La localización de los tumores rectales se determina de acuerdo a la distancia en que se encuentran éstos con respecto al margen anal.

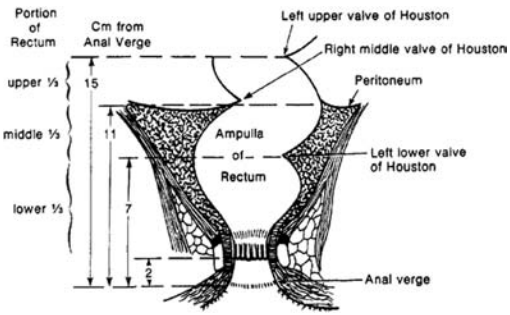


Figura 46-1 Anatomía del recto

ESTADIFICACIÓN

La clasificación clínico-patológica del cáncer de recto es el mejor indicador del pronóstico para los pacientes con cáncer de recto.

El procedimiento para estatificar el cáncer de recto consiste en historia clínica, examen físico, rutinas de laboratorio y niveles de antígeno carcinoembrionario. El adecuado examen rectal es esencial, ya que nos determina la distancia entre el tumor y el margen anal, el involucro circunferencial, fijación a estructuras adyacentes, y el tono del esfínter.

La endoscopia es parte importante del estudio para descartar la presencia de tumores sincrónicos (Fig. 46-2).

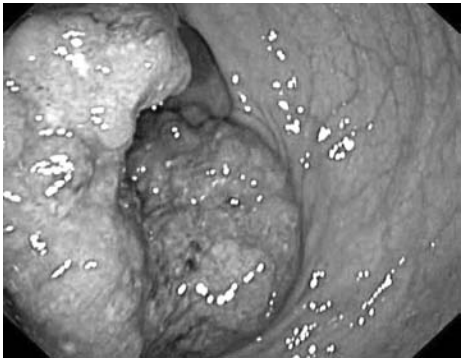


Figura 46-2. Rectoscopia, cáncer de recto (adenocarcinoma).

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Figura 46-3. TAC. Cáncer de Recto.

Los estudios de imagen incluyen tomografía abdominopélvica (Fig. 46-3), o resonancia magnética, radiografía de tórax y ultrasonido endorrectal. En fechas recientes ha crecido el interés por el uso del ultrasonido endorrectal para estatificar el tumor primario, éste ha sido de gran ayuda para identificar el estadio T y N.

En manos expertas el ultrasonido endorrectal muestra una efectividad para el estadio T de 75-95%, mientras que para el estadio N muestra una efectividad del 62- 83%.

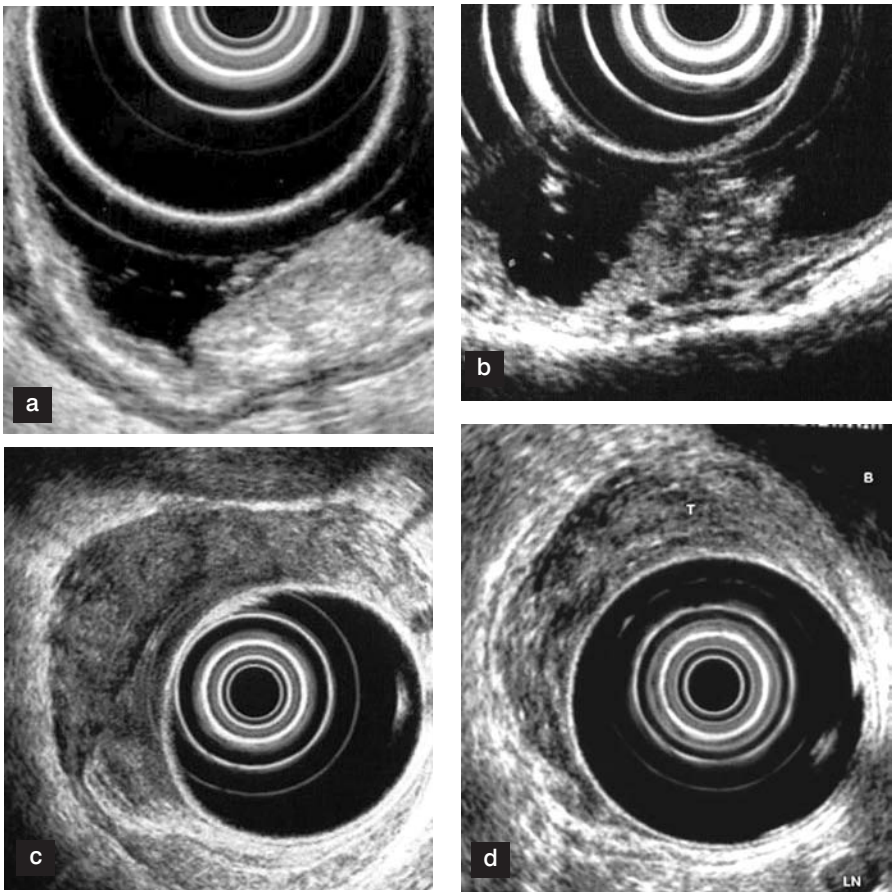


Figura 46. **a**. Ultrasonido endorrectal el cual muestra una tumoración T1. **b**. Ultrasonido endorrectal el cual muestra una lesión T2. Con extensión dentro de la musculares propia. **c**. Ultrasonido endorrectal el cual muestra una lesión T3. A través de la musculares propia. **d**. Ultrasonido endorrectal el cual muestra un ganglio en la grasa perirrectal.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

TRATAMIENTO

El tratamiento del cáncer de recto está ligado íntimamente al estadio clínico, de tal manera que puede ser quirúrgico o multidisciplinario.

Estadio Clínico I

El tratamiento quirúrgico para estadios tempranos es controvertido, porque existen muchos abordajes.

Para tumores T1 y T2, sin evidencia de enfermedad ganglionar, podemos ofrecer tanto la resección transabdominal como la resección transanal, sin embargo está última tiene como desventaja que no podemos revisar áreas de drenaje linfático, y así poder realizar una estadificación correcta. Los tumores considerados para escisión local, deben de reunir un número de criterios para minimizar el riesgo de fallo locorregional. Está limitada a tumores por debajo de 8-10 cm. del margen anal, que tengan menos de un 40% de involucro de la circunferencia del recto, bien o moderadamente diferenciados y que no haya evidencia patológica de invasión linfovascular en la biopsia.

También se pueden tratar estos tumores en etapas tempranas usando radioterapia endocavitaria aunque también deben de reunir los mismos requisitos que los anteriores, es decir, tumores pequeños, bien diferenciados, y sin involucro ganglionar.

Estadio Clínico II y III

El tratamiento de los tumores en las etapas con T 3 o 4 y ganglios positivos, es multidisciplinario debemos utilizar combinaciones de cirugía, quimioterapia y radioterapia.

El objetivo del tratamiento quirúrgico es preservar la continuidad intestinal, y dejar funcional el esfínter, además del máximo control locorregional del tumor, por lo que es crucial la cuidadosa selección de los pacientes para localizar la lesión y la profundidad de la misma. Grandes lesiones pueden responder a quimioradiación preoperatoria con el objetivo de reducir tumor y realizar una cirugía preservadora de esfínter.

Para el tratamiento hay que considerar lo que se describió en la parte de anatomía, los tumores del recto superior son manejados con resección anterior baja, ya que se pueden tratar como cánceres sigmoideos, es conveniente dejar un margen de 1-2 cm. distal, y la restauración de la continuidad intestinal debe realizarse con uso de engrapadoras circulares por la dificultad técnica para realizar anastomosis manuales.

Los tumores del recto medio se consideran aquellos que se encuentran por debajo de la reflexión peritoneal, y usualmente pueden ser tratados con resección anterior baja, para preservar el mecanismo de esfínter y dejar una adecuada restauración de la continuidad intestinal, de igual manera a base de anastomosis por engrapadoras circulares.

Para los tumores del tercio inferior definidos como los que están a menos de 5 cm. de margen anal el tratamiento estándar hasta ahora continua siendo la resección abdominoperineal, esta técnica requiere abordaje transperitoneal y transperineal para remover en su totalidad el recto y su esfínter, teniendo en cuenta que el paciente requerirá una colostomía definitiva. Aunque la resección abdominoperineal tiene una tasa de recurrencia baja, presenta los problemas de la necesidad de una colostomía permanente, pérdida de la continuidad intestinal y perdida del mecanismo de esfínter. Secundario a esto se ha desarrollado el interés por preservar el esfínter con la continuidad intestinal, para tumores del recto inferior.

Los tumores localizados a 1- 2 cm. de la línea dentada, pueden ser removidos con un margen de 1 cm., y pueden preservar la continuidad intestinal realizando una anastomosis coloanal, cuando realizamos este tipo de anastomosis intestinales muy bajas debemos protegerlas realizando colostomías protectoras por 4 a 6 semanas para posteriormente realizar la anastomosis.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Escisión Mesorrectal total

La meta de la resección de los tumores rectales es quitar el tumor con un adecuado margen y remover el drenaje linfático, y poder realizar una estadificación adecuada y reducir el riesgo de recurrencia locorregional, en las lesiones intraperitoneales la reseccion debe realizarse hasta la raíz del mesenterio del segmento afectado.

En el recto el mesorrecto es la estructura que contiene la mayoría de los linfáticos del recto superior, medio e inferior, para lesiones T1 tenemos un porcentaje de afección ganglionar de 7%, para tumores T2 del 20% y para T3 y T4 es de 65 a 78%. Estudios en los que se realiza proctectomía con escisión mesorrectal total, muestran una disminución en la tasa de recurrencia de hasta 10%, sin embargo tiene como desventajas efectos secundaros en la erección y en la función vesical (Fig.46-5).

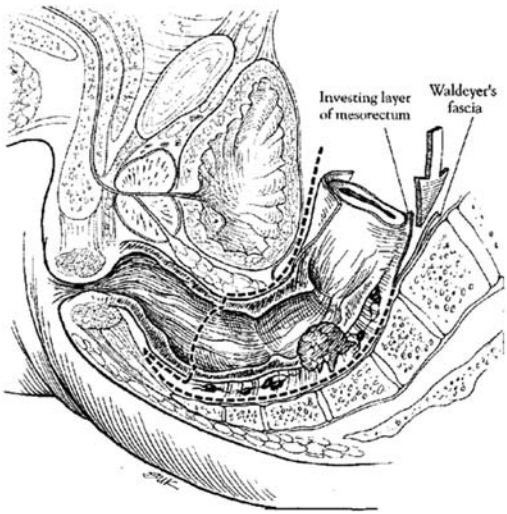


Figura 46-5. Escisión total del mesorrecto.(EMT).

Terapia adyuvante
Quimio-radiación postoperatoria

Muchos estudios clínicos han demostrado que la suma de quimioterapia y radioterapia tiene mejores resultados en cuanto a control local y sobrevida que la cirugía sola o la cirugía más radioterapia. Este es el estándar de tratamiento para los pacientes en estadio II y III, es decir para aquellos con tumores T3 y T4 y para los que presentan ganglios positivos. La más efectiva combinación es radioterapia a dosis de 45- 55Gy en combinación con quimioterapia basada en 5 Flouracilo.

¿Qué es mejor, la quimio-radiación preoperatoria o postoperatoria?

La tendencia actual es el manejo preoperatorio con quimio-radioterapia esto en tumores T3 y T4, o con ganglios positivos, o aquellos que se consideran irresecables de primera instancia, ya que con esta modalidad tenemos más posibilidades de lograr la resecabilidad total del tumor, con preservación de la continuidad intestinal y asociado a una baja frecuencia de complicaciones comparadas con recibir quimio-radiación postoperatorio. Sin embargo aún se están realizando múltiples estudios para valorar cuál es el mejor método de tratamiento.

Estadio Clínico IV

En esta etapa- al igual que en cáncer de colon- debemos valorar la localización, tipo y número de metástasis y considerar si reúnen los requisitos de resecabilidad; en estos casos está indicado realizar tratamiento quirúrgico al primario y metastasectomía, (siempre y cuando se logre realizar una resección completa de todos los tumores). Posteriormente complementar con administración de quimio-radioterapia, la cual también puede ser preoperatoria con fines de reducción y posteriormente planear el tratamiento quirúrgico; sin embargo también se están haciendo estudios al respecto.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Estadio Clínico IV irresecable

En esta etapa únicamente podemos ofrecer tratamiento sintomático, no existe un tratamiento establecido y este dependerá de la sintomatología de cada paciente.

La radioterapia es moderadamente efectiva para paliar los síntomas del cáncer de recto, el dolor disminuye en un 80%, el sangrado puede ser controlado en un 70% y la obstrucción rara vez puede ser aliviada, de ahí que a la gran mayoría de los pacientes se les realiza colostomía paliativa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Greene F, Page D, Fleming I, Fritz A, AJCC Cancer staging of colorectal cancer. Cancer J Clin 2004; 54:295-308.
2. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? J Clin Oncol 2008;26:303.
3. Garcia-Aguilar J, Hernandez de Anda E, et al, Endorectal ultrasound in the management of patients with malignant rectal polyps. Dis Colon Rectum 2005;48:910-16.
4. Weiser MR, Landmann RG et al. Surgical salvage of recurrent rectal cancer after trasnanal excision. Dis colon rectum 2005;48:1169-75.
5. Kachnic LA. Should preoperative or postoperative therapy be administered in the management of rectal cancer? Semin Oncol 2006;33:64-69.
6. Sauer R, Becker H,et al. Preoperative vs postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. N Engl J Med 2004;351:1731-40.
7. Madoff RD. Chemoradiotherapy for rectal cancer – When, why, and how? N Engl J med. 2004;351: 1790-92.
8. Bosset JF, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. N Engl J Med. 2006;355:1114-23.
9. Andre T, Boni C, et al. Oxiliplatin, fluouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Engl J Med 2004;350:2343-51.
10. Tran CL, Udani S, et al. Evaluation of safety of increased time interval between chemoradiation and resection for rectal cancer. Am J surg 2006;192: 873-77.
11. Kemeny N. Management of liver metastases from colorectal cancer. Oncology 2006;20:1161-1176.
12. Tsai M, Su Y et al. Clinicopathological features and prognosis in resectable synchronous and metachronus colorectal liver metastases. Ann Surg Oncol 2007;14:786-94.
13. Pawlik TM, et al. Expanding criteria for respectability of colorectal liver metastases. The oncologist 2008;13:51-64
14. Yu T, Bhosale PR, et al. Patterns of locoregional recurrence after surgery and radiotherapy or chemoradiation for rectal cancer. Int J Rad Oncol Biol Phys. 2008.
15. De Vita V, Hellman S, Rosenberg SE. Cancer Principles and Practice of Oncology. 8 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2008.
16. National Comprehensive Cancer Network NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology.v2. 2008. Disponible en: http://www.nccn.org

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

47 CÁNCER DE LA REGIÓN ANAL

Gregorio Quintero Beuló

DESCRIPCIÓN ANATÓMICA

La región anal es una zona que se localiza al final del tracto digestivo por debajo del recto, que consiste en dos zonas básicamente, el canal anal y el margen anal. El canal anal es una estructura de 3 a 4 cm de largo que se localiza prácticamente a nivel de los esfínteres por arriba de la línea pectínea y por debajo de esta se localiza el margen anal (Fig. 47-1).

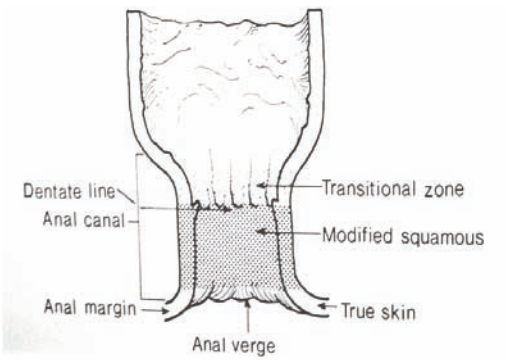


Fig. 47-1. Anatomía de la región anal.

EPIDEMIOLOGÍA

Este tipo de cáncer ocupa el 4% de todos los cánceres de la economía. Siendo más frecuente en pacientes mayores de 60 años. Cada año se diagnostican aproximadamente 4000 casos de este tipo de patología en la unión americana, aumentando su incidencia en los últimos 30 a 40 años. El 85% son en pacientes caucásicos y como ya se mencionó la incidencia aumenta con la edad. Por otro lado el cáncer del canal anal es más frecuente en mujeres y el cáncer del margen anal comparte incidencia entre ambos sexos, siendo el primero mas frecuente que el segundo.

FACTORES DE RIESGO

Existen algunos factores importantes y entre ellos el mas importante es la infección por el virus del papiloma humano, el cual como ya es bien sabido se transmite de persona a persona por medio de contacto sexual, así pues individuos con promiscuidad sexual y contactos anales son de alto riesgo.

Otro factor menos importante pero que también tiene impacto en esta enfermedad es el virus de inmuno deficiencia adquirida, ya que pacientes que tienen este virus, tienen una mayor incidencia en contraer el virus del papiloma humano tanto anal como genital.

Otros factores menos importantes que se han visto relacionados en el cáncer anal son el tabaquismo, fistulas anales y en pacientes con trasplantes, dado a su grado de inmunodepresión que tienen.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Sin importar si se trata de cualquiera de las dos zonas que hemos definido en que se divide el cáncer de la región anal, el 85% de los pacientes tienen carcinomas epidermoide en occidente, encontrándose que en Japón el 80% de sus cánceres en esta zona son adenocarcinomas. Existen ocasionalmente otros subtipos histológicos, entre ellos el carcinoma transicional o cloacogénico, que de los subtipos menos frecuentes es el más común, existe también la enfermedad de Paget y el melanoma en esta región.

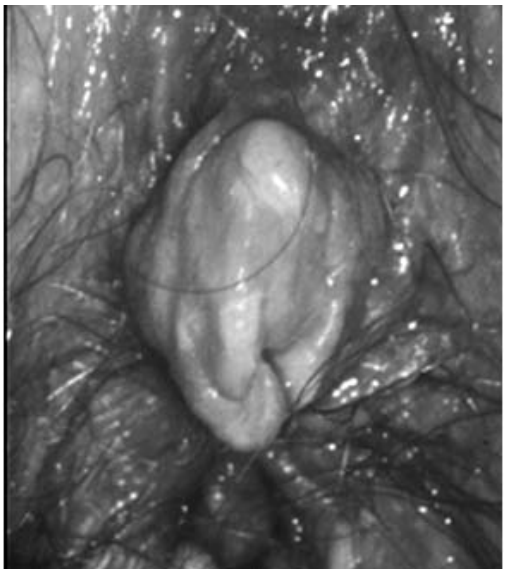


Fig. 47-2. Cáncer anal in situ en hemorroide externa.

Fig. 47-3. Cáncer región anal avanzado.

PATRONES DE DISEMINACIÓN

Se diseminan por extensión directa y diseminación linfática temprana, siendo a ganglios pélvicos mas frecuentemente encontrados en pacientes con cáncer del canal anal sobre todo en sus tercios superiores y a ganglios inguinales en pacientes con cáncer de margen anal o tercio inferior de canal anal. La diseminación hematógena es poco frecuente.

CUADRO CLÍNICO

El signo más frecuente en estos pacientes es el sangrado transrectal que ocurre en el 50% de los pacientes que debutan con esta patología. El dolor es el segundo signo o síntoma que presentan los pacientes y se relaciona en un 50% de los casos. Otros datos clínicos como aparición de tumor palpable en la región anal, prurito o secreción hemato purulenta en esta zona son menos frecuentes (Fig. 47-2). En casos avanzados se encuentran ganglios inguinales clínicamente palpables, incontinencia anal o síntomas de oclusión intestinal. El retraso en el diagnóstico de estos pacientes en promedio son alrededor de 6 meses en promedio (Fig. 47-3).

DIAGNÓSTICO

Evidentemente la patología anal se diagnostica de manera clínica inicialmente, que consiste en un examen rectal por medio de tacto rectal y la visualización de esta zona por medio de un anoscopio y rectosigmoidoscopio que nos sirven para tomar biopsias de esta zona de tipo incisional, para obtener un diagnóstico histopatológico certero. De igual manera y para complementar el estudio de estos pacientes es útil el ultrasonido endoscópico el cual sirve para detectar de mejor manera la invasión por planos de la pared anal y la existencia o no de ganglios linfáticos a este nivel.

La utilización de tomografía computada o imágenes para resonancia magnética nuclear están indicadas en pacientes que sospechamos etapas

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

avanzadas para complementar el diagnóstico y poder dar un pronóstico certero. Es importante que el paciente cuente con una radiografía de tórax para observar enfermedad metastásica a este nivel.

ESTADIFICACIÓN

Ya que se realizó un diagnóstico certero siendo indispensable tener un reporte histopatológico de positividad para cáncer de cualquier subtipo histológico, se estadifica el paciente según la clasificación de los tumores malignos de la AJCC que es la siguiente:

T (Tumor primario)

- Tx El tumor primario no puede ser detectado
- T0 No hay evidencia de tumor primario
- Tis Carcinoma in situ
- T1 Tumor de dos cm o menor en su diámetro mayor
- T2 Tumor de dos a cinco cm de diámetro
- T3 Tumor mayor de cinco cm de diámetro
- T4 Tumor de cualquier tamaño que invade órganos adyacentes (vagina, uretra, vejiga, etc.)

N (Invasión de ganglios regionales)

- Nx Los ganglios linfáticos no pueden ser detectados
- N0 No existen metástasis en ganglios linfáticos regionales
- N1 Metástasis en ganglios linfáticos regionales perirectales
- N2 Metástasis en ganglios inguinales o iliacos internos unilaterales
- N3 Metástasis en ganglios inguinales o iliacos internos bilaterales o en ganglios perirectales e inguinales

M (Metástasis a distancia)

- Mx No se pueden detectar metástasis
- M0 No hay metástasis a distancia
- M1 Hay metástasis a distancia

G (Grado histológico)

- Gx No se puede detectar grado
- G1 Bien diferenciado
- G2 Moderadamente diferenciado
- G3 Mal diferenciado
- G4 Indiferenciado

Agrupamiento por etapas

Etapa 0	Tis	N0	M0
Etapa I	T1	N0	M0
Etapa II	T2,3	N0	M0
Etapa IIIA	T1,2,3	N1	M0
	T4	N0	M0
Etapa IIIB	T4	N1	M0
	Cualquier T	N2,3	M0
Etapa IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

TRATAMIENTO

El manejo de los pacientes es multidisciplinario. Incluye actualmente a la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia con terapias combinadas según sea la etapa.

Cirugía

A pesar de que este tratamiento fue el tratamiento estándar en pacientes con esta patología hace aproximadamente 20 años, su utilización terapéutica ha disminuido desde entonces con la aparición de la quimioterapia y de la radioterapia. La cirugía por otro lado continua siendo utilizado en estos pacientes reservándose para etapas tempranas y para recaídas posterior a otros tratamientos radicales. El procedimiento quirúrgico utilizado va desde las resecciones con márgenes negativos de tumor en etapas tempranas y la resección abdomino perineal (procedimiento de Miles) o con menos frecuencia la resección anterior baja en el caso de recurrencias.

Radioterapia

Este tratamiento se ha convertido en el tratamiento más frecuente del cáncer de la región anal. Se puede utilizar como tratamiento en etapa temprana para pacientes que técnicamente no son resecables o también en pacientes con etapas avanzadas con o sin combinación con qui-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

mioterapia. La irradiación inguinal por lo general es en pacientes con enfermedades avanzadas y con ganglios inguinales clínicamente evidentes.

El esquema de tratamiento es diariamente una dosis de radioterapia de lunes a viernes con duración de cinco a seis semanas del mismo.

Quimioterapia

El uso de esta terapéutica como agente solo sin combinación con otro tratamiento se indica en pacientes con enfermedad metastásica o en enfermedad recidivante a nivel sistémico, para paliar síntomas como el dolor y el sangrado. Los agentes más utilizados son el 5 fluouracilo, la mitomicina C, el carboplatino y el cisplatino.

Terapia combinada (Quimioradioterapia concomitante)

La combinación de quimioterapia y radioterapia ha sido utilizada en muchos estudios para aumentar la eficacia de la radioterapia como tratamiento radical principal con la quimioterapia utilizando esta última como radiosensibilizadora. Por lo general se combina la radioterapia en el esquema ya comentado con anterioridad con 5 fluoruracilo o mitomicina C. Se indica en pacientes que puedan tolerar el tratamiento, ya que puede tener mayor toxicidad esta combinación, con resultados terapéuticos mejores en algunas series que la terapia sola.

Etapas I y II (exceptuando el T3 N0 M0)

Escisión local amplia con márgenes negativos o radioterapia en pacientes no candidatos a cirugía.

T1 sin radioterapia adyuvante y T2 con radioterapia adyuvante. Todos los pacientes con márgenes positivos deben recibir radioterapia adyuvante

Etapas III (además el T3 N0 M0)

Quimioradioterapia o radioterapia radical incluyendo región inguinal bilateral

Recidivas locales

Resección abdomino perineal

Disección inguinal uni o bilateral en pacientes con recidiva e ingle

Recidivas a distancia

Quimioterapia paliativa

PRONÓSTICO Y SEGUIMIENTO

Los pacientes con cáncer de la región anal deben ser seguidos de manera estrecha con o sin tomografías computadas sobre todo en los primeros años. El aspecto más importante es el realizar en cada una de las citas una exploración rectal y la revisión de las áreas linfoportadoras. Recordemos que el cáncer de ano comparte una característica con el resto de las neoplasias, siendo la recurrencia en su mayor porcentaje dentro de los primeros dos años. Los pacientes deben ser seguidos cada 3 meses durante los primeros tres años y posteriormente y hasta los cinco años cada seis meses.

PREVENCIÓN

Dado a su poca frecuencia el estudio de los factores de riesgo es menor que en otros tipos de patologías neoplásicas. Evitar los factores de riesgo es el punto más importante para la prevención. Siendo que la infección anal por el virus del papiloma humano es el factor más importante, todos los programas de prevención van dirigidos a este punto incluyendo revisiones frecuentes a pacientes de alto riesgo y vacunación de estos grupos mas afectados.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Cancer Institute (NCI). Disponible en: http:// www.cancer.gov
2. International Union Against Cancer (UICC). Disponible en: http:// www.uicc.org

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

3. Zeller L, Lynm C, et al. Anal Cancer. JAMA 2008; 299:1980.
4. Buchs NC, Schneider D, et al. Anal canal cancer. Rev Med Suisse 2008; 151:859-63.
5. Peiffert D, Brunet P, et al. Cancer of the anal canal. Gatroenterol Clin Biol 2006; 30: 2552-56.
6. Spano JP, Atlan D, et al. Cancer of the canal anal: literature review. Bull Cancer 2000;(Suppl 4):33-46.
7. McLaughlin SD, Clark SK, et al. Review article: restorative proctocolectomy, indications, management of complications and follow up a guide for gastroenterologists. Aliment Pahrmacol Ther 2008; 27:895-909.
8. Anal cancer: the basics.Disponible en: http:// Mayoclinic.com
9. Dahl O, Fluge O. Anal Cancer. Tidsskr Nor Laegeforen 2008; 128: 198-200.
10. Briccoli A, Farinett A, et al. Cancer of the anus. Analysis of our surgical experience. Minerva Chir 1999; 54: 289-93.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

48 HEPATOCARCINOMA

Luis Ramón Díaz Rodríguez

DEFINICIÓN

El hepatocarcinoma es el cáncer más común del hígado a nivel mundial, generalmente se asocia con cirrosis y cursa asintomático en su etapa inicial.

EPIDEMIOLOGÍA

Es el cáncer que más frecuentemente se diagnostica en regiones de alta incidencia como es Corea donde la relación hombre mujer es de 8:1. Se considera que aproximadamente un millón de nuevos casos se diagnostica cada año y un número similar morirá por hepatocarcinoma. La distribución mundial del cáncer hepático no es uniforme en todo el mundo, la mayoría de los casos se presentan en el Este de Asia y África donde le corresponde el 90 % de los cánceres hepáticos. En China se presenta el 50% de los casos. En Sudamérica, Europa del norte y Oceanía, el rango es bajo. Cerca de 5 casos por 100,000 habitantes. La incidencia de hepatocarcinoma va en aumento ante la progresión de hepatitis B y C, con presentación en pacientes más jóvenes (45-60 años).

ETIOLOGÍA

El hepatocarcinoma es un ejemplo de las lesiones crónicas que se presentan en el tejido hepático, se ha demostrado la relación que existe, por ejemplo, en la distribución geográfica del virus de la hepatitis B (Taiwán, Corea) y áreas donde el virus de la hepatitis C es endémico (Japón, Italia), sitios en que el hepatocarcinoma es de 150 casos por 100,000 habitantes. Existen además, carcinógenos químicos como los nitritos, hidrocarbono, solventes y pesticidas. Del total de agentes químicos que ocasionan cáncer del hígado el más importante es el etanol, a través de cirrosis hepática o como co-carcinógeno con otros agentes HBV-HCV, hepato-toxinas y tabaco.

PATOLOGÍA

El hepatocarcinoma se considera como enfermedad multifocal en un hígado expuesto a una gran cantidad de carcinógenos que inducen el proceso neoplásico. El hígado cirrótico humano contiene una gran cantidad de nódulos cirróticos y todos son potencialmente capaces de transformarse en cáncer. En su inicio el hepatocarcinoma se disemina a través del propio hígado creciendo y formando lesiones satélites y una de sus características principales es invadir los vasos venosos portales y de la arteria hepática infiltrando las paredes vasculares y formando microtrombos tumorales. El hepatocarcinoma se considera enfermedad sistémica demostrándose esto, al manejar a pacientes con tumores no resecables y trasplante

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

hepático resultando desalentador, por gran cantidad de recurrencias en el hígado trasplantado, pulmones, peritoneo, esqueleto, glándulas adrenales, cerebro, bazo etc.

El hepatocarcinoma desde el punto de vista histopatológico se conoce como bien diferenciado, moderadamente diferenciado y pobremente diferenciado, existiendo variantes conocidas como fibrolamelar y el hepatoblastoma que se presenta en niños menores de un año. Por lo general su comportamiento y tratamiento son distintos, con mejor sobrevida y esperanza de curación.

SIGNOS Y SÍNTOMAS

La mayoría de los cánceres del hígado en su inicio son totalmente asintomáticos, en etapas avanzadas generalmente presentan dolor localizado al hipocondrio derecho con irradiación al hombro del mismo lado que se acompaña de ictericia, hipostenia, hipodinamia, pérdida progresiva de peso, hepatomegalia, ascitis, equimosis, signos de insuficiencia hepática y ocasionalmente sangrado del tubo digestivo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Para realizar el diagnóstico diferencial es necesario elaborar una historia clínica completa haciendo énfasis en antecedentes de alcoholismo, cirrosis hepática, infecciones de tipo viral (VBH-VCH) aplicación de transfusiones sanguíneas, adicciones, agresiones en la piel, ingesta de gramíneas contaminadas con aspergilus flavus, realizar semiología adecuada y precisa en lo referente al padecimiento actual, son necesarios estudios de laboratorio que determinen condiciones funcionales hepáticas, marcadores de tipo tumoral (AFP, ACE,); perfil de hepatitis viral y los estudios de imagen adecuados incluyendo arteriografía hepática en caso necesario.

El carcinoma hepato-celular tipo estándar generalmente es más frecuente en el sexo masculino en proporción de 8:1. La edad de presentación es por arriba de los 55 años, es un tumor básicamente invasivo, se acompaña de cirrosis hepática en el 90% de los casos, el nivel de AFP se encuentra elevado en un 80% y cursa con hepatitis viral en un 65%, en México se desconocen las cifras exactas.

El carcinoma fibrolamelar generalmente es un padecimiento juvenil y se presenta cerca de los 25 años, no existe un predominio por género, se encuentra localizado al hígado, la cirrosis lo acompaña en sólo el 5%, los niveles de AFP se elevan en el 5% y ocasionalmente se acompaña de hepatitis viral. Por todas sus características permite que un porcentaje elevado pueda someterse a resección quirúrgica (50-75%) contra menos de un 25% del hepatocarcinoma estándar.

ESTUDIOS PARA EL DIAGNÓSTICO

En todo paciente que se sospeche el diagnóstico de hepatocarcinoma requiere que se soliciten estudios básicos de laboratorio incluyendo radiografías de tórax en proyecciones básicas, incluir determinación de AFP, determinación de ACE, determinación de pruebas funcionales hepáticas, TP, TPT, plaquetas, albúmina y perfil para hepatitis viral. Los estudios de imagen que nos ofrecen mejor información en orden de frecuencia son:

US (Ultrasonografía), con capacidad para reportar lesiones mayores de 3 cm. y que en éstos casos corresponden a lesiones de tipo hipoecoico con halo en su contorno. En lesiones tipo hemangioma el reporte será de lesión hiperecoica sin halo.

El estudio de Tomografía Axial Computarizada (TAC) con medio de contraste revela un área hiperdensa (Fig. 48-1).El estudio de angiografía resulta positiva para hemangioma en el 75% de los casos.

El estudio de RM (Resonancia Magnética) resulta útil para el diagnóstico en el 80% de los casos en lesiones mayores de 3 cm.

Con todos los estudios debemos evaluar las condiciones funcionales hepáticas, estado de la coagulación, trombocitopenia, condiciones funcionales cardiopulmonares, estado nutricional, ni-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

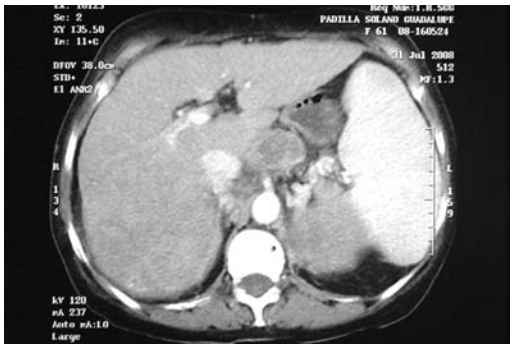


Figura 48-1.Hepatocarcinoma de lóbulo derecho.

veles de AFP y ACE. Si existe duda diagnóstica debe solicitarse la biopsia percutánea guiada por US y/o TAC. Los pacientes con niveles de AFP mayores a 500 ng/ml. Clínicamente deben considerarse como positivos para hepatocarcinoma y planear manejo de acuerdo a etapa clínica, debiendo confirmar el diagnóstico por estudio transoperatorio en los casos que requieran manejo de tipo quirúrgico.

Es necesario conocer las condiciones funcionales hepáticas de acuerdo con la clasificación de *Pugh Child*. En dicha clasificación los pacientes con bilirrubina entre 1 y 1.9gr/dl, tiempo de protrombina alargado entre 1-3seg, albúmina mayor a 3,5g/dl, sin datos de encefalopatía y sin líquido de ascitis, son candidatos para recibir un tratamiento quirúrgico con aceptables complicaciones inherentes a su disfunción hepática. En caso de que éstas se rebasen el paciente tiene un pronóstico desfavorable, de grave a muy grave

ESTADIFICACIÓN SISTEMA TNM

Tumor primario (T)

Tx: El tumor primario no puede evaluarse.
T0: No hay prueba del tumor primario.
T1: Tumor solitario sin invasión vascular.
T2: Tumor solitario con invasión vascular o tumores múltiples que no pasen de 5 cm. en diámetro.
T3: Tumores múltiples de más de 5 cm. o tumor que invade venas hepáticas o portales.
T4: Tumor con infiltración a órganos adyacentes además de la vesícula biliar o perforación del peritoneo visceral.

Ganglios linfáticos regionales (N)

Nx: No pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales.
N0: No hay metástasis a ganglios linfáticos regionales.
N1: Metástasis a ganglios linfáticos regionales.

Metástasis a distancia (M)

Mx: No puede evaluarse la presencia de metástasis a distancia.
M0: No hay metástasis a distancia.
M1: Metástasis a distancia.

ETAPAS CLÍNICAS

Etapa clínica I.
T1 N0 M0
Etapa clínica II.
T2 N0 M0
Etapa clínica IIIA.
T3 N0 M0
Etapa clínica IIIB.
T4 N0 M0
Etapa clínica IIIC.
Cualquier T. N1 M0
Etapa clínica IV.
Cualquier T. Cualquier N. MI

TRATAMIENTO

El tratamiento del hepatocarcinoma plantea un problema realmente serio por la frecuencia con que se acompaña de cirrosis hepática y como consecuencia hipertensión portal, e insuficiencia hepática secundaria, lo que hace en muchas ocasiones imposible llevar a cabo un tratamiento quirúrgico radical (Fig. 48-2). Los pacientes con HCC, se pueden agrupar en aquellos que presen-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

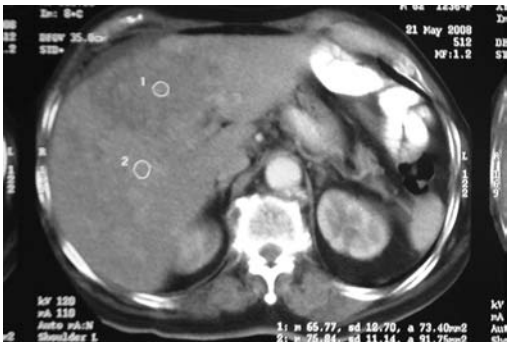


Figura 48-2.Hepatocarcinoma avanzado en ambos lóbulos.

tan una enfermedad localizada resecable, localizada no resecable y enfermedad avanzada.

Hepatocarcinoma localizado resecable (T1-T2 N0 M0)

Generalmente éstos pacientes requieren de manejo quirúrgico porque la lesión en el hígado se encuentra localizada y puede resecarse con márgenes amplios de tejido sano ofreciendo al paciente las mayores posibilidades de curación o una mejor sobrevida. Los procedimientos quirúrgicos indicados para el manejo de estas lesiones conocidas como tempranas van desde una segmentectomía hasta una trisegmentectomía que consiste en la resección del 80% de la glándula hepática. El procedimiento quirúrgico requiere que la función de la glándula hepática sea normal o Clase funcional A de la clasificación de Pugh-Child, excelentes condiciones cardio-pulmonares y que no exista contraindicación anestésica. En los casos de cirrosis severa con insuficiencia hepática moderada –o grave– es contraindicación para una resección hepática mayor, y en éstos casos podría pensarse en la posibilidad de un transplante hepático.

Hepatocarcinoma localmente avanzado no resecable

Dentro de este grupo se encuentran las lesiones localmente avanzadas, lesiones que no son resecables por la localización dentro de la propia glándula o por cursar con insuficiencia hepática. En todos estos casos se tiene que independizar el tratamiento para cada caso en particular, dependiendo del tamaño tumoral, localización, enfermedades concomitantes etc (Fig. 48-3). En tumores periféricos menores de 5cm. localizados se puede emplear etanol en inyecciones, la radio-frecuencia y crío-cirugía. Cuando las lesiones tienen mayor tamaño se valora el empleo de embolización de la arteria hepática con o sin quimioterapia con la finalidad de ocasionar necrosis tumoral y de esta forma, mejorar la sintomatología dolorosa; son procedimientos que requieren evaluación especializada porque la morbilidad es alta en casos de hipertensión portal o cuando existe trombosis de la vena porta. En otros casos se valorará el empleo de radioterapia.

Cáncer hepático avanzado (Cualquier T. N1 M1)

Generalmente se trata de tumores que abarcan ambos lóbulos hepáticos, o bien con metástasis a distancia, hueso, pulmón y diseminación peritoneal. No se cuenta con una terapéutica estándar y las medidas empleadas tienen como finalidad mejorar la sintomatología. Esto se debe a que la sobrevida es corta, de alrededor de 4 meses en promedio.

Figura 48-3. Hepatocarcinoma central y lóbulo izquierdo.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

COMPLICACIONES

Las principales complicaciones del hepatocarcinoma ligado a cirrosis hepática o infecciones por hepatitis B, C, es llevar a la muerte al paciente por insuficiencia hepática. Los pacientes que se someten a tratamiento quirúrgico tienen insuficiencia hepática como mayor complicación postoperatoria, manifestada por hipotensión, aumento de la ictericia, formación de ascitis, hipoxia, sangrado, insuficiencia renal, falla orgánica múltiple y la muerte.

Otras complicaciones inherentes al acto quirúrgico son: las fístulas biliares que requieren reparación, manejo médico y se localizan en la superficie de sección. En otras ocasiones menos frecuentes pueden presentarse procesos infecciosos que requieren múltiples manejo, drenaje, antibiótico, manejo metabólico, etc.

PRONÓSTICO

Los mejores resultados se obtienen con la resección y transplante hepático con sobrevida del 65% a cinco años. Los pacientes manejados quirúrgicamente con lesiones localizadas desafortunadamente se ven complicados con recurrencia tumoral o formación de nuevos tumores a nivel de los nódulos cirróticos en el 70% de los casos, a pesar de usar en muchos casos terapias adyuvantes e inmunoterapia.

PREVENCIÓN

Debemos seguir las reglas establecidas para el manejo de sangre y derivados para su conservación y empleo; favorecer el empleo de material estéril entre la población para efectuar venopunción y agresiones punzantes en piel; evitar el consumo de etanol en forma indiscriminada mediante educación de la población y reglamentar el uso de pesticidas y la protección para el ser humano. Se requiere de información para evitar el consumo de cereales contaminados con hongos del tipo del aspergilus flavus en climas cálidos y húmedos; evaluar el empleo de vacunación para la hepatitis B y el uso de preservativos en las relaciones sexuales.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Vita V, Hellman S, Rosenberg SE. Cancer Principles and Practice of Oncology. 8 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2008.
2. Jean, Nicolas & Gores, J Gregory. Primary and Metastasic Liver Cancer. Surg Oncol Clin N Am 2003; 12:1.
3. Nicte-ha Garibaldi G. Resección Hepática para carcinoma Hepatocelular experiencia de cinco años en la Unidad de Tumores Mixtos, Servicio de Oncología, Hospital General de México. (Tesis de Posgrado Cirugía Oncológica). México, DF: Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, UNAM, 2007.
4. Wanebo, Harold. Surgery for Gastrointestinal Cancer. Lippincott – Raven Publishers; 1996.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

49 CÁNCER DE VESÍCULA BILIAR

Efraín A. Medina Villaseñor / Ismael Quezada Adame / María del Carmen Fernández Garza / Elvia Neyra Ortíz

DEFINICIÓN

El cáncer de vesícula biliar es una neoplasia maligna poco frecuente, se considera agresiva, más común en mujeres, la litiasis vesicular es un factor de riesgo asociado. Por lo regular el diagnóstico se hace en etapas avanzadas, la cirugía radical puede ser curativa si se realiza el diagnostico oportuno. Se considera una enfermedad letal y con pronóstico desfavorable.

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque el carcinoma de la vesícula biliar es relativamente poco común, es la neoplasia maligna más frecuentemente encontrada en el sistema biliar, ocupa el 5º lugar del cáncer gastrointestinal en México y representa 0.5% de todas las neoplasias malignas, lo cual es similar a los reportes a nivel mundial.[1]

Esta patología tiene una incidencia estimada de 1 a 2 casos por 100 000, abarcando aproximadamente 5000 casos de diagnóstico reciente en los Estados Unidos de Norteamérica, es una neoplasia altamente agresiva y está asociada con aproximadamente 2500 muertes por año.[2] El carcinoma de vesícula biliar se diagnostica con mayor frecuencia en individuos mayores de 40 años, principalmente en el grupo entre 70 y 75 años y tiene una predilección 3:1 a favor de las mujeres comparado con los hombres.[3] En todo el mundo, la prevalencia más alta de cáncer vesicular se ve en Israel, México, Japón y entre mujeres de raza indias americanas.[4] Se ha encontrado una incidencia de hasta 10 veces más frecuente en indios americanos, mexicanos y nativos de Alaska.[1]

Se reporta hallazgo incidental de cáncer vesicular en el 1% de todas las colecistectomías realizadas por colelitiasis, esta cifra se ha incrementado a partir de 1990 con el advenimiento de esta técnica laparoscópica.[2]

ETIOLOGÍA

La colelitiasis es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de cáncer de vesícula biliar, con un riesgo relativo de desarrollar cáncer de 8.3 comparado con la población general, en diversos estudios se ha confirmado la asociación entre colelitiasis y cáncer de vesícula. Parece haber una relación entre tamaño del lito y el riesgo para neoplasia maligna, los litos mayores de 3cm tienen un riesgo 10 veces mayor para el desarrollo de cáncer de vesícula.

Asimismo se ha correlacionado el Índice de Masa Corporal IMC> 30 y la multiparidad como factores de riesgo. La infección por Salmonella de igual forma es una causa importante en la patogénesis en esta neoplasia. Recientemente se ha encontrado la relación entre la presencia de

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Helicobacter en la bilis y el desarrollo de carcinoma de vesícula. El mecanismo propuesto de carcinogénesis en estos casos puede ser la degradación de los ácidos biliares inducido por las bacterias.

La progresión de adenoma a carcinoma ha sido demostrado en los pólipos adenomatosos de la vesícula, los cuales se encuentran en aproximadamente 1% de las piezas de colecistomía.[5]

Otros riesgos incluyen vesícula de porcelana y alteraciones anatómicas de la unión ductal pancreato biliar y agentes carcinógenos por ejemplo azotulueno, nitrosaminas.[1,6] Recientemente se ha mencionado la posible relación de esta neoplasia con deficiencias de algunos micronutrientes como el selenio y el zinc.[7]

PATOLOGÍA

El adenocarcinoma es el tipo histológico más frecuente con reportes del 80-90% de los casos, seguido del adenoescamoso 4%, escamoso (epidermoide) 4% y neuroendocrino 1%. Los subtipos del tipo adenocarcinoma son escirros 70%, papilares 20% y 10% son mucoides. La mayoría de los tumores son moderadamente diferenciados 68%, indiferenciados 27% y bien diferenciados 5%.[8,9]

La litiasis desencadena una respuesta inflamatoria con liberación de factores de crecimiento (promotores tumorales) y estos ejercen su efecto sobre un epitelio dañado previamente por otros agentes.[8,9] La vesícula en porcelana es un hallazgo raro, tal vez resulta de una reacción inflamatoria crónica y sus cambios están asociados con el desarrollo de cáncer.[10]

Los adenocarcinomas usualmente producen engrosamiento difuso de la pared y se inician por el fondo vesicular a partir de la mucosa; a continuación infiltran la pared y penetran a estructuras adyacentes, propagándose por extensión directa e infiltración local al hígado, duodeno, colon, pared abdominal anterior y al colédoco por infiltración directa a través del triángulo de Calot.[11] La diseminación linfática está presente en el 50-75% de los casos al momento del diagnóstico, el primer ganglio afectado es el cístico seguidos por el pericoledocianos, pancreatoduodenales y celiacos, así mismo los ganglios mesentéricos superiores y de la cabeza de páncreas. Los pacientes con afectación ganglionar fuera del ligamento hepatoduodenal se considera que tienen enfermedad metastásica.

Después de la invasión regional de los ganglios linfáticos, el peritoneo hepático es el sitio más común de metástasis en el cáncer de vesícula biliar, ocasionalmente se extiende hacia pulmón y pleura. La incidencia de metástasis e invasión regional se relaciona con la etapa de invasión de la pared vesicular. La diseminación hematógena se presenta en el 15% de los casos, principalmente en etapas avanzadas.[5]

SÍNTOMAS

En etapas tempranas, los síntomas están ausentes, en otros casos la forma de presentación más común es sintomatología similar a colelitiasis como dolor abdominal en cuadrante superior, ictericia, nausea y vómito; por lo regular el paciente es operado por un cuadro sospechoso de colelitiasis o colecistitis aguda. El diagnóstico de malignidad es incidental y se establece en el examen histopatológico después de una colecistectomía simple o bien en el transoperatorio durante una colecistectomía por diagnóstico de enfermedad benigna.

SIGNOS

Desgraciadamente la mayoría de los pacientes se diagnostican en enfermedad avanzada, se encuentra ictericia debido a invasión directa del árbol biliar o por enfermedad metastásica, así mismo hay signos de ataque al estado general y pérdida de peso, se puede palpar una masa en abdomen en cuadrante superior derecho.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El cáncer de vesícula debe diferenciarse de enfermedad benigna como la colelitiasis o colecistitis crónica, debido a que son síndromes clínicos

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

de presentación de esta neoplasia. Así mismo se deberá estudiar perfectamente al paciente anciano con Síndrome ictérico de tipo obstructivo. Por otro lado las neoplasias malignas del árbol biliar presentan sintomatología similar, los estudios de gabinete ayudarán a confirmar el origen del tumor primario.

ESTUDIOS PARA EL DIAGNÓSTICO

No existen pruebas de laboratorio o marcadores disponibles para ayudar a establecer el diagnóstico.

Se deben solicitar estudios clínicos básicos como biometría hemática, química sanguínea, Radiografía de Tórax, pruebas de funcionamiento hepático donde puede encontrarse hiperbilirrubinemia con patrón obstructivo y elevación de las enzimas hepáticas.

La medición de antígeno carcinoembrionario y el CA 19,9, aunque no específicos, resultan de utilidad cuando sus concentraciones están elevadas como indicadores de enfermedad avanzada o en el seguimiento de pacientes sometidos a intervención quirúrgica con fines curativos.

La Telerradiografía de Tórax es de utilidad para descartar metástasis pulmonares.

El ultrasonido es el estudio diagnóstico inicial con una sensibilidad del 85% y especificidad del 80% en el diagnóstico del cáncer de vesícula.[12] Los Hallazgos por ultrasonido pueden ser:

1) Pólipo vesicular (Fig 49-1)
2) Engrosamiento de la pared vesicular (Fig. 49-2)
3 Masa sólida en vesícula biliar o con invasión del lecho vesicular. (Fig. 49-3)
4) Asimetría en el engrosamiento de la pared vesicular.

El ultrasonido también es útil para determinar la extensión hacia vías biliares, o invasión de arteria hepática o vena porta. Sin embargo en lesiones tempranas, especialmente cuando el tumor o el pólipo canceroso es plano o sésil y está asociado a colelitiasis, el ultrasonido puede fallar para

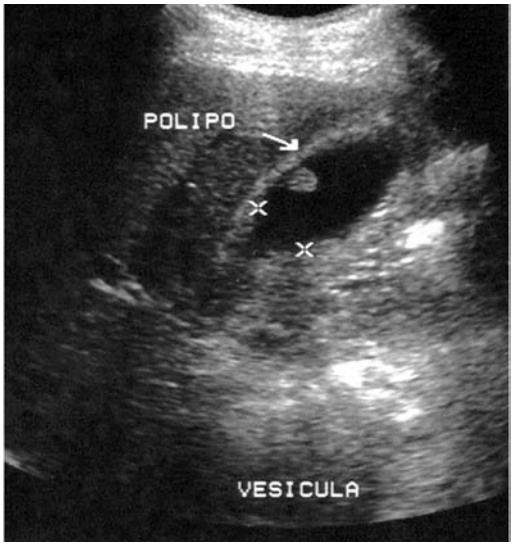


Figura 49-1. Ultrasonido hallazgos pólipo vesicular

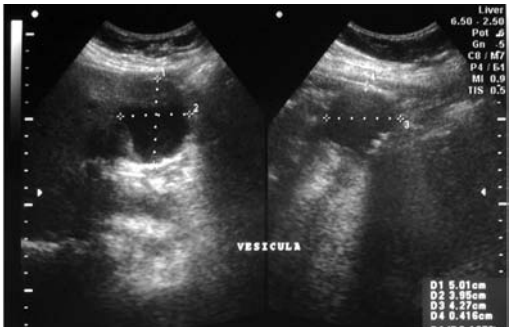


Figura 49-2. Ultrasonido de Cáncer de Vesícula Biliar, engrosamiento asimétrico de la pared vesicular.

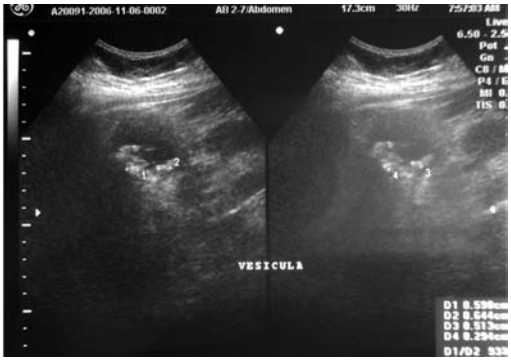


Figura 49-3. Hallazgos Ultrasonido Cáncer Vesícula Biliar. Masa sólida en vesícula biliar.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

detectar la lesión.[13]

El Ultrasonido Doppler color puede ayudar al diagnóstico al detectar flujo elevado dentro de una lesión que ha sido reportada como sospechosa de malignidad.

Siempre que exista una masa sospechada por ultrasonido, se debe completar la evaluación con Tomografía axial computarizada (TAC) o Resonancia Magnética (IRM), para evaluar la enfermedad regional o metastásica y definir la extensión local de la enfermedad (Fig.49- 4).

La colangiopancreatografía retrógrada, la colangiografía percutánea transhepática y la colangiografía por resonancia magnética son de utilidad en la valoración del paciente con ictericia, ayudan a definir el nivel y extensión de la obstrucción biliar.[1]

La tomografía con emisión de positrones (PET-FDG) es de utilidad en el seguimiento de pacientes con cáncer de vesícula, para diagnosticar otras lesiones primarias ambiguas, en la detección de la enfermedad residual en el lecho vesicular después de una colecistectomía por una supuesta enfermedad benigna, así mismo el PET es de ayuda en la detección de metástasis que no fueron diagnosticadas por estudios de imagen convencionales.[5]

La laparoscopia se puede utilizar para estadificar una masa sospechosa detectada con ultrasonido.[4]

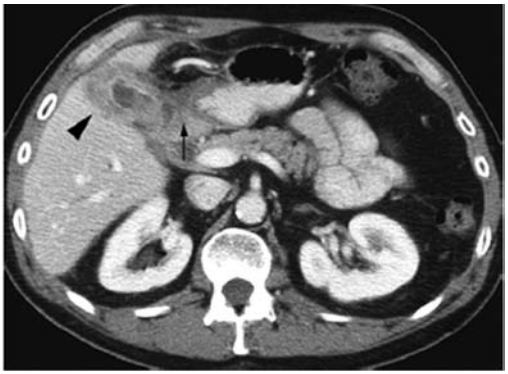


Figura 49-4. TAC Abdomen superior, cáncer de vesícula localmente avanzado, invasión del parénquima hepático, estómago y primera porción del duodeno.

Figura 49-5. TAC después de colecistectomía por hallazgo incidental de Carcinoma Vesícula Biliar.

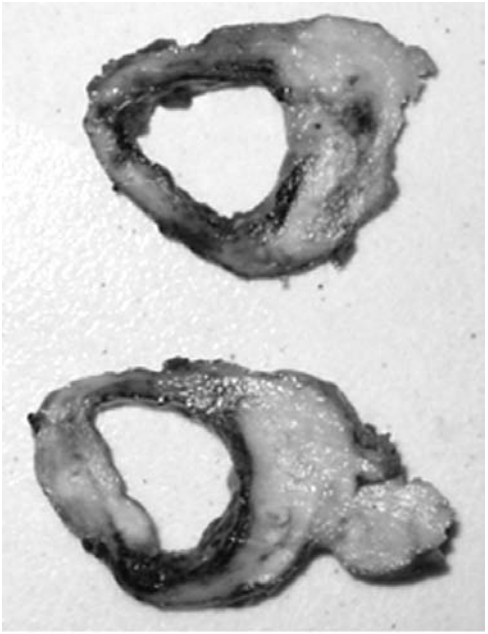


Figura 49-6. Cáncer vesícula, corte histopatológico.

ESTADIFICACIÓN

Básicamente existen dos clasificaciones para etapificación del cáncer de la vesícula biliar. La Clasificación de Nevin y la clasificación TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC). An-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

teriormente la clasificación de Nevin era la más empleada, se basa en la profundidad de la invasión del tumor y en su diseminación.[14] Actualmente, en las últimas publicaciones a nivel mundial se ha empleado la clasificación del AJCC porque abarca todos los componentes del cáncer de vesícula biliar, incluyendo, la patología.

Clasificación de Navin	
Etapa I	Invasión a mucosa
Etapa II	Invasión a mucosa y muscular
Etapa III	Invasión transmural (mucosa, muscular y serosa)
Etapa IV	Invasión transmural y del ganglio cístico
Etapa V	Invasión a hígado o enfermedad metastásica

Estadificación TNM para Cáncer de Vesícula Biliar AJCC 6ed

Tumor Primario (T)

Tx Tumor primario no evaluable
T0 Sin evidencia de tumor primario
Tis Carcinoma in situ
T1 Tumor que invade lámina propia o capa muscular
T1a Tumor que invade lámina propia
T1b Tumor que invade capa muscular
T2 Tumor que invade tejido conectivo perimuscular; no se extiende más allá de la serosa o al hígado.
T3 Tumor que perfora la serosa (peritoneo visceral) y/o invade directamente el hígado y/o un solo órgano o estructura adyacente, como estómago, duodeno, colon, páncreas, epiplón o conductos biliares extrahepáticos.
T4 Tumor que invade la vena principal o arteria hepática o invade múltiples órganos o estructuras.

Ganglios Linfáticos Regionales (N)

NX Ganglios linfáticos regionales no evaluables
N0 Sin Metástasis a ganglios linfáticos regionales
N1 Metástasis a ganglios linfáticos regionales

Metástasis a Distancia

MX Metástasis a distancia no evaluable
M0 Sin metástasis a distancia
M1 Metástasis a distancia

Agrupación por Etapas Carcinoma Vesícula Biliar			
Etapa 0	Tis	N0	MO
Etapa IA	T1	N0	M0
Etapa IB	T2	N0	M0
Etapa IIA	T3	No	M0
Etapa IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Etapa III	T4	Cualquier N	M0
Etapa IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Grado Histológico Cáncer Vesícula Biliar	
GX	Grado no evaluable
G1	Bien diferenciado
G2	Moderadamente diferenciado
G3	Mal diferenciado
G4	Indiferenciado

TRATAMIENTO

La resección quirúrgica completa es la única modalidad terapéutica curativa. El grado de extensión depende de la etapa clínica, el objetivo ideal debe ser la extirpación completa del tumor con márgenes histológicos negativos. El algoritmo distingue entre los pacientes 1) en quienes el cáncer se encuentra incidentalmente en cirugía o en una revisión patológica y 2) en aquellos pacientes en que se encuentra una masa con ultrasonido, que se presentan con ictericia o con metástasis. Dentro de estos grupos (excepto en caso de metástasis), el algoritmo establece una diferencia entre aquellos pacientes con tumor resecable y aquellos con tumor irresecable.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Tumor resecable

Una masa sospechosa detectada con ultrasonido debe ameritar mayor evaluación, incluyendo TAC o RMN, pruebas de función hepática, radiografía de tórax y laparoscopía para estadificación. La laparoscopia estadificadora antes del tratamiento quirúrgico definitivo es de utilidad para evaluar la cavidad abdominal en busca de diseminación peritoneal o ausencia de invasión hepática. La laparoscopía puede hacerse junto con cirugía si no se encuentran metástasis a distancia. Si se encuentra una masa polipoide en ultrasonido, la colecistectomía radical deberá hacerla un cirujano que esté preparado para hacer una operación oncológica. El tratamiento quirúrgico definitivo incluye colecistectomía abierta con márgenes negativos incluyendo resección del parénquima hepático y disección de los ganglios linfáticos regionales. La laparoscopia solo tiene utilidad en la etapificación.[14,5] Actualmente la colecistectomía laparoscópica está absolutamente contraindicada cuando el cáncer de vesícula está diagnosticado o se sospecha en el preoperatorio, debido al riesgo de diseminación tumoral.[15,16]

En el caso de hallazgo incidental de cáncer de vesícula durante el transoperatorio o después de una cirugía laparoscópica, el paciente deberá ser enviado a un centro oncológico para resección curativa etapificadora (Resección radical secundaria).[2] Los pacientes que se presentan con un hallazgo incidental de cáncer en cirugía deben ser tratados con colecistectomía abierta, resección en bloque y linfadenectomía con o sin extirpación del conducto biliar. Este abordaje puede mejorar la sobrevida global. Un abordaje similar es apropiado para pacientes que se presentan con una masa en ultrasonido o con ictericia en quienes se considera la cirugía después de una evaluación más extensa[4] (Figura 49-5).

Entre los pacientes en quienes se diagnostica cáncer de la vesícula biliar como un hallazgo incidental en una revisión patológica, aquellos con lesiones T1a pueden observarse si los márgenes fueron negativos (con lo que se asume que la vesícula biliar se extirpó intacta); si la vesícula biliar no se extirpó intacta, entonces el paciente es candidato a cirugía. Los pacientes con lesiones T1b o mayores se deben considerar para cirugía (reintervención en un centro oncológico) (Fig. 49-6), después de TAC/RMN y radiografía de tórax que confirme que no hay metástasis. Si el tumor es resecable, se debe hacer resección hepática y linfadenectomía con o sin extirpación del conducto biliar. Además, en aquellos pacientes que se someten a operaciones laparoscópicas, se deben considerar la resección de los puertos debido al riesgo de recidiva local en esos sitios.[16,17]

El tratamiento postoperatorio en pacientes resecables-excepto aquellos con tumor T1,N0-debe considerar quimioterapia adyuvante basada en 5-fluorouracil (5-FU) y radiación. Otro régimen de quimioterapia es mitomicina/5-FU como estudio aleatorio fase III de terapia adyuvante.

Tumor irresecable

Los pacientes con tumor irresecable, (Fig. 49-5) sin metástasis evidentes y sin ictericia se pueden beneficiar de un esquema de quimioterapia basada en 5-FU y radiación similar al esquema que se utiliza de manera adyuvante. Sin embargo, la sobrevida global de tales pacientes sigue siendo mala. Debido a que no existe ningún tratamiento definitivo con ventaja de sobrevida comprobada, se consideran opciones apropiadas la terapia de apoyo o incluir al paciente en un estudio clínico. En pacientes cuyo tumor se considera irresecable después de una evaluación preoperatoria, se debe hacer biopsia para confirmar el diagnóstico. Se aconseja tratamiento paliativo para descompresión biliar. Se sugiere el uso de gemcitabina y/o 5-FU o terapia de apoyo.[4]

COMPLICACIONES

Las complicaciones relacionadas al tumor se explican por la extensión o infiltración a órganos adyacentes, lo más común son las relacionadas a la compresión del sistema biliar. El paciente

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

puede cursar con datos de colangitis por obstrucción biliar, choque séptico, insuficiencia hepática. Así mismo, se pueden presentar complicaciones como perforación de la vesícula biliar, fistula biliar, absceso hepático.

Las complicaciones relacionadas al tratamiento son las posoperatorias en colecistectomía radical, incluyen las que se presentan en cualquier cirugía mayor, en orden de frecuencia se menciona: fistula biliar, absceso subfrénico, infección de herida quirúrgica, derrame pleural, hemorragia posoperatoria, neumonía, hemorragia de tubo digestivo por stress, sepsis y dehiscencia de la herida quirúrgica.[18]

PRONÓSTICO

Se considera al carcinoma de la vesícula biliar como una patología agresiva, que se diagnostica en etapas avanzadas, en general se estima una sobrevida media de 3-8 meses y un índice de sobrevida a 5 años del 5%.[2]

Los pacientes con tumores confinados a la mucosa y pared muscular (T1), el porcentaje de supervivencia a 5 años es de más de 80%, mientras que aquellos con diseminación transmural o a ganglios linfáticos (T2,N1) la supervivencia a 5 años es tan solo 10%. Ningún paciente con extensión al hígado o enfermedad metastásica sobrevive más de un año (T3-T4, N1,N2, M1), que son la mayoría de los casos. La supervivencias en pacientes que no reciben ningún tratamiento después del diagnóstico, no es mayor de tres meses y sólo de 5-14 meses si se realiza algún tipo de intervención quirúrgica paliativa.[1]

Con las nuevas modalidades de tratamiento adyuvante se ha visto una sobrevida a 5 años del 64% en pacientes con resección completa que recibieron terapia concurrente con 5-FU y radioterapia externa. En el caso de los pacientes con tumores irresecables, también se pueden beneficiar del tratamiento con quimio-radioterapia, sin embargo la sobrevida de tales pacientes sigue siendo mala.[4]

SCREENING/PREVENCIÓN

Se ha logrado avanzar muy poco en la prevención y detección de esta neoplasia, sin embargo se deben corregir los factores de riesgo asociados. En relación a los pacientes con colecistitis crónica, específicamente con vesícula en porcelana (vesícula calcificada) se justifica realizar colecistectomía aún en pacientes asintomáticos.

En el caso de los paciente con pólipos de la vesícula biliar, el manejo se debe individualizar basados en las características clínicas y radiológicas, está indicada la colecistectomía en caso de pólipo único, mayor de 1cm, sésil.[5]

Se debe prestar atención en la prevención secundaria que consiste en el diagnostico oportuno que puede impactar en una mejor sobrevida

OTROS TUMORES RAROS

En la vesícula biliar se pueden originar otros tumores como carcinoides, sarcomas, melanomas y linfomas que son extremadamente raros.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aiello-Crocifoglio V. Cáncer de vesícula y de vías biliares. En: Aguirre Rivero Rafael ed. Tratado de Cirugía General, Asociación Mexicana de Cirugía. México, DF: El Manual Moderno; 2003, 997-1003.
2. Shih S,Schulick R, Cameron J, et al. Gallblader Cancer. Ann Surg 2007; 245:893-901.
3. Edwards BK, Brown ML, Wingo PA et al. Annual report to the nation on the status of cancer 1975-2002, featuring population-based treds in cancer treatment. J Natl Cancer Inst 2005; 97: 1407-27.
4. National Comprehensive Cancer Network NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology.v2. 2008. Disponible en: http://www.nccn.org
5.Miller G, Jarnagin WR. Gallbladder carcinoma. Eur J Surg Oncol 2008; 34: 306-12
6. Rajagopalan V, Daines WP, Grossbard ML, et al. Gallbladder and biliary tract carcinoma: A comprehensive update, Part 1. Oncology 2004; 18: 889-96.
7. Shukla VK, Adukia TK, Sing SP, Mishara CP. Micronu-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

trients, antioxidants, and carcinoma of the gallbladder. J Surg Oncol 2003; 84: 31-35

8. Lich Ak, Gallstone size and the risk of gallbladder cancer. JAMA 1983; 250: 323-26.

9.. SanJeey M, Chaturvedi A, Misra N, et al. Carcinoma of the gallbladder. Lancet Oncol 2003; 4: 167-76.

10.Young-Fun J, Hyun-Soo K, Sung-Kyu C, et al. Case of mucinous adenocarcinoma with porcelain gallbladder. J Gastroenterol Hepatol 2003; 18: 995.

11. Mondragón SR, Saldivar MC, Castillero PC et al. Carcinoma primario de la vesícula biliar. Rev Gastroenterol Mex 1997; 62: 189.

12.Hawkins WG, DeMatteo RP, Jarnagin WR, Ben-Porat L, et al. Jaundice predicts advanced disease and early mortality in patients with gallbladder cancer. Ann Surg Oncol 2004; 11: 310-5

13. Onoyama H, Yamamoto M, Takada M, et al. Diagnostic imaging of early gallbladder cáncer: retrospective study of 53 cases. World J Surg 1999; 23: 708-712.

14. Nevin JE, Moran TJ, Kay S et al. Carcinoma of the gallbladder: staging, treatment and prognosis. Cancer 1976; 37: 141.

15. La CH, Lau WY. Gallbladder cancer-a comprehensive review. Surgeon 2008; 6: 101-110.

16. Misra MC, Guleria S. management of cáncer gallbladder found as a surprise on a resected gallbladder specimen. J Surg Oncol 2006; 93: 690-8

17. Medina-Villaseñor EA, Quezada-Adame I, Jiménez Becerra S. Cáncer de Vesícula Biliar como hallazgo Incidental en Revisión Patológica. Recomendaciones actuales para el manejo primario. Cir Gen 2007; 29: S142.

18. Zuidema George D. Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, Volume III. Fourth Edition; Philadelphia, Pennsylvania. WB Saunders Company, 1996.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

50 CÁNCER DE VÍAS BILIARES

Juan Fernando Aragón Sánchez

DEFINICIÓN

Se menciona como al carcinoma que se origina en la vía biliar extrahepática, este último conformado por lo conductos hepáticos derecho e izquierdo así como su confluencia y al conducto colédoco hasta se desembocadura en el ampula de Vater en la segunda porción duodenal. La vesícula biliar forma parte de este sistema, pero debido a características propias de esta neoplasia se revisara en el capitulo respectivo.

EPIDEMIOLOGÍA

Es una neoplasia con baja incidencia, pero con mortalidad alta. En Estados Unidos se reportan anualmente 6800 casos,[1] de los cuales dos tercios se encuentran en la vesícula biliar y el resto en el sistema vía biliar extra hepático propiamente dicho. En México, según el reporte del 2001 del registro histopatológico de neoplasias malignas[2] se menciona una incidencia de 336 casos para una tasa de 0.7%, sin embargo, esta estadística mexicana se encuentra sesgada ya que toma en su conjunto a el carcinoma de Vía biliar extrahepático y al cáncer de hígado.

La incidencia de esta neoplasia es igual entre hombres y mujeres, prevalente en pacientes ancianos, con una mediana de edad al diagnóstico de 70 años; al parecer el principal factor de riesgo asociado con esta entidad es la colitis ulcerativa crónica, la cual eleva el riesgo de 9-21 veces de padecer esta neoplasia en comparación con la población general. Otros factores de riesgo asociados son: colangitis esclerosante primaria, quistes coledocianos o infecciones por Clonorchis sinensi.[3] La presencia de litiasis coledociana, obstrucción crónica de la vía biliar o infección de la misma no son factores de riesgo; por lo tanto se considera una neoplasia con etiología incierta.

PATOLOGÍA

El adenocarcinoma es la estirpe histopatológica más frecuentemente encontrada y ocupa más del 90% de las neoplasias; se conforma de 3 tipos macroscópicos: papilar y nodular (frecuentes en la parte distal) y el esclerosante (frecuente en la parte proximal). El restante menos del 10% es ocupado por neoplasias como el carcinoma adenoescamoso, leiomisarcoma y carcinoma mucoepidermoide.[1]

Los tumores de la vía biliar se clasifican de acuerdo a su ubicación anatómica en el árbol biliar extra hepático:[4]

a) Perihiliares o Proximales: Afectan el tercio superior de la vía biliar hasta su unión con el cístico y que de acuerdo a la clasificación de Bismut y Corlette se dividen en:

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

I) Tumor en el conducto hepático común distal a la unión de los hepáticos derecho e izquierdo.

II)Tumor en la unión de los conductos hepáticos derecho e izquierdo (Tumor de Klatskin) (Fig. 50-1).

III)Tumor en la unión de los conductos hepáticos pero que se extiende a uno de ellos ya sea el derecho (IIIa) o bien al izquierdo (IIIb).

IV cuando el tumor afecta a ambos conductos hepáticos o hay multicentricidad (Fig. 50-2).

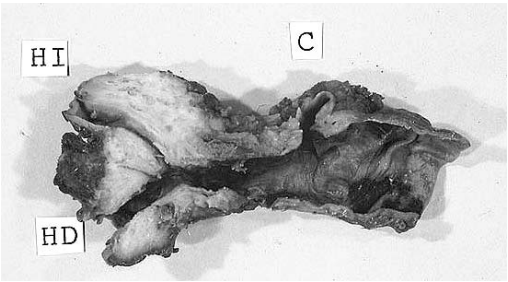


Figura 50-1.Tumor de los conductos hepáticos, tumor de Klatskin.

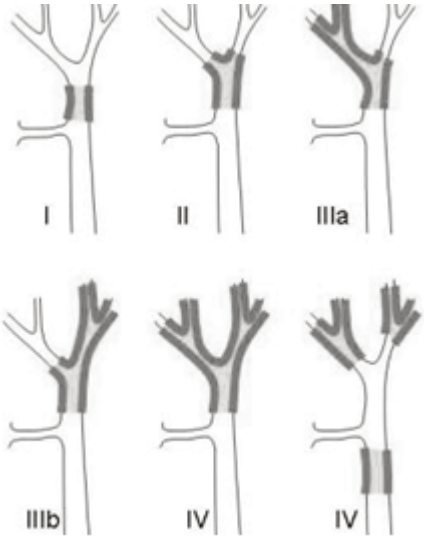


Figura 50- 2. Clasificación de Bismuth para colangiocarcinomas peri-hiliares.[12]

b) Dístales: que afectan al tercio medio del colédoco desde la unión del cístico hasta el borde superior del duodeno (tercio medio) y la porción restante del colédoco hasta su desembocadura en el ampula de Vater (tercio Inferior)(Fig. 50-3).

Su crecimiento es lento y su diseminación es preferentemente más local (infiltración a hígado) que hematógena y en mas de un tercio de pacientes se encuentra involucro de los ganglios linfáticos regionales.

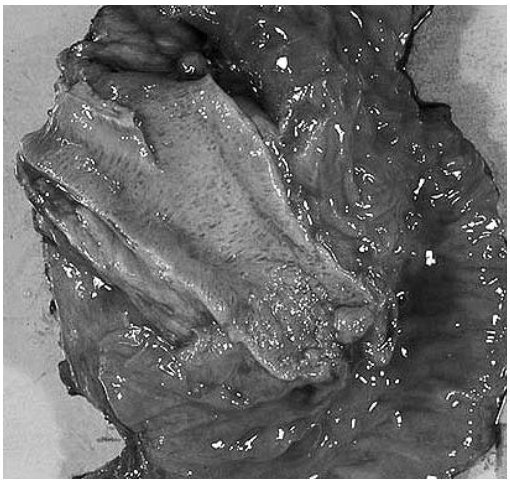


Figura 50-3. Carcinoma ampolla de Vater, el colédoco se ha abierto.

SINTOMATOLOGÍA

El diagnóstico temprano suele ser difícil, por lo general estos pacientes se mantienen asintomáticos, por lo tanto ante la evidencia de sintomatología la enfermedad suele estar avanzada. Más del 90% de los pacientes tienen como síntomas: Ictericia, coluria, prurito y acolia producto del estado obstructivo de la vía biliar. Otros síntomas asociados son: la pérdida de peso, dolor, nausea, vómito y fiebre. Estos pacientes fallecen preferentemente consecuencia de la sepsis biliar y de la insuficiencia renal aguda por bilirrubinatos o bien de la insuficiencia hepática por enfermedad metastásica.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

DIAGNÓSTICO

Posterior a la historia clínica completa y ante la evidencia de un síndrome Icterico, perdida de peso y dolor, se deben solicitar estudios de laboratorio básicos, así como pruebas de función hepática poniendo énfasis en el estado de las bilirrubinas, las cuales se presentaran elevadas a expensas de la bilirrubina directa, aunque muchas veces y por el estado crónico del cuadro, el patrón de las bilirrubinas elevadas puede ser mixto.[5]

Ante cualquier paciente con síndrome icterico el primer estudio de gabinete que se solicita es el ultrasonido de hígado y vías biliares, este permitirá solo observar la presencia o no de obstrucción, así como probablemente el nivel de la misma, casi siempre se encuentra una vía biliar extrahepática dilatada (>1cm) (indicativa de obstrucción en el tercio distal) o en su defecto un diámetro normal, que haría pensar en que tal vez la obstrucción sea más proximal o alta; por otro lado el ultrasonido no dictaminará si la obstrucción es debida a un proceso neoplásico. Para complementar el estudio se realiza una tomografía axial computarizada, la cual permitirá corroborar la localización de la lesión así como la relación de esta con las estructuras adyacentes y la presencia o no de metástasis. Por lo tanto, podrá dar cuenta de la posibilidad de resección por medio de cirugía.

También se tiene que realizar una colangiografía transhepática percutánea, sobre todo en el caso de lesiones proximales, la cual dará la localización exacta de la lesión y a la vez permitirá drenar la vía biliar y con ello mejorar las condiciones del paciente o en su defecto paliar los síntomas en caso de una enfermedad avanzada; en el caso de obstrucciones dístales se utiliza una colangiografia retrograda endoscópica con los mismos objetivos que la anterior; la bilis drenada puede ser utilizada para realizar citologías en búsqueda de células neoplásicas.

ESTADIFICACIÓN

Sistema de estadificación (TNM)[6] propuesto por el AJCC en el 2002.

Tumor primario (T)

TX: Tumor no evaluable.
T0: Sin evidencia de tumor.
Tis: Carcinoma in situ.
T1: Tumor ubicado únicamente dentro de la vía biliar.
T2: Tumor que invade más allá de la pared de la vía biliar.
T3: El tumor invade el hígado, vesícula biliar, páncreas o divisiones unilaterales de la vena portal (derecha o izquierda) o la arteria hepática (derecha o izquierda)
T4: El tumor infiltra cualquiera de las siguientes: la vena portal principal o sus divisiones bilateralmente, la arteria hepática común u otras estructuras adyacentes, como el colon, estómago, duodeno o la pared abdominal

Ganglios linfáticos regionales (N)

NX: No pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales.
N0: No hay metástasis a los ganglios linfáticos regionales.
N1: Metástasis de los ganglios linfáticos regionales.

Metástasis distante (M)

MX: No puede evaluarse la metástasis a distancia
M0: No hay metástasis distante
M1: Metástasis distante

ESTADIFICACIÓN CLÍNICA

Estadio	Tumor (T)	Ganglios (N)	Metástasis (M)
0	is	0	0
Ia	1	0	0
Ib	2	0	0
IIa	3	0	0
IIb	1-3	1	0
III	4	Cualquier N	0
IV	Cualquier T	Cualquier N	1

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

TRATAMIENTO

El cáncer que se origina en las vías biliares extrahepáticas es curable por cirugía en menos de 10% de los casos.[7] La resección total es posible en 25% a 30% de las lesiones que se originan en la vía biliar proximal y 70% para las lesiones dístales.[1,8]

Siempre debe evaluarse antes del procedimiento quirúrgico la posibilidad de drenaje de la vía biliar ya sea por colangiopercutánea (lesiones proximales) o por medio de colangiopancreatografía retrograda endoscópica (lesiones dístales), ya que el pronostico es mejor ante la descompresión evitando sepsis biliar y permitiendo una mejor disección de los tejidos al momento de la cirugía.

Para lesiones proximales la cirugía engloba la escisión de la tumoración con reseccion del conducto hepático afectado (izquierdo o derecho) o bien una resección hepática (lóbulo cuadrado) además de la respectiva reconstrucción en Y de Roux ya sea hepato-yeyunal (anastomosis al parénquima hepático), o reconstrucción hepático-yeyunal (anastomosis del conducto no afectado al yeyuno).

Para lesiones mediales se realiza resección del colédoco afectado con disección ganglionar en la medida de lo posible y reconstrucción en Y de Roux con yeyuno ya sea al conducto hepático común (hepático-yeyuno anastomosis) o al conducto colédoco sobrante (colédoco-yeyuno anastomosis).

Para lesiones dístales, el procedimiento de Whipple (pancreatico-duodenectomía) es obligatorio.

En lesiones irresecables al momento de la cirugía podrá realizarse una derivación bilio enterica con fines meramente paliativos, en caso de que el paciente sea irresecable al momento del diagnostico, los procedimientos percutáneos o endoscópicos bastaran como tratamiento[9] La radioterapia paliativa después de efectuar un desvío biliar o intubación puede ser beneficiosa para algunos pacientes.[10]

Se ha informado que para la enfermedad recurrente o metastásica, el fluorouracilo, la doxorubicina y la mitomicina producen remisiones parciales transitorias en una proporción pequeña de pacientes. Otros fármacos y combinaciones de fármacos aguardan a ser evaluados.[11] Sin embargo, la decisión de tratamiento adicional dependerá de muchos factores, incluyendo el tratamiento anterior y el sitio de recidiva, así como consideraciones individuales del paciente. El alivio de la ictericia recidivante generalmente mejorará la calidad de vida.

PRONÓSTICO

Se relaciona al estadio de la enfermedad con una media de sobrevida de 12-20 meses para pacientes resecables y menos de 8 meses para pacientes con enfermedad diseminada.[1]

BIBLIOGRAFÍA

1. Pazdur, Richard. Cancer Management: a Multidisciplinary Approach. Biliary Tract Cancers. 7a ed. Ed. Oncology Group; 2003, p 311-319.
2. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM): Estadísticas de la Secretaria de Salud. 2001.
3. De Groen PC, Gores GJ, LaRusso NF, et al. Biliary tract cancers. N Engl J Med 1999; 341: 1368-78.
4. Aiello Crocigoflio V. Cáncer de vesícula y de vías biliares. En: Aguirre Rivero ed. Asociación Mexicana de Cirugía General, Consejo Mexicano de Cirugía General AC. Tratado de Cirugía General. 1 ed. México, DF: El Manual Moderno; 2003, p 997-1003.
5. De Vita V, Hellman S, Rosenberg SE. Cancer Principles and Practice of Oncology. 8 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2008.
6. Extrahepatic bile ducts. en: American Joint Committee on Cancer.: AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York, NY: Springer, 2002, pp. 145-150.
7. Henson DE, Albores-Saavedra J, Corle D. Carcinoma of the extrahepatic bile ducts. Histologic types, stage of disease, grade, and survival rates. Cancer 70 (6): 1498-501, 1992.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

8. Stain SC, Baer HU, Dennison AR, et al.: Current management of hilar cholangiocarcinoma. Surg Gynecol Obstet 175 (6): 579-88, 1992.
9. Nordback IH, Pitt HA, Coleman J, et al.: Unresectable hilar cholangiocarcinoma: percutaneous versus operative palliation. Surgery 115 (5): 597-603, 1994.
10. Shin HS, Seong J, Kim WC, et al.: Combination of external beam irradiation and high-dose-rate intraluminal brachytherapy for inoperable carcinoma of the extrahepatic bile ducts. Int J Radiat Oncol Biol Phys 57 (1): 105-12, 2003.
11. Hejna M, Pruckmayer M, Raderer M: The role of chemotherapy and radiation in the management of biliary cancer: a review of the literature. Eur J Cancer 34 (7): 977-86, 1998.
12. Disponible en: www.hepatitis.cl/colangiocarcinoma.htm

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

51 VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y CÁNCER

Juan Luis Aboites Lucero / Blanca Estela Vega Reyes / Efraín A. Medina Villaseñor

La onco-virología se ha desarrollado importantemente en las últimas décadas. Actualmente se sabe que aproximadamente el 15% de los tumores que afectan a los humanos tienen relación con la infección por virus por ejemplo el virus de la hepatitis con el carcinoma hepatocelular, el virus de Epstein-Barr asociado con linfoma de Burkitt, el virus del herpes tipo 8 asociado con sarcoma de Kaposi. Pero uno de los mejores modelos de la infección por virus y carcinogénesis ha sido el del virus del papiloma humano.[1]

Los descubrimientos y conocimiento de la historia natural de la infección del virus del papiloma humano (VPH) que se han generado en las últimas dos décadas ha sido sorprendente, donde se pudo identificar la etiología del cáncer cervicouterino (CaCu) y en poco tiempo lograr el desarrollo de vacunas en contra de este agente. Tomando en cuenta que es un virus que ha acompañado a la humanidad desde la antigüedad. Ya Hipócrates sugería que los condilomas aparecían por transmisión sexual. Pero es hasta principios del siglo XX que Ciuffo describe la naturaleza infecciosa de las verrugas. Aunque unas décadas antes, en 1842 Rigoni y Stern sugirieron una relación entre el CaCu y la actividad sexual, esto al observar que este cáncer era más frecuente en las prostitutas. En 1933 uno de los trabajos más importantes que dieron la pauta para relacionar a los papilomavirus con cáncer fue el de Shope al demostrar que virus aislados de papilomas de conejos cola de algodón producían verrugas que degeneraban en carcinoma en conejos domésticos. Es en 1949 cuando se identifica por primera vez el VPH por microscopia electrónica. Pero fueron los estudios de Zur Haussen y Gissman en su laboratorio en Alemania a mediados de los 70 y la década de los 80 los que determinaron la implicación de estos virus en el desarrollo de tumores en los humanos, en particular el cáncer cervico-uterino y condilomas; descartando además el papel etiológico del virus del herpes como se había pensado previamente. Durst quien trabajaba en el laboratorio de Zur hausen fue quien descubrió al genotipo 16 de VPH en una biopsia de un CaCu y su prevalencia en este cáncer. Posteriormente a través de varios estudios epidemiológicos encabezados por Bosch y Schiffman, se pudo concluir contundentemente el papel etiológico que si no el único si el mas importante en el desarrollo del CaCu.[2,3,4,5,6,7]

Actualmente los canceres documentados que tienen como agente principal al VPH son el de cérvix, vulva, vagina, ano, boca y faringe. Sumando en total 923,000 nuevos casos anuales a nivel mundial.[8]

A pesar de que hoy en día es común escuchar hablar del VPH, se pensaría que la mayoría de la población está enterada del conocimiento de este virus y sus implicaciones en la salud. Sin embargo

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

esto no es así, y esto pasa no solo en países subdesarrollados como lo demuestra un meta-análisis realizado recientemente en Alemania donde solo 3.2% de la población de edades entre los 25 y 75 años conocían y sabían del riesgo del VPH. Resultado similar se encontró en EstadosUnidos, donde solo el 2% conocía al VPH como infección de trasmisión sexual y 28% de la población solo había escuchado de él. Lo cual nos habla de que se necesita más información acerca de este virus, porque también está la contraparte muchas pacientes acuden atemorizadas con el especialista por que les informaron que tener infección por VPH es igual a tener cáncer.[9]

Papilomas es un término general para las neoformaciones de la piel y mucosas como verrugas y condilomas. De ahí el nombre del virus y no solo afectan a los humanos, también a una gran variedad de animales vertebrados. Se han encontrado en mamíferos como conejos, bovinos (en ellos se desarrollaron modelos de carcinogénesis en el tracto gastrointestinal), caballos, perros, gatos, venados, monos, etc. Produciendo en estas especies tumores exofíticos en la piel y mucosas, que pueden ser benignos o malignos. También se han encontrado en aves y reptiles.

Son específicos de especie, por ejemplo, los papilomavirus de conejo no pueden infectar a los caballos. Es muy probable que estos virus hayan evolucionado junto con las especies, por lo que se trata de uno de los virus más antiguos presentes en la actualidad.[3,10]

Ante la universalidad de los papilomavirus, y su transmisión que es básicamente por contacto de piel y mucosas, ahora es fácil entender por qué la infección por virus del papiloma humano está catalogada como la infección de transmisión sexual más frecuente en el mundo. Se piensa que el 80% de las parejas sexualmente activas han presentado por lo menos una vez infección por un genotipo de alto riesgo de VPH y prácticamente todos en el algún momento de nuestra vida algún tipo de VPH ha llegado a nuestro cuerpo por el simple hecho del contacto humano, con un saludo, un beso, una caricia y obviamente una relación sexual.

Pero a diferencia de otras infecciones por virus, estas generalmente son infecciones sintomáticas y la gran mayoría de las veces son pasajeras. Es decir, estamos adaptados a la infección por estos virus y solo en pocos casos la infección persiste y progresa; sobre todo cuando la inmunidad del huésped falla. Esto es, por ejemplo de 1,000,000 de mujeres infectadas por VPH de alto riesgo, 100,000 presentaran un alteración citológica, 8,000 desarrollaran NIC III y solo 1,600 desarrollarán CaCu. Con esta proporción debe quedar claro que presentar una infección por VPH no es igual a cáncer y por que el CaCu prevalece mas en países subdesarrollados donde no hay una adecuada cobertura de los sistemas de salud y la desnutrición juega un papel importante en la inmunodeficiencia.[8,10-12]

A la fecha se han identificado más de 100 tipos de VPH, al aislar DNA viral de células infectadas, posteriormente clonadas y secuenciadas. Se pueden dividir en 2 grandes grupos los que infectan la piel y los que infectan las mucosas. De estos de 30 a 40 presentan tropismo ano-genital y de estos alrededor de 15 son los de alto riesgo para el desarrollo de cáncer (16,18,31,35,39,45,51,52,54,56, 58,59,68,73,82). El 16 y 18 son responsables del 70% de los casos de CaCu. El 6 y 11 son los responsables de la mayoría de los condilomas genitales. Los genotipos 1,2,3,4,5,8,10,12 entre otros son los responsables de las verrugas cutáneas simples. [3,8,10-13]

Los VPH pertenecen a la familia papovaviridae donde se encuentran los polyomavirus y los SV 40. Actualmente hay discrepancia si en realidad estos virus deben permanecer a la misma familia por sus características diferentes o ser considerados una familia única de virus.

El VPH mide 55nm. de diámetro, posee 8 000 pares de bases en doble cadena de DNA, circular y súper enrollada, con peso molecular de 5200000 Daltons (Fig. 51-1), su cápside es de 72 unidades de estructura icosaédrica (capsómeros), es resistente a la congelación y desecación, se inactiva a temperatura de 55º C, con detergentes y la formalina; el éter no lo inactiva, su reser-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

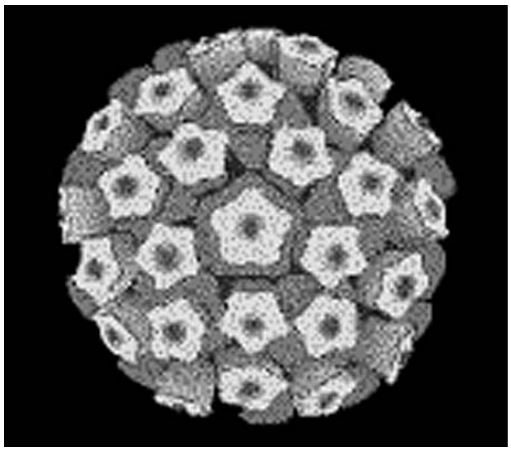


Figura 51-1. Virus del Papiloma Humano.

vorio son los humanos, su distribución es mundial, transmisión por contacto directo con lesiones o fómites, tienen tropismo por piel y mucosas, su periodo de incubación es de 3 semanas a 8 meses, su periodo de latencia es de 5 a 25 años o más.[2,3,8-12,15]

GENOMA DEL VPH

El genoma del VPH se divide en 3 regiones:

1. Región control, que se encuentra entre la región E y L. De aproximadamente 400 pares de bases, en esta región se regula la transcripción, a través de la producción de proteínas virales y otras partículas virales utilizando las funciones de la célula infectada.

2. Región temprana (Early). Contiene genes que participan en la replicación viral, dispuestos en segmentos llamados ORF (open reading frames). En esta región hay 6 segmentos (E1, E2, E4, E5, E6 y E7).

La expresión de los ORF fue constantemente observada en la transformación in vitro de líneas celulares derivadas de carcinomas de cérvix.

La expresión de los segmentos E1 y E2 es necesaria para la replicación epizona, también regulan la expresión de los segmentos E6 y E7. E4 codifica para proteínas encontradas en el citoplasma celular, afectando las citoqueratinas, produciendo los cambios característicos vistos en los coilocitos. E5 codifica para una onco-proteína de transformación celular menor. Aumentando las vías de señalización mitogénicas. E6 y E7 han sido los más estudiados, al codificar proteínas que interfieren con el ciclo normal de la célula, inhibiendo la apoptosis (muerte celular programada) ocasionando a la inmortalización de la célula, originando un crecimiento celular desordenado.

3. Región tardía (late). Contiene los segmentos L1 y L2, aquí se encuentran los genes que codifican para proteínas virales que conforman la cápside (Fig.51-2).[1,3,8-15]

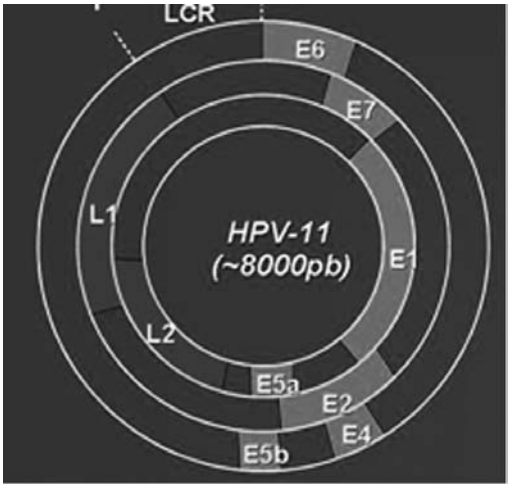


Figura 51-2. Genoma Virus Papiloma Humano.

HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR VPH

Los VPH penetran en el epitelio del huésped a través de microtraumas por ejemplo los que se pueden producir en una relación sexual. Aunque actualmente se piensa el VPH puede penetrar el epitelio integro. Ahora se sabe que no es necesario el coito para que llegue un VPH oncogénico al cérvix uterino, puede bastar la manipulación de los genitales para producirse la infección. Se pue-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

den trasmitir varios genotipos de VPH al mismo tiempo. Se piensa que el paso de los virus a través de las membranas celulares es por proteínas virales que tienen receptores de membranas en las células blanco, como lo hacen otro virus. La proteína L1 es necesaria para la unión y fijación a la superficie de la célula blanco.

Los virus llegan a las células básales del epitelio. Durante el paso del queratinocito de la membrana basal a la superficie tiene importantes cambios. Estos cambios proveen de un microambiente apto para la replicación viral.

El éxito de la infección requiere el ingreso del genoma viral al núcleo. La replicación de los papilomavirus ocurre en su totalidad dentro del núcleo de la célula huésped. Durante la penetración viral en los queratinocitos básales, se inicia la expresión de genes virales tempranos; posteriormente aprovechándose del mecanismo de replicación de DNA de la célula infectada, donde actúan las proteínas virales E1 y E2, se realiza la replicación del genoma viral. La trascripción de los genes L1 y L2 se realiza en forma tardía en las capas más superiores del epitelio, produciéndose la producción de las proteínas de la cápside del virus ya a nivel de la capa granulosa del epitelio y realizándose el empaquetamiento del genoma viral y por ultimo liberándose células escamosas infectadas y si hay contacto con un nuevo epitelio se presenta nuevamente el ciclo de infección.

Las proteínas virales E6 y E7 alteran el metabolismo celular llevando al desarrollo neoplásico de la célula. E6 se une a p53 una proteína principal en el ciclo de vida celular, que tiene que ver con la reparación del DNA en caso de daño o llevando a la célula a la muerte celular (apoptosis) si el daño es irreparable. La proteína E6 destruye a p53 inhibiéndose la apoptosis, activándose la telomerasa, inmortalizando la célula e iniciando los cambios oncogénicos. La proteína viral E7 actúa de forma similar al unirse y destruir a la proteína celular del gen retinoblastoma (pRb), un importante supresor de tumor. Ocasionando una desregulación transcripcional del ciclo celular y una proliferación celular incontrolada. Ocasionando mutaciones y complejos cambios moleculares hasta la fecha no bien descifrados.

El grado de expresión de E6 y E7 se correlaciona por ejemplo con el tipo de lesión en el cérvix: en las lesiones de bajo grado E6 y E7 son expresadas a niveles bajos en las células básales y expresadas a niveles altos en las capas más superficiales del epitelio. Mientras que en las lesiones de alto grado E6 y E7 son expresadas en niveles altos en todas las capas del epitelio. En las lesiones de bajo grado el VPH se encuentra de forma episomal en el DNA celular, mientras que en las lesiones de alto grado en VPH puede estar integrado completamente en el DNA celular y no como se pensaba previamente que la integración solo ocurría en el cáncer invasor.[1,8-16]

Se han encontrado factores adicionales en el incremento de presentar tanto lesiones benignas como malignas después de la infección por VPH. El tabaquismo está claramente relacionado con la presencia de lesiones de alto grado y cáncer un punto importante para esto es la disminución de la inmunidad celular ocasionada por el tabaco. El Virus del herpes y Clamidia Trachomatis también se han asociado como cofactores en el incremento de CaCu en personas con VPH. C. Trachomatis se asocia a mayor persistencia de la infección por VPH.[12]

Los resultados obtenidos de animales de experimentación y en humanos han mostrado el rol de la respuesta inmune en la regresión de las lesiones por VPH. Está bien documentado que las verrugas en personas inmunocompetentes desaparecen espontáneamente, mientras que en personas inmunosuprimidas ya sea inherente como en la epidermodisplasia verruciforme o en la adquirida como en el SIDA; hay un incremento en la incidencia y persistencia de la infección de VPH en piel y genitales. Los estudios realizados con el virus de papiloma bovino 4 concluyeron que la inmunosupresión es un factor importante en la carcinogénesis.

La respuesta inmune a VPH esta mediada por células tanto de los linfocitos colaboradores CD4 y los linfocitos citotóxicos CD8, por tanto en una persona inmunocompetente las lesiones por VPH tien-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

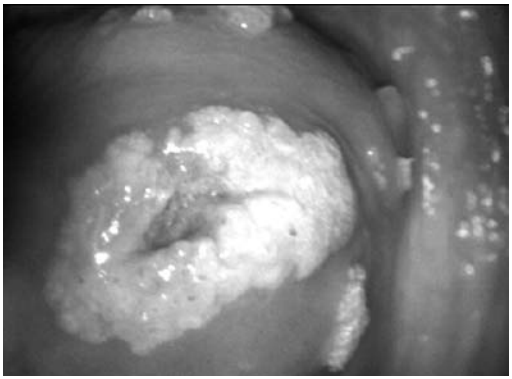


Figura 51-3. Condilomas en Cérvix y Vagina.

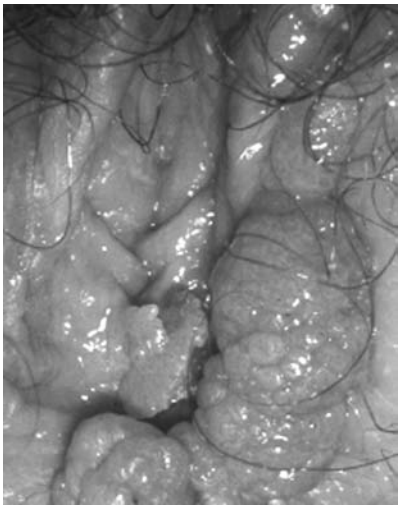
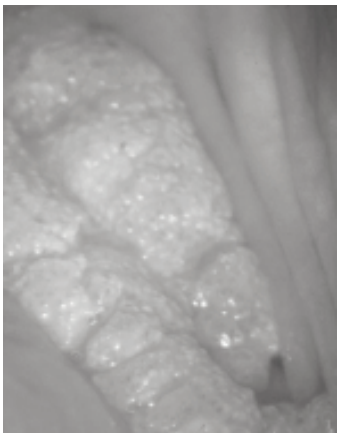


Figura 51-4. Condilomas en Vulva.



igura 51-5. Cáncer de Vagina

den a desaparecer. En el cáncer cervico-uterino se ha encontrado mayor número de linfocitos CD8. Sin embargo esta respuesta no es capaza de controlar las células cancerosas. La respuesta humoral es menos comprendida ante el VPH, hay reportes que las lesiones cutáneas pueden cursar con infección hematógena, y se han detectado anticuerpos IgA, IgG e IgM contra VPH 6 y 11. De igual forma se han detectado anticuerpos contra E2, E4,E5,E8,E7,L1 y L2 en el cáncer invasor. Aunque el papel de estos anticuerpos no está claro y por que no pueden controlar la enfermedad.[1,13-16]

ENFERMEDADES ASOCIADAS A VPH

Hasta el momento se ha identificado un espectro de enfermedades benignas y malignas donde el VPH se ha encontrado como principal factor, asociado a otros factores de riesgo.

Condilomas vulvovaginales

Se pueden observar como los clásicos condilomas en forma de coliflor, en forma de pápulas o condilomas planos (Fig. 51-3, Fig. 51-4). Cuando los condilomas exofíticos se juntan pueden formar el condiloma gigante. Usualmente son asintomáticos, aunque pueden producir prurito, ardor, flujo vaginal o sangrado.El diagnostico diferencial es con la papilomatosis microglandular, remanente del himen, nevos, molusco contagioso. No pueden distinguirse de una displasia o un carcinoma por lo que siempre es necesaria la biopsia para descartar malignidad (Fig. 51-5).

Condilomas perianales

25% de las pacientes con condilomas vulvovaginales tienen condilomas perianales también (Fig. 51-6).Aunque las personas que practican sexo anal son más propensas a estas lesiones; la mayoría de las mujeres con condilomas perianales no ha tenido sexo anal, la infección ocurre por las secreciones vaginales. Si permanecen sin trata-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Figura 51-6. Condilomas Perianales.

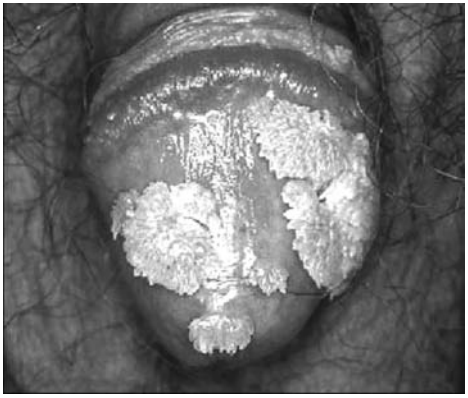


Figura 51-7. Condilomas en Pene.

miento se unen produciendo una gran masa que puede extender hacia el recto.

Condilomas del pene

Comúnmente afectan el glande, cuerpo del pene y prepucio (Fig. 51-7). Su presencia en el meato y uretra ocurren rara vez. Los tipos de VPH detectados son 6, 11 y 31. Aunque en estudios realizados a hombres sin ninguna lesión evidente con pruebas de VPH-DNA el genotipo más prevalente fue el VPH 16. Es decir, el hombre es reservorio de VPH oncogénico.

Infección por VPH en niños

La IVPH en niños representa un reto sobre todo por el largo periodo de latencia que puede haber y por la sospecha de abuso sexual en niños con condilomas.

Puede haber trasmisión vertical a través de la madre por presencia de lesiones en el canal de parto, sin embargo a través del líquido amniótico también se pueden infectar. Por lo que la cesárea es solo parcialmente efectiva en prevenir la infección, pero ante la presencia de lesiones evidentes la cesárea está indicada. Los bebes infectados por esta vía no solo pueden desarrollar papilomas laríngeos, sino también condilomas, ya que los tipos de VPH aislados mayormente son 6 y 11.

El promedio de edad de aparición de los condilomas en niños es de los 3 a los 6 años. Pueden aparecer como pápulas, o como la clásica lesión en coliflor. En las niñas el sitio más frecuente son los labios mayores y en los niños tanto en pene como escroto. Pueden ser asintomáticos o causar, ardor, prurito o sangrado.

El papiloma laríngeo es el tumor más común de la laringe en la infancia. La prevalencia en estados unidos es de 1.7 a 2.6 x 100,000. La edad promedio del diagnostico es a los 4 años y muchos niños pueden requerir más de 5 cirugías por presentar recurrencia (papilomatosis recurrente). Se manifiestan por tos, estridor y afonía.

Cáncer cervico-uterino

Prácticamente se ha encontrado en todos los casos de CaCu (99.7%) algún tipo de VPH oncogénico. El CaCu más frecuente es el epidermoide y se desarrolla en la zona de transformación del cérvix donde el epitelio columnar endocervical es remplazado por epitelio escamoso estratificado a través del proceso de metaplasia epidermoide aprovechándose de esta actividad celular el VPH para replicarse, ocasionando una displasia o neoplasia intraepitelial cervical (NIC) graduada en severidad, ocasionando lesiones intraepiteliales de bajo grado (NIC I) (Fig. 51-8) o de alto grado (NIC II, NIC III) (Fig. 51-9). La persistencia de lesio-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

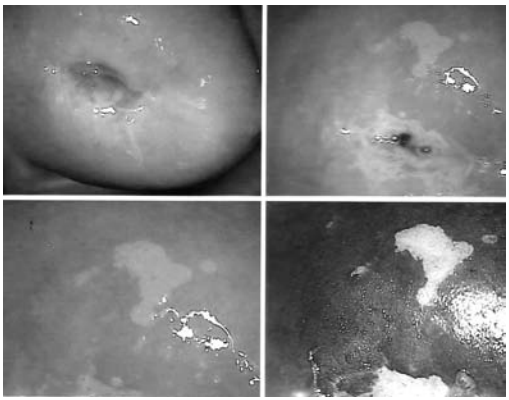


Figura 51-8. Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC). Lesión de Bajo Grado.

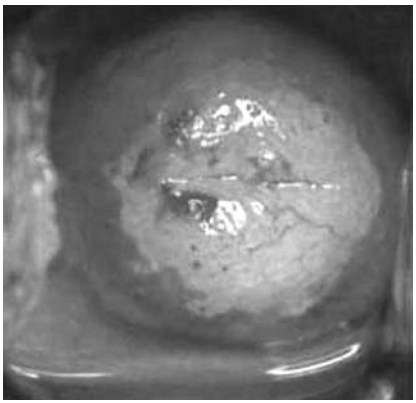


Figura 51-9. Neoplasia Intraepitelial Cervical. Histología NIC3.

nes de alto grado es el factor más importante para el desarrollo del CaCu. La mayoría de las lesiones precursoras se resuelven espontáneamente en el transcurso de 2 años, en promedio en 6 a 18 meses. En promedio deben de pasar 10 años para el desarrollo de cáncer. Las lesiones intraepiteliales de bajo grado son mas prevalentes en pacientes menores de 25 años, por lo que se debe tener especial cuidado en este grupo de edad, ya que en muchos lugares se "sobre-trata" a estas lesiones con tratamientos ablativos y son lesiones que en su gran mayoría van a desaparecer espontáneamente, solo se requiere vigilancia. A diferencia de las lesiones de alto grado que siempre deben ser tratadas al momento de su diagnostico sin importar la edad.

Cáncer de vulva

La gran mayoría de los casos de cáncer vulvar epidermoide son precedidos por una lesión intraepitelial precursora llamada neoplasia intraepitelial vulvar (VIN por sus siglas en ingles o NIVu en nuestro medio). Graduadas en severidad VIN I, VIN II o VIN III. Aceptada por la Sociedad internacional para el estudio de enfermedades vulvares. La VIN III representa un carcinoma in situ. Las lesiones pueden ser asintomáticas o diferentes en presentación por lo que toda lesión anormal en vulva debe biopsiarse en sacabocado (Fig. 51-10). Ahora está aceptado que el incremento de la infección por VPH oncogénico ha ocasionado también el incremento en frecuencia de VIN. Encontrando mayormente a los tipos VPH 16 y 18. En el cáncer vulvar en mujeres jóvenes se encontrado mas VPH-DNA en mujeres fumadoras que en mujeres mayores no fumadoras.

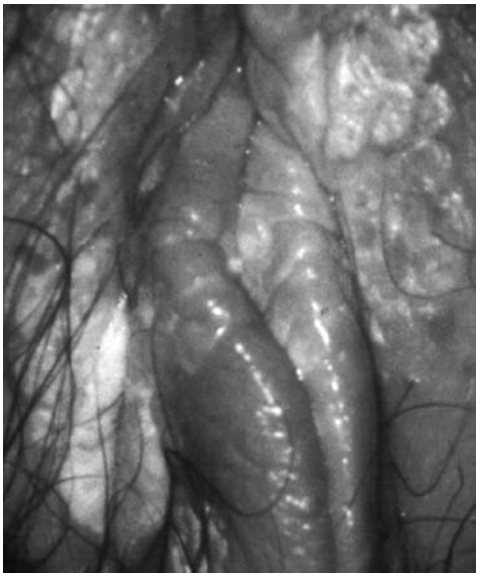


Figura 51-10. Neoplasia Intraepitelial Vaginal (NIVA).

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

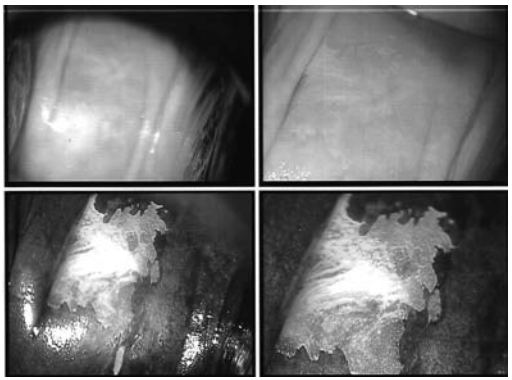


Figura 51-11. Neoplasia Intraepitelial Vulvar (VIN-NIVU).

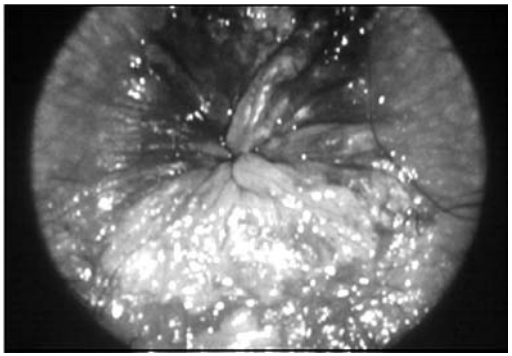


Figura 51-12. Neoplasia Intraepitelial Anal (NIA).

Figura 51-13. Neoplasia Intraepitelial del Pene (PIN).

Cáncer de vagina

Un cáncer raro, sobre todo porque está asociado a antecedente de cáncer de cérvix o vulva, por lo que determinar un cáncer primario de vagina es difícil. Su precursor es la neoplasia intraepitelial vaginal (NIVA), asociada a VPH oncogénico. Se han diagnosticado más estas lesiones a través de la colposcopia. Su progresión se asocia a inmunosupresión (Fig. 51-11).

Cáncer anal

Aunque es raro, en Estados Unidos se ha visto aumento en la incidencia. Históricamente el cáncer anal se creía resultaba de la irritación crónica debida a hemorroides, fisuras o por enfermedad inflamatoria del intestino. En estudios actuales se acepta que la persistencia de genotipos oncogénicos de VPH, displasia de cérvix o CaCu, VIH positivos, baja cuenta de CD4, tabaquismo, sexo anal, inmunosupresión por transplantes, son los factores de riesgo importantes para este cáncer. La lesión precursora, la neoplasia intraepitelial anal (NIA), es usualmente detectada por casualidad durante una hemorroidectomía de rutina o escisión de condilomas, completándose con estudios como la citología y la anoscopia (Fig. 51-12).

Cáncer de pene

Los factores de riesgo para el cáncer de pene incluyen infección por VPH, tabaquismo, el esmegma, fimosis, tratamiento de la psoriasis, edad avanzada y SIDA. Hay evidencia que sugiere que la circuncisión en la infancia reduce la incidencia de cáncer, sin embargo hay controversia y no se justifica de rutina.

La lesión precursora, la neoplasia intraepitelial del pene (PIN por sus siglas en ingles) (Fig. 51-13), son planas y pueden medir entre 0.2 –3.5cm en diámetro, pueden ser rojas o ligeramente cafés, a veces pueden tener superficie verrucoide (Fig. 51-14). El genotipo comúnmente encontrado es el 16.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Figura 51-14. Cáncer de Pene.

Cáncer de orofaringe

Este cáncer ocurre típicamente entre la quinta y séptima década de la vida, los hombres tienen una incidencia 3 a 5 veces mayor que las mujeres. 2 precursores han sido identificados la leucoplaquia y eritroplaquia. Esta última es la que mas progresa a carcinoma. El abuso de alcohol y tabaco son los factores de riesgo más significativos para desarrollar este cáncer. El cáncer escamoso es el más frecuente y los pacientes pueden presentar una tumoración en cuello, a dolor en cuello por adenopatía, disfagia, odinofagia, pérdida de peso y sangrado oral. En un estudio de casos y controles de D'souza et al, se encontró que los pacientes con mas compañeras sexuales y a quienes practicaban sexo oral frecuentemente, hubo una asociación mayor con este cáncer y se encontró mayor positividad para VPH-16 en los pacientes con historia de abuso de alcohol y tabaco.

Cáncer de esófago

En un estudio de Syrjanen encontró que entre 1485 carcinomas de células escamosas del esófago, el 22.9% fueron positivos para DNA-VPH. Lo que sugiere que este virus puede tener un rol en el desarrollo de este cáncer.

CONCLUSIÓN

Desde hace mucho se conocía el potencial oncogénico de los papilomavirus en mamíferos y aves, se había dificultado el estudio en humanos por su difícil aislamiento. El conocimiento mejor de la historia natural de la infección por VPH y su aislamiento en diferentes partes del cuerpo, nos sugiere que este virus puede estar implicado en más canceres que afectan a los humanos, por lo que se requiere de seguir investigando la relación VPH - Cáncer. Aunque el VPH es un virus con el que hemos convivido desde hace mucho tiempo; se debe tener en mente que el VPH no basta para desencadenar los cambios oncogénicos, hay factores agregados importantes, algunos de ellos controlables; que la simple modificación de ellos pudiera reflejarse en la disminución del cáncer asociado a VPH; esto aunado a la expectativa del resultado de las vacunas actualmente disponibles y las que se encuentran en desarrollo.[1,2,3,10-19]

BIBLIOGRAFÍA

1. Kisseljov F.L. Virus-Associated Human Tumors: Cervical Carcinoma and papiloma Viruses. Biochemistry (Moscow)2000;. 65(1):68-77.
2. Viscidi R. Epidemiologia de las infecciones genitales por papilomavirus humano. En: Apgar BS ed.Colposcopia Principios y Practica. México: McGraw Hill; 2003,p1-23.
3. Consuelo Q. A. Nuevas Alternativas en el Tratamiento del Papilomavirus. 2ª ed. Ed. Prado;2007.
4. Zur Hausen,H.Condylomata Acuminata and Human Genital Cancer.Cancer Res 1976;36:794.
5. Durst M., Gissmann L,Zur Hausen H; A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. Proc Natl Acad Sci 1983; 80: 3812-15.
6. Bosch Fx, Manos MM, Muñoz N, et al. Prevalence of Human Papillomavirus in Cervical Cancer: A Worldwide Perspective. International biological study on cervical cancer study group. J Natl Cancer Inst 1995; 87:796.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

7. Schiffman MH,Bauer HM, Hoover RN, et al: Epidemiologic evidence showing that human papillovirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. J Natl Cancer Inst 1993;85:958.
8. Monk B, Tewari k, The spectrum and clinical sequelae of human papillovirus infection. Gynecologic Oncology 2007; 107(suppl):s6-s13.
9. Klug S., Hukelmann M., Blettner M. Knoweledge about infection with Human papillomavirus: A systematic review. Preventive Med 2008; 46: 87-98.
10. Chang F. Role of papillomaviruses. J Clin Pathol 1990;43:2679.
11. Tjalma W. A., Van Waes T.R., Van Den Eeden L.EM. Role of human papillomavirus in the carcinogenesis of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix. Best Pract Res Clin Obst Gyn 2005; 19:469-483.
12. Ault K. Epidemiology and Natural History of Human Papillomavirus Infections in the Female genital Tract. Inf Dis Obstet Gynecol 2006;1-5.
13. Schlosser B, Howett. Papilomavirus Humano: aspectos moleculares del ciclo de vida viral y patogenia. En: Apgar SA, Brotzman GL, Spitzer MD (eds).Colposcopia Principios y Practica. México: McGraw Hill; 2003, p25-39.
14. Zur Hausen H. Inmortalization of human cells and their malignant conversion by high risk human papillomavirus genotypes. Sem Cancer Biol 1999;9:405-411.
15. ZurHausen H. Papillomaviruses Causing Cancer: Evasion from Host Cell Control in Early Events in carcinogenesis. J Natl Cancer Inst 2000;92:9.
16. Steben M, Duarte-Franco E. Human papillomavirus infection: epidemiology and pathophysiology. Gynecol Oncol 2007;107(suppl):s2-s5.
17. Schiff man M. Et al.HPV and cervical cancer. Lancet 2007:370.
18. Gallegos-Hernandez J. Virus del papiloma humano asociado a cáncer de cabeza y cuello. Cir Ciruj 2007;75:151-55.
19. Ault K. Human papillomavirus Bacines: An Update for Gynecologist. Clin Obstet Gynecol 2008;51: 527-32.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

52 LESIONES PREINVASORAS DE CÉRVIX, VULVA Y VAGINA

Guillermo Gómez Gutiérrez

INTRODUCCIÓN

El enunciado lesión preinvasora involucra un grupo de términos que hacen referencia a una serie de alteraciones citológicas, histológicas y/o colposcópicas del epitelio que se localizan en la parte superior o superficial de la membrana basal. En este término se incluyen a la infección por virus del papiloma humano, a la neoplasia intraepitelial leve, moderada o severa de cervix, vulva o vagina y al carcinoma in situ.

La importancia de estas lesiones radica en su relación, por un lado, con la infección por virus de papiloma humano y, por el otro, por su relación con el cáncer cervico uterino, cáncer de vagina y/o vulva.

EPIDEMIOLOGÍA

Recientes hallazgos refieren una frecuencia de exposición al virus del papiloma humano del 70 % de la población sexualmente activa de entre 15 a 30 años de edad, sin embargo, la tasa de detección de esta infección por estudios de Papanicolaou y/o colposcopia es del 5 a 15 % en la población general, ello dependiendo del origen de los datos estudiados.

En la clínica de colposcopia de la Unidad de Oncología del Hospital General de México la tasa de presentación, en estudio de Papanicolaou, de la infección por virus de papiloma humano es de 2.02 %, la de NIC 1 es del 7.13 % (en conjunto las lesiones intraepiteliales de bajo grado -LIBG- representan el 9.15 %), la del NIC 2 es del 1.60 %, la de NIC 3 es de 2.32 %, Ca in situ es del 0.04 % (en conjunto las lesiones intraepiteliales de alto grado –LIAG- representan el 4.16 %) y por cáncer invasor el 0.81 %. Es decir, a esta clínica acuden con estudios de Papanicolaou anormal el 14.79 % de las pacientes, sin embargo, hay que considerar que se trata de una clínica de referencia. En clínicas que no son de referencia, el 1.91 % de pacientes tienen LIBG, 0.07 % tienen LIAG y un porcentajes similar presentan una lesión invasora. Así, del 1.99% a 4.56% de las pacientes presentan lesiones intraepiteliales del cérvix en clínicas o consultorios que atienden a población abierta.

Las cifras difieren cuando se emplea a la colposcopia como método de detección. Las LIBG representan el 9.93%, las LIAG el 2.35% y las lesiones invasoras el 0.54% (es decir, colposcopias anormales corresponden al 12.82%), un poco menos que lo detectado mediante estudios de citología. Así, la mayoría de las lesiones de bajo grado van a presentar regresión y presentaran progresión a lesiones de alto grado poco menos del 20 % de los casos, la mayoría de ellos asociados a virus de alto potencial oncogénico.

La edad promedio de detección de las lesiones de bajo grado por papanicolaou es de 36

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

años (rango de 17 a 79 años de edad) y de las lesiones de alto grado es de 44 años (rango de 20 a 81 años). Mediante el estudio de colposcopia las edades de detección para LIBG son de 33 años (rango 17 a 79 años) y para LIAG es de 37 años (rango de 20 a 81 años de edad).

En cuanto a la lesiones intraepiteliales de vagina estas constituyen un evento raro y en general están asociadas a lesiones del cervix que se extienden a la vagina y/o se observan en pacientes que fueron sometidas a histerectomía por lesiones preinvasoras de cervix. La mayoría de las lesiones intraepiteliales de vagina se ven en mujeres mayores de 60 años de edad.

Las lesiones preinvasoras de vulva no siempre se relacionan con la presencia de virus de papiloma humano. La Neoplasia Intraepitelial de vulva simple puede asociarse a problemas de prurito y rascado crónicos originados por la hiperplasia de células escamosas, liquen simple crónico y liquen escleroso. Con el tiempo, estas lesiones pueden progresar a un cáncer invasor.

ETIOLOGÍA

El origen de todas las lesiones preinvasoras se relaciona con una infección por virus de papiloma humano persistente, que al paso del tiempo, altera la maduración y diferenciación celular. Esta infección se adquiere a través de la relación sexual con una pareja portadora del virus en cualquiera de sus manifestaciones, sea en forma latente o inclusive como una lesión preinvasora.

En la naturaleza existen hasta la fecha 200 tipos de virus de papiloma humano. Estos virus tienen afinidad por los epitelios, sean mucosas o epitelios queratinizados como la piel, por tal motivo se les clasifica en 2 grandes grupos: mucotrópicos y epidermotrópicos.

El primer grupo incluye a los virus que infectan los órganos genitales tanto masculinos como femeninos.

Por el potencial oncogénico de estos virus se les clasifica en: de bajo potencial oncogénico, moderado y alto potencial oncogénico.

Los virus que afectan las mucosas genitales y que se asocian a lesiones de alto grado incluyen: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 61, 73 y 82. Otros virus reportados en la mucosa genital incluyen: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81.

Los 2 tipos virales reportados con más frecuencia en pacientes que acuden a la clínica de colposcopia del HGM son el tipo 16 (en 80 % de pacientes) y el 18. Ambos tipos son los de mayor potencial oncogénico.

En artículos publicados recientemente se hace mención que las infecciones por virus de alto potencial oncogénico son transitorias hasta en el 80% de pacientes, eliminándose éste tipo de virus en un periodo de 6 a 8 meses si no se ha desarrollado dicha neoplasia.

Para que la infección se desarrolle y las lesiones progresen se requieren de cofactores: tabaquismo, hipovitaminosis, inmunodeficiencia y desnutrición. La presencia de una eversión glandular puede favorecer la presencia del virus del papiloma humano en las células basales del epitelio.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El 90 % de las pacientes que presentan una lesión causada por el VPH no refieren ninguna sintomatología. El 10 % restante refieren como síntoma principal la presencia de una descarga transvaginal hialina, en cantidad variable. Si consideramos que esta es una manifestación inespecífica, su presencia no es suficiente para sospechar la existencia de una lesión preinvasora.

En el caso de las lesiones preinvasoras de vulva, el síntoma predominante es el prurito y el rascado crónico. En estas pacientes debe descartarse como origen de este cuadro los problemas de alergias, infecciones no virales, factores irritativos e inclusive situaciones de estrés.

DETECCIÓN Y DIAGNÓSTICO

Las lesiones preinvasora dado que clínicamente no son evidentes requieren, para su detección, del empleo de técnicas o métodos que pongan

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

en evidencia, a nivel microscópico, las alteraciones celulares que son específicas de cada una de las lesiones. Entre los procedimientos empleados se incluyen:

- Papanicolaou
- Colposcopia
- Estudios de biología molecular
- Captura de híbridos
- Reacción de cadena de polimerasa.
- Espéculoscopia con visualización con ácido acético
- Biopsia

HALLAZGOS EN LA CITOLOGÍA

El estudio citológico ideal debe tomarse de preferencia 10 días después de ocurrida la menstruación, cuando el proceso inflamatorio originado por este evento a cedido mejorando con ello la calidad de la muestra tomada. Otros requisitos adiciones incluyen por 72 horas antes de la toma: la abstinencia sexual, no aplicar medicamentos o duchas vaginales ni tampones.

Una buena muestra citológica es aquella que consiste en 2 muestras: una del exocervix y otras endocervical, tomada con un citobrush. Estos proporciona material adecuado para el estudio completo del cervix, en especial del canal endocervical, una zona ciega para el estudio colposcópico.

Las muestras citológicas se deben extender a lo largo del portaobjetos, ocupando, cada una la mitad longitudinal de la laminilla, no debe extenderse el material en forma circular.

Los hallazgos citológicos en una lesión intraepitelial incluyen:

- Lesiones de bajo grado: ligero pleomorfismo nuclear, binucleación, halo perinuclear, cromatina borrosa, abundante citoplasma, disqueratocitos (queratinización del citoplasma por la presencia del VPH).
- Lesiones de alto grado: hipercromatismo, multinucleación, perdida de la relación núcleo-citoplasma, marcado pleomorfismo nuclear, cromatina gruesa (en sal y pimienta), queratinización.

HALLAZGOS EN LA COLPOSCOPIA

La colposcopia consiste en el estudio del epitelio que recubre los órganos genitales y anexos con ayuda de un microscopio estereoscópico que posee una fuente de luz fría y de 3 a 5 diferentes aumentos así como 2 filtros (uno azul y otro verde). Para realizar el estudio de colposcopia se requiere del empleo de soluciones que permiten evidenciar la presencia de lesiones intraepiteliales y/o virales. Las soluciones que se emplean para este fin incluyen el ácido acético con una dilución del 3 al 5 % y la solución de Lugol. En ambos casos se aplican las soluciones en forma gentil y generosa sobre la superficie de la mucosa de los genitales, al mismo tiempo que se observa a través del microscopio.

En el estudio de colposcopia el diagnóstico depende de la integridad del epitelio, de las características del tejido y vasos sanguíneos así como de la reacción que presentan las células a la aplicación del ácido acético y al lugol.

El estudio colposcópico inicia por describir las condiciones de los genitales, desde la vulva y región perineal, hasta el cervix y el orificio endocervical, desde el momento en que colocamos el colposcopio entre la paciente y nuestros ojos. Esta descripción es conocida como “hallazgos a la primera mirada” y reporta la presencia de tumor, cuerpos extraños, leucoplaquias, exudado o secreciones y hemorragia. Posteriormente se aplica solución fisiológica a fin de retirar cualquier secreción presente en la cavidad vaginal. Colocamos el filtro verde y valoramos la vascularidad del cervix y/o vagina.

A continuación se aplica la solución de ácido acético. Esta solución reacciona con las proteínas del citoplasma celular produciendo 2 fenómenos; deshidratación temporal del citoplasma celular y una “coagulación” temporal de las proteínas. Como resultado de esta situación el epitelio de la mucosa va a reflejar la luz que se proyecta sobre él. El epitelio infectado por VPH o afectado por una neoplasia intraepitelial se va a identificar por

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

la reacción blanquecina (acetoblanca) que se da por la exposición al ácido acético. Este mismo epitelio, al exponerse al lugol, se identifica por un área yodonegativa. Tal fenómeno se debe al descenso en los almacenes de glucógeno intracelular debido al incremento en el metabolismo celular.

La imagen colposcópica se correlaciona con el diagnóstico histopatológico en un 65 a 90 % de los casos, dependiendo de la experiencia del colposcopista. A pesar de ello, es importante confirmar el diagnóstico colposcópico mediante una biopsia dirigida.

DIAGNÓSTICO COLPOSCÓPICO

El estudio colposcópico se inicia con la exploración a simple vista de la región vulvar y perineal, en búsqueda de lesiones producidas por condilomas vulvares, ulceraciones, tumores y manchas híper o hipopigmentadas, así como lesiones por rascado. La neoplasia Intraepitelial de vulva puede presentarse solo como cambios en la coloración de la piel o placas ligeramente sobreelevadas aun antes de la aplicación de ácido acético.

En un estudio colposcópico deben reportarse los siguientes hallazgos: tamaño o volumen del cervix, permeabilidad del canal endocervical, presencia de tumor, quistes, pólipos y cuerpos extraños, leucoplaquia, secreciones y hemorragias. Con respecto a los exudados y/o secreciones vaginales debe referirse la cantidad o volumen, consistencia, color y aroma, ya que estos datos orientan sobre el posible origen fisiológico o patológico de las mismas. Con respecto a las hemorragias, el volumen, origen y color dan una idea del posible origen.

Al aplicar la solución de Hinselman debe referirse si es perfectamente visible todo el borde interno de la unión metaplasico-cilíndrica (limite interno de la zona de transformación), el limite externo de la ZT, tipo de metaplasia que recubre la ZT y la presencia de epitelio acetoblanco.

Con respecto al epitelio acetoblanco debe describirse la densidad del blanco de la lesión, los bordes, superficie, localización, extensión y hallazgos adicionales como son el puntilleo y el mosaico.

Un cervix sano presenta una superficie rosa pálido sin presencia de lesiones acetoblancas o yodo-negativas en su superficie (Fig. 52-1, Fig. 52-2).

Figura 52-1.Cérvix sano con solución de Hinselman.

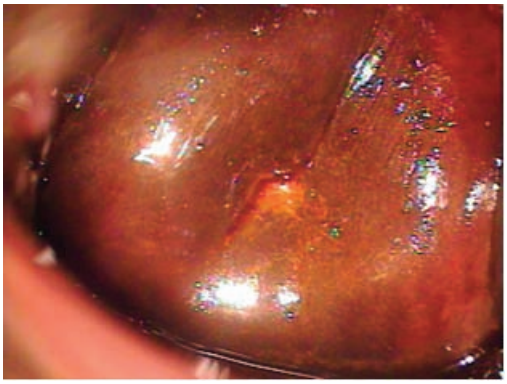


Figura 52-2. Cérvix sano con solución de Schiller.

La presencia de lesiones intraepiteliales se caracteriza por la presencia de epitelio acetoblanco, que va de la densidad tenue hasta la densa y/o fugaz, siempre de bordes definidos y en su superficie pueden observarse mosaico o puntilleo (Fig. 52-3, Fig. 52-4).

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Figura 52-3.Lesión intraepitelial de bajo grado con solución de Hinselman.

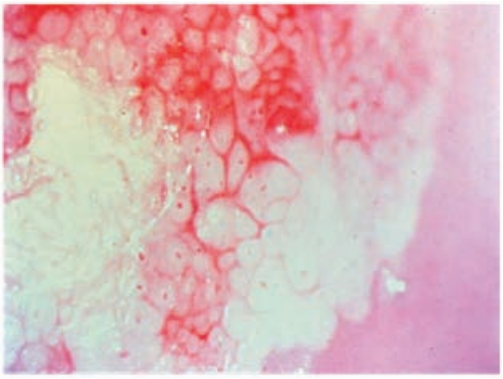


Figura 52-5.Mosaico grueso.

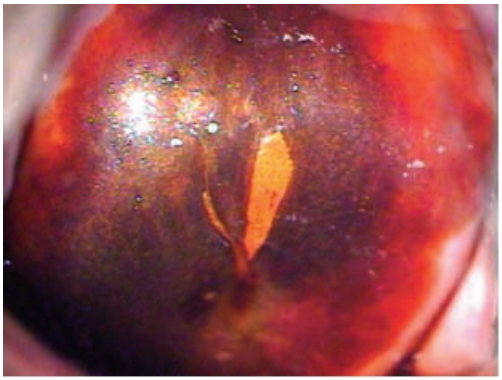


Figura 52-4.Lesión intraepitelial de bajo grado con solución de Schiller.

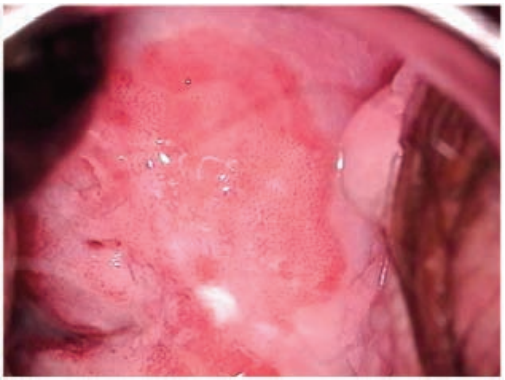


Figura 52-6.Puntilleo grueso

La presencia de mosaico y puntilleo grueso en su aspecto, en especial las lesiones fugaces y/o localizadas dentro de la zona de transformación se asocia a lesiones intraepiteliales de alto grado (Fig. 52-5, Fig. 52-6).

El punto principal del manejo de las lesiones intraepiteliales es la biopsia, que se toma bajo observación colposcópica. Es el estudio histopatológico el que confirma el diagnóstico colposcópico, esto es de especial importancia cuando el plan de tratamiento es radical (histerectomía total). La toma de la biopsia puede ser con ayuda de una pinza de sacabocado o con asa electroquirúrgica.

La biopsia dirigida por colposcopia es simple, con mínimo dolor y hemorragia, tiene una alta tasa de efectividad y es segura

En este punto debe tenerse en cuenta el diagnóstico diferencial de las lesiones acetoblancas, ya que ellas no se deben exclusivamente a una lesión intraepitelial causada por el virus del papiloma, e inclusive algunas de la lesiones acetoblancas tienen un origen fisiológico. Los diagnósticos diferenciales incluyen: cervicitis crónica, metaplasia

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

madura, metaplasia congénita, hiperqueratósis, paraqueratósis e infecciones por chlamydia.

Si la imagen colposcópica es fuertemente sugestiva de que se trata de una lesión intraepitelial debida al virus del papiloma y se cuenta con una citología con el mismo diagnóstico que el colposcópico, deberá tomarse una nueva biopsia, preferentemente 15 días después de la primera toma. Esta observación se basa en datos obtenidos en la Clínica de colposcopia, si la citología y la colposcopia reportan una lesión intraepitelial, la presencia de esta lesión se confirma en el 85 % de los casos. Si la lesión solo se reporta en la colposcopia, con citología negativa, su presencia se confirmó en estudio histopatológico en 45 % de casos.

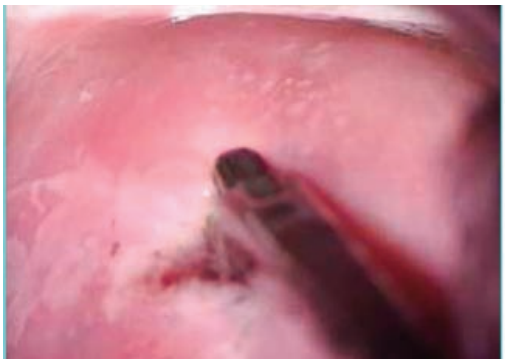


Figura 52-7.Toma de biopsia con pinza de sacabocado

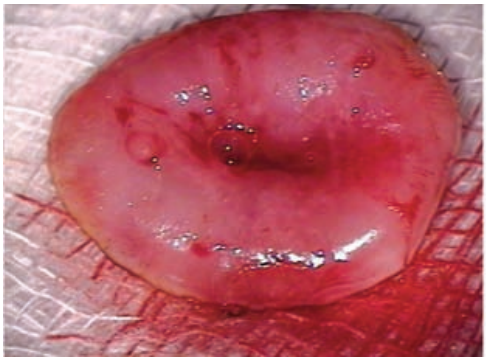


Figura 52-8. Cono diagnóstico para descartar lesiones microinvasoras.

En pacientes con datos de atrofia epitelial el diagnóstico colposcópico de lesión intraepitelial es difícil por 2 motivos:

- El epitelio atrófico responde a la solución de ácido acético con una imagen acetoblanca de diferentes intensidades, pero de bordes difusos. Esto puede ocultar una lesión intraepitelial cuya detección depende de la existencia de un epitelio acetoblanco. El uso de la solución de Schiller no mejora la detección.
- El cérvix de estas pacientes en su mayoría tiene un canal endocervical estrecho y, dentro del mismo, es posible detectar lesiones de alto grado incluyendo carcinoma in situ.

Sin lugar a dudas en estos casos puede ayudar:

- La administración de estrógenos sean locales o por vía oral
- El muestreo citológico, en especial si se realiza posterior a la indicación de estrógenos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Apgar, Brotzman & Spitzer. Colposcopia principios y practica. Mc Graw-Hill;2003.
2. Barnes W, Delgado G, Kurman RJ et al. Possible prognostic significance of human papillomavirus type in cervical cancer. Gynecol Oncol 1988; 29;267.
3. Barrasso R., Ocupes F, et al Human papillomavirus and cervical intraepithelial neoplasia. The role of colposcopy. Ginecol Oncol 1987;27:197.
4. Bergeron C, Barraso R, et al. Human papillomaviruses associated with cervical intraepitelial neoplasia. Am J. Surg. Pathol 1992; 16:441.
5. Clínicas de Ginecología y obstetricia. Temas actuales. Mc Graw-Hill, Panamericana; 1996.
6. Flores Y., Bishai D., Lazcano E, et al. Improving cervical cancer screening in Mexico: Results from the Morelos HPV study. Salud publica Mex 2003:45 (supl. 3):S388.
7. G. de Palo. Colposcopia y patología del tracto genital inferior. Edit. Medica Panamericana.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

8. Ho GYF, Bierman R, et al Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. N Engl J. Med 1998;338:423
9. Melnikow J et al, Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions; a meta-analysis. Obstet Gynecol 1998;92;727.
10. Norma Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-1994, para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer cérvico uterino.
11. Cartier R. Colposcopia practica. Edit. Cientifico-médica;1978.
12. Deseux S.. Tratado y atlas de patología cervical. Colposcopia, microhisteroscopia. Edit. Masson S.A.
13. Schiffmann MH, Briton LA; The epidemiology of cervical carcinogenesis. Cancer 1995;76;1888.
14. Stoler MH, Rhodes CR et al. Human papillomavirus type 16 and 18 gene expression in cervical neoplasias. Hum Pathol 1992; 23:117.
15. Manual de procedimientos de la clínica de colposcopia de la Unidad de Oncología del Hospital General de México, OD. México, DF; 2008.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

53 TRATAMIENTO DE LAS LESIONES INTRAEPITELIALES EN CERVIX, VULVA Y VAGINA

Guillermo Gómez Gutiérrez

El tratamiento actual de las lesiones intraepiteliales va desde la observación y vigilancia con seguimiento citológico y colposcópico semestral hasta los quirúrgicos, que incluyen desde la resección de las lesiones con asa electroquirúrgica hasta la histerectomía.

NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL (NIC)

En la figura 53-1, se representa el diagrama de flujo de manejo de las lesiones intraepiteliales cervicales.

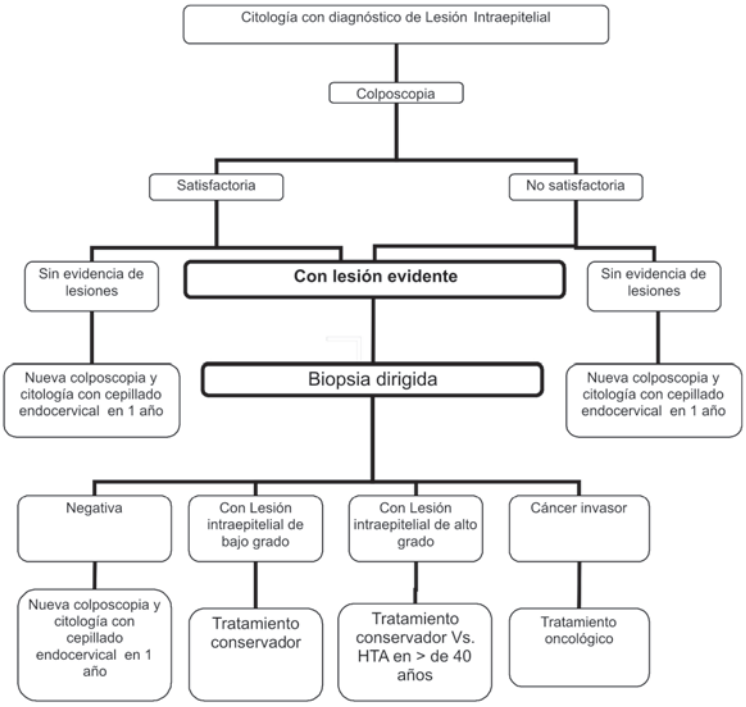


Fig. 53-1. Diagrama de Flujo de Manejo de las Lesiones Intraepiteliales Cervicales.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

La tabla 53-1, puede ser útil para tomar decisiones.

Las tasas de curación pueden alcanzar el 90 % y en la histerectomía por lesiones de alto grado 1 de cada 300 pacientes puede desarrollar una lesión invasora. Es por este motivo que las pacientes deben mantenerse en seguimiento con Papanicolaou y colposcopia cada 6 meses por 2 años y posteriormente en forma anual.

La paciente que será sometida a tratamiento

Tabla 53-1.

Diagnóstico histológico	Condiciones de la paciente	Tratamiento sugerido
Lesión intraepitelial de bajo grado	Paciente que permite el seguimiento periódico y esta bien informada Captura de híbridos con VPH de bajo potencial oncogénico Zona de transformación totalmente visible Desea vigilancia más que tratamiento	Vigilancia
	No es posible el seguimiento periódico Grave temor al cáncer (cancerofobia) Captura de híbridos con VPH de alto potencial oncogénico Zona de transformación con limite interno no visible (colposcopia no satisfactoria) Desea tratamiento más que vigilancia Deseo de embarazo	Resección con asa electroquirúrgica
	Útero con patología benigna sintomática que requiere histerectomía Hiperplasia o cáncer de endometrio o tumor de ovario probablemente maligno	Histerectomía
Lesión intraepitelial de alto grado	Paciente joven que desea conservar su fertilidad Colposcopia satisfactoria Lesión bien delimitada Útero sin patología asociada	Resección con asa electroquirúrgica
	Paciente con paridad satisfecha Paciente mayor de 40 años de edad Colposcopia no satisfactoria con lesión que se introduce al canal endocervical Útero con patología benigna sintomática que requiere histerectomía Hiperplasia o cáncer de endometrio o tumor de ovario probablemente maligno Adenocarcinoma in situ	Histerectomía

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

conservador debe cumplir con las siguientes condiciones al momento de la cirugía:

- No estar embarazada
- Preferentemente no estar menstruando si el procedimiento a realizar es resección con asa electroquirúrgica.

Posterior a la resección con asa electroquirúrgica puede presentarse:

- Descarga transvaginal serosanguinolenta
- Hemorragia de leve a moderada, durante 3 a 4 semanas.
- Dolor punzante o tipo cólico, de leve a moderado
- Distensión abdominal de leve a moderada

Las complicaciones que se presentan en procedimientos de resección con asa electroquirúrgica incluyen:

- Hemorragia
- Estenosis del canal endocervical
- Incontinencia cervical si la resección de tejido cervical es muy amplia
- Reepitelización deficiente
- Esclerosis del estroma cervical
- Endometriosis cervical

Las condiciones asociadas al desarrollo de estas complicaciones incluyen:

- Discrasias sanguíneas o anticoagulación.
- Poca experiencia en procedimientos resectivos del cérvix
- Hipoestrogenismo primario o secundario al uso de anticoncepción con microdosis
- Climaterio o menopausia
- Radioterapia

NEOPLASIA INTRAEPITELIAL VAGINAL (NIVA)

Las lesiones de vagina van a requerir tratamiento con laser. Cuando no se dispone de este medio, la aplicación bajo exploración armada de 5-fluoracilo puede ser de utilidad. Este medicamento se aplica una vez por semana durante un periodo de 4 a 8 semanas. Aplicar el medicamento de esta manera se asocia a una menor incidencia de complicaciones.

NEOPLASIA INTRAEPITELIAL VULVAR (NIVU)

Las lesiones de vulva que deberán tratarse son aquellos casos con NIVU 3, ya que lesiones más tempranas en general no progresan. El tratamiento ideal es el empleo de laser. En aquellos casos donde existe condiloma acuminado, este puede tratarse con éxito mediante la resección con asa electroquirúrgica. En lesiones extensas, la vulvectomía superficial puede ser útil. Las complicaciones asociadas con los tratamientos ablativos pueden condicionar problemas de dolor vulvar y en casos severos estenosis de vulva.

EL FUTURO

Sin lugar a dudas, el futuro de la prevención del cáncer cervico-uterino se encuentra en la prevención mediante vacunación. Las vacunas disponibles en la actualidad se basan en las proteínas de la Cápside viral L1 y L2 y que se les ha denominado “partículas semejantes a virus” (VLP). El objetivo de esta vacuna es crear una respuesta inmune a nivel de la mucosa y piel que evite la infección de estos tejidos por el VPH, el cual se comporta como un virus oportunista.

En nuestro país está disponible Gardasil, una vacuna tetravalente (para VPH 16,18, 6 y 11) con capacidad para crear una respuesta inmune contra otros tipo virales. El problema actual con respecto a esta vacuna es su costo, ya que el esquema sugerido es la aplicación de 3 dosis iniciales (días 0, 60 y 180), con refuerzo cada 5 años. Cada dosis tiene un costo superior a los 150 dólares, y debe aplicarse preferentemente a niñas de 9 a 15 años.

Las pacientes vacunadas deberán seguir un esquema de seguimiento en los años posteriores con una periodicidad de cada 3 a 5 años con citología y colposcopia.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

BIBLIOGRAFÍA

1. Apgar, Brotzman & Spitzer. Colposcopia principios y practica. Mc Graw-Hill;2003.
2. G. de Palo. Colposcopia y patología del tracto genital inferior. Edit. Medica Panamericana.
3. Ho GYF, Bierman R et al Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women, N Engl J. Med 1998;338:423.
4. Manual de procedimientos de la clínica de colposcopia de la Unidad de Oncología del Hospital General de México, OD. México, DF; 2008.
5. Melnikow J et al. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions; a meta-analysis. Obstet Gynecol 1998;92;727.
6. Nagai Y, Maehamat T, Asao T, et al. Persistente of human papillomavirus infections alter therapeutic conization for CIN III. Is it an alarm for recurrence? Gynecol Oncol 2000; 79: 294-99
7. Norma Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-1994, para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer cérvico uterino.
8. Deseux S. Tratado y atlas de patología cervical. Colposcopia, microhisteroscopia. Edit. Masson.
9. Schiffmann MH, Briton LA. The epidemiology of cervical carcinogenesis. Cancer 1995;76:1888.
10. Cecil Wright V, et al. Clínicas de ginecología y obstetricia. Temas actuales. Mc Graw-Hill, Interamericana; 1993.
11. Cecil Wright V. Cervical squamous and glandular intraepithelial neoplasia: Identificacion and current management approach. Salud publica Mex 2003;45(suppl 3):S417
12. Whitely PE, Olah KS. Treatment of cervical intraepithelial neoplasia. Experience with low-voltage diathermy loop. Am J Obstet Gynecol 1990; 162; 1272-77.
13. Villa LL. Vaccines against papillomavirus infections and disease. Salud publica Mex 2003;45(suppl 3):S443.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

54 VACUNAS CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Carlos E. Aranda Flores

Las vacunas figuran entre las intervenciones sanitarias más exitosas en la prevención de enfermedades infecciosas, siendo éstas un arma fundamental para la prevención de un cáncer importante.

Se debe aumentar los conocimientos sobre las enfermedades asociadas al Virus del Papiloma Humano (VPH), además de ser herramienta adicional.

En los países en vías de desarrollo, el cáncer de cuello uterino es una importante causa de muerte entre mujeres de nivel socioeconómico bajo que no acceden al tamizaje. En América Latina se presentan 72,000 casos y 33,000 muertes, sin embargo en África la incidencia es de 79,000 por 62,000 muertes. Alrededor de 500,000 casos nuevos y 270,000 muertes a nivel mundial (Globocan 2002 IARC 2004). (Fig. 54- 1).

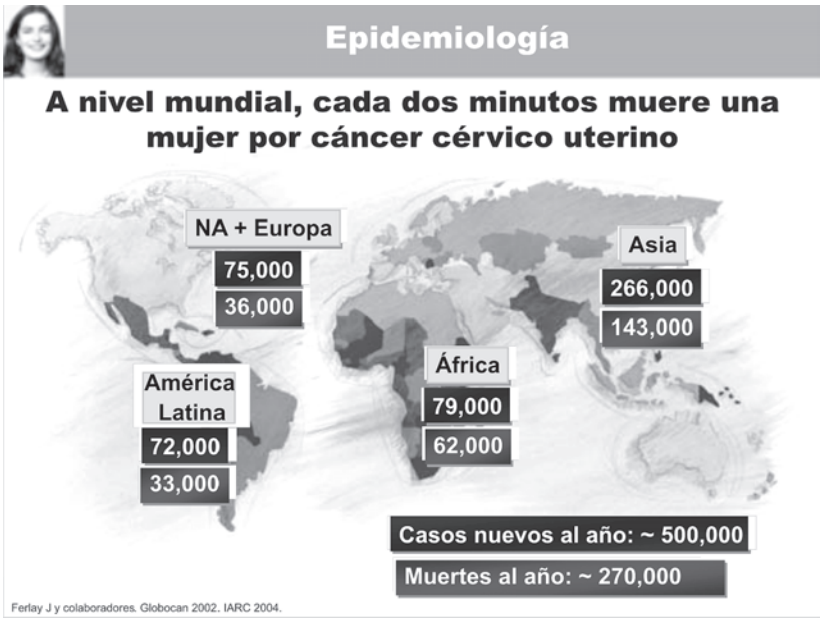


Figura 54-1. Epidemiología de Cáncer Cervico -Uterino a nivel mundial.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Con la llegada de la vacuna del VPH, se unen a importantes profesionales sanitarios, como lo son los vacunólogos, ginecólogos y oncólogos.

El éxito del programa de inmunización, llegará cuando disminuyan las tasas de cáncer según los epidemiólogos. Existen más de 200 tipos de VPH, de los cuales 100 afectan a los humanos y de ellos aproximadamente 30 presentan trofismo hacia piel y mucosas, el virus consta de dos oncoproteínas E6 y E7 que se une a la proteína P53 y a la proteína de retinoblastoma, respectivamente (1. Prendiville W, et al. HPV Handbook. 2004. 2. Burd EM. Clin Microbiol Rev 2003; 16: 1–17. 3. Muñoz N, et al. Vaccine 2006; 24S3:1-10.) (Fig. 54-2)

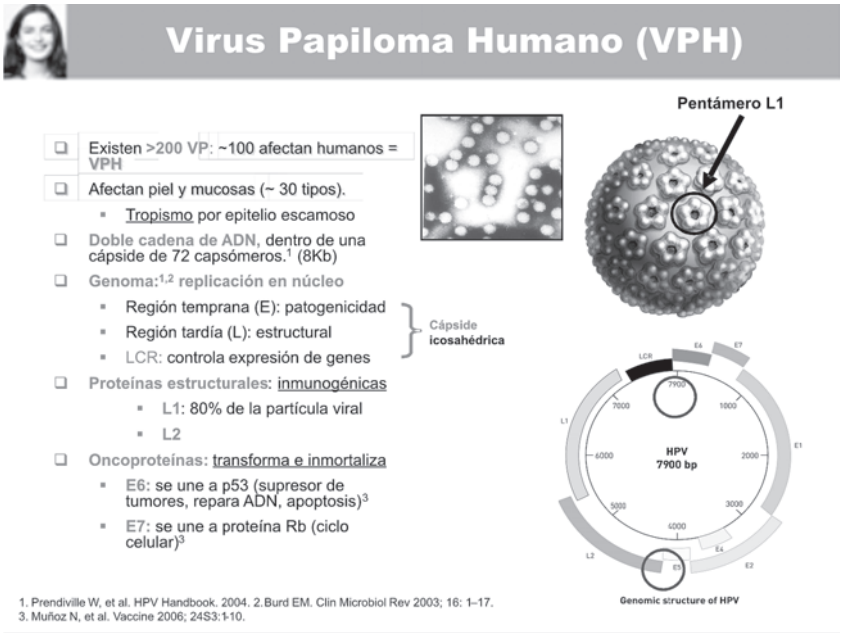


Figura 54-2. Biología del Virus del Papiloma Humano (VPH).

Los especialistas en salud pública definen el éxito como el momento en el que se inmuniza completamente a una persona, convirtiendo a un individuo susceptible en uno inmune. El porcentaje de infección por VPH es muy frecuente en mujeres de <25 años de edad, sin embargo entre el 70 al 90% de infección por VPH inclusive de alto riesgo pueden desaparecer entre los primeros 2 ò 3 años con manejo expectante y vigilancia estrecha. Sin embargo a partir de los 30 años de edad la incidencia de neoplasia intraepitelial y cáncer se va elevando presentando dos picos entre 35 – 39 años de edad y entre los 60 - 64 años (Bosch FX y colaboradores. J Clin Pathol 2002; 55: 244-65) (Fig. 54- 3).

Figura 54-3. Incidencia específica VPH por Edad.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

La vacuna VPH es la segunda vacuna capaz de prevenir un cáncer humano importante.

La primera fue la vacuna frente a la hepatitis B.

Los obstetras y ginecólogos que conocen el VPH y el cáncer de cuello uterino deben adquirir conocimientos sobre vacunas y los profesionales implicados en la inmunización de niños y adolescentes adquirir conocimiento sobre el VPH y el abanico de enfermedades asociadas a este virus. (Fig. 54- 4).

La eficacia de las vacunas en la prevención, de neoplasias intraepitelial cervical, de alto grado deberá evaluarse en mujeres entre 15-26 años, que no hayan estado previamente expuesto a los tipos del VPH incluidos en las vacunas administradas.

Se dispone de dos vacunas con un potencial probado para prevenir, la infección por el VPH 16 y 18 de alto riesgo y sus lesiones precancerosas anogenitales y de otras localizaciones asociadas.

Las 2 vacunas presentan una eficacia del 100% en la prevención de infecciones por los VPH 16 y 18 que son responsables de cerca del 70% de los casos conocidos de cáncer de cuello uterino.

En estudios transversales de inmunogenicidad se han reportado niveles superiores de anticuerpos al vacunar entre 9 y 15 años de edad, siendo el mejor momento de administrar las vacunas antes del inicio de la actividad sexual.

Las vacunas VPH, son seguras, bien toleradas y altamente inmunogénicas.

Son 100% efectivas, el 99% de seguridad en la prevención de lesiones de bajo y alto grado y cáncer cervicales, vaginales y vulvares, asociados a los tipos del VPH incluidos en la vacuna en mujeres no expuestas previamente al virus.

El impacto de las vacunas en mujeres sexualmente activas será bajo: estas vacunas no han mostrado tener efectos terapéuticos.

Hace 2 años que se aprobaron las vacunas VPH para su uso clínico.

La población blanco para la vacunación son desde los 9 hasta los 26 años de edad (promedio a los 12 años de edad) en la mayoría de los países.

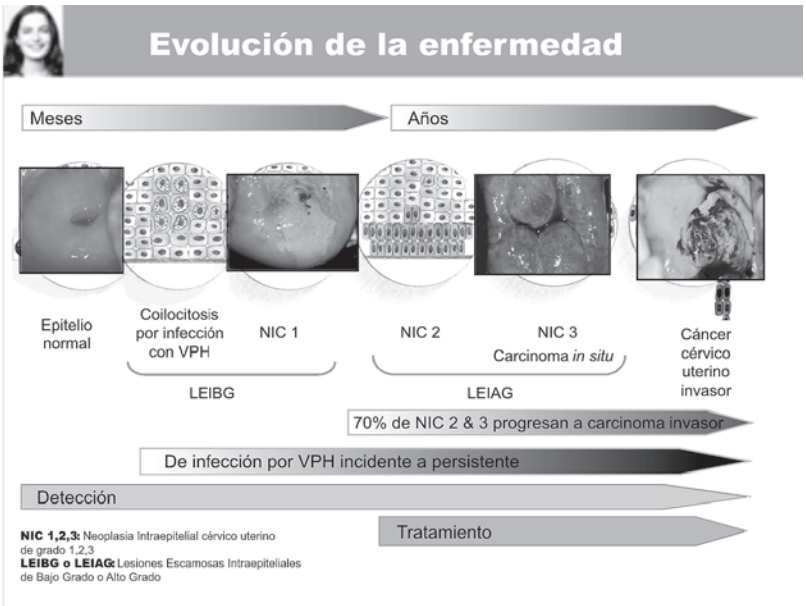


Figura 54-4. Evolución de la enfermedad.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

También vacunación "de rescate" en adolescentes y en otros países en mujeres jóvenes sexualmente activas.

- Países europeos como Italia, vacunación universal solo para 12 años de edad
- España la recomienda entre los 12 y 14 años.
- Luxemburgo y Noruega a los 11 y 12 años, pero contemplan vacunación de rescate de hasta 18 y 16 años respectivamente.
- Bélgica entre 10 y 13 años y vacunación de rescate de 14-15 años de edad
- Suecia entre 13 y 17 años y mujeres con edades superiores podrían beneficiarse.
- Francia vacunación universal a los 14 años y mujeres entre 15 y 23 años que no sean sexualmente activas, ó que hayan iniciado esta 1 año previo antes de la administración de la vacuna.
- Australia a los 12 años, con un período de "rescate" de dos años para la vacunación entre 13 y 18 años, y a los 18 y 26 años a través de su médico de cabecera.
- Canadá entre 9 y 26 años.
- E.U. entre 11 y 12 años de edad y entre 13 y 26 años si no han sido vacunadas anteriormente, independientemente si han iniciado o no vida sexual.
- En México se propone la vacunación desde los 9 hasta los 26 años de edad.

VACUNA CUADRIVALENTE CON MUJERES JÓVENES

La nueva vacuna disponible, puede ayudar a protegerte contra ciertos tipos de virus del papiloma humano que causan alrededor del 70% de los casos de CaCu, también ofrece protección contra ciertos tipos del VPH que se sabe causan cáncer vulvar y vaginal, con beneficio adicional contra ciertos tipos de VPH que causan alrededor del 90% de todos los casos de verrugas genitales.

La prevalencia del VPH es muy común. El no vacunarse, provocará que más del 50% de las mujeres sexualmente activas se infecten por VPH de por vida.

VACUNA CUADRIVALENTE

Se indica para la prevención del Cáncer Cervicouterino (CaCu), vulvar y vaginal, de lesiones precancerosas, verrugas genitales de infección por VPH tipos 6,11,16 y 18.

No se usa para el tratamiento de verrugas genitales activas, CaCu, o vaginal ni en NIC, vulvares ó vaginales.

Contraindicado en personas con hipersensibilidad a los componentes activos o cualquiera de los excipientes de la vacuna.

Aún después de la vacunación los programas de tamizaje como el Papanicolaou deben continuar.

Las vacunas se han usado para controlar enfermedades en todo el mundo, y se recomiendan como parte de la atención preventiva de la salud de rutina, se recomienda la vacuna de 3 dosis que ayuda a proteger contra el CaCu y otras consecuencias significativas del VPH.

La mujer debe vacunarse aunque no piense tener contacto sexual antes del matrimonio, porque no pueden estar seguras de la exposición de su futura pareja al VPH, incluso la mujer puede estar en riesgo al tener contacto íntimo con alguien infectado por VPH incluso sin tener relaciones sexuales. El VPH puede provenir de cualquier tipo de actividad que implique intimidad como contacto entre genitales y manos, genitales y boca, y entre los genitales. El momento más eficaz para vacunarse es antes de la exposición aunque actualmente la mujer no sea sexualmente activa.

VACUNA CUADRIVALENTE CON LOS PADRES DE FAMILIA

Se debe recomendar a los padres de familia la vacuna de tres dosis como parte de la atención primaria preventiva de salud para ayudar a protegerla contra el CaCu y otras consecuencias significativas del VPH.

La vacuna puede ayudar contra ciertos tipos de VPH que causan alrededor del 70% de todos

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

los CaCu. 657 mujeres diariamente mueren en el mundo por CaCu que es causado por VPH.

Recordar que los efectos adversos del Vacuna cuadrivalente en el 1% son: fiebre, dolor, inflamación, eritema hemorragia y prurito.

CONSIDERACIONES SOBRE LA VACUNA

Conservación

Se debe conservar a una temperatura de 2 a 8ºC en el refrigerador, y de 4 a 8ºC en el termo, no debe congelarse.

Vía de administración, dosis e intervalo de aplicación

La vía de administración es intramuscular en la región deltoidea, la aplicación del esquema completo es indispensable, una vez iniciado el esquema debe completarse con el mismo tipo de vacuna, la Vacuna Bivalente tiene un esquema a los 0,1 y 6 meses; la Vacuna Tetravalente tiene un programa de 0, 2 y 6 meses.

Eficacia

La vacuna induce títulos altos de respuesta contra el VPH, la respuesta es más elevada en las adolescentes menores de 15 años que en las mujeres de 16 a 26 años, los títulos de anticuerpos contra el VPH 6,11, 16 y 18 han llegado hasta 145 veces por arriba de lo observado con la infección natural, no tiene efectos terapéuticos sobre infecciones presentes al momento de la vacunación.

Indicaciones

A partir de los 9 y hasta los 25 años de edad, preferentemente adolescentes ó mujeres que no han iniciado vida sexual. No se recomienda vacunar a niñas menores de 9 años, no se requiere realizar la prueba de VPH previa a la vacunación, la vacuna aún no está indicada en varones en nuestro país. Los profesionales de la salud que indiquen la vacuna deberán estar ampliamente informados. La vacunación del VPH no sustituye el tamizaje regular por lo se debe recomendar a toda mujer que haya iniciado vida sexual activa a partir de los 25 años como se establece en la Norma Oficial Mexicana 014-SSA2-1994.

EL FUTURO: VACUNACIÓN CONTRA LA INFECCIÓN POR EL VPH

Dado que la mayoría de las personas se exponen al VPH una vez que emprenden una vida sexual activa, una forma ideal de prevenir la infección por el VPH podría ser mediante la vacunación antes de la exposición. La vacuna debería proteger contra al menos los tipos oncógenos más frecuentes (VPH 16 y VPH 18) y, preferiblemente, contra todos los tipos oncógenos. Las vacunas candidatas recientemente elaboradas contra el VPH, diseñadas para proteger contra la infección por el VPH 16 y el VPH 18, han dado resultados prometedores. Sin embargo, antes de poder utilizar cualquier vacuna con éxito todavía hay que resolver muchas cuestiones e inquietudes programáticas. Por ejemplo, el acceso equitativo a vacunas contra el VPH, que será importante garantizar a fin de lograr una óptima cobertura de los adolescentes antes de que emprendan una vida sexual activa. Cualquier efecto de una vacuna sobre la incidencia del cáncer cervicouterino no se detectará sino hasta varias décadas después de su introducción.

Por ello, habría que continuar el tamizaje generalizado del cáncer cervicouterino incluso después de que el programa de vacunación contra el VPH se haya puesto totalmente en práctica, a fin de detectar las anomalías cervicouterinas en la población no vacunada y previamente infectada, y de supervisar y evaluar los avances realizados en pos de los objetivos del programa de vacunación. (OMS 2007).

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

BIBLIOGRAFÍA

1. Burd EM. Human papilomavirus and cervical cáncer. Clin Microbio Rev 2003; 16: 1-17.
2. Muñoz N, Castellsagué V, de González AB, Gissmann L. HPV in the etiology of human cancer. Vaccine 2006; 21 (suppl 3):1-10.
3. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ. Shah KV. The causal relation between human papilomavirus and cervical cancer. J Clin Pathol 2002; 55: 244-65.
4. Villa LL. Vaccines against papillomavirus infections and disease. Salud publica Mex 2003;45(suppl 3):S443.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

55 CÁNCER CERVICOUTERINO

Carlos Alberto Lara Gutiérrez / Gabriela Elaine Gutiérrez Uvalle

DEFINICIÓN

El cáncer cervico uterino es la neoplasia maligna que se origina, por lo general en la unión escamo columnar del cuello uterino y que normalmente se encuentra asociado a la infección por virus del papiloma humano.[1,2]

EPIDEMIOLOGÍA

Esta neoplasia es uno de los mayores problemas de salud a nivel mundial ya que constituye la primera causa de muerte por patología oncológica en la mujer con una cifra aproximada de 500, 000 casos nuevos por año, sin embargo, la mayoría de las publicaciones concuerdan en que la cifra real es subestimada y que podría ascender a 750,000 casos por año.[2,3]

En México, es considerada como la primera causa de muerte por neoplasia maligna y de acuerdo al Registro Histopatológico de Neoplasias es la neoplasia más frecuente en el sexo femenino con aproximadamente 21,550 casos al año de los cuales el 54.5% (11 750 casos) corresponden a carcinoma in situ y el resto (45.5%, 9800 casos) corresponde a carcinoma invasor.[2,4]

En cuanto a su etiología, se ha demostrado recientemente, gracias a estudios de biología molecular que el agente causal es el virus del papiloma humano, de los cuales hay más de 100 tipos descritos. Los tipos relacionados directamente al cáncer cervicouterino son los subtipos llamados de alto riesgo dentro de los que se encuentran los tipos 16, 18, 31,33, y 35. En México los subtipos que predominan son el 16 y el 18.[2,5]

La edad promedio a la que se presenta el carcinoma cervico uterino es entre los 47 y 51 años de edad,[3,6] siendo en el cáncer in situ alrededor de los 40 años y en el cáncer invasor alrededor de los 50 años. Sin embargo, la edad promedio a la que se diagnostican las lesiones preinvasoras es entre los 25 y 40 años de edad.[7]

El cáncer cervicouterino afecta principalmente a las mujeres de medio socioeconómico bajo y a los factores que con esto se relacionan como baja escolaridad, desempleo, residencia en áreas rurales y la falta de acceso a los servicios de salud, por ejemplo, en México las mujeres que viven en una área rural tienen 3.07 más riesgo de morir por este cáncer que las que viven en áreas urbanas. Asimismo la distribución geográfica influye en la incidencia de esta neoplasia ya que en los países desarrollados es relativamente poco frecuente, sin embargo en los países en desarrollo constituye una de las neoplasias más frecuentes, encontrándose el 78% de los casos mundiales en estas localizaciones.[8,9]

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

FACTORES DE RIESGO

Se han identificado los siguientes factores de riesgo para esta neoplasia.

Comportamiento sexual: El inicio de la vida sexual a una edad temprana se ha asociado a incremento en el riesgo de hasta 10 veces. Se ha postulado que antes de los 16 años la zona de transformación es más susceptible de infectarse por el virus del papiloma humano con lo aumenta el riesgo de desarrollar cáncer cervico uterino invasor. Otros factores no menos importantes incluyen, múltiples parejas sexuales, tanto de la mujer como de su pareja, las relaciones sexuales con prostitutas, el cáncer de pene y el antecedente de verrugas genitales.[6,10]

Uso de anticonceptivos orales: Este factor es algo controversial, sin embargo en algunos estudios se ha determinado que es un factor de riesgo independiente de la actividad sexual.[2,3]

Historia reproductiva: En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Cancerología se encuentra un riesgo incrementado en las multíparas de hasta 6.5 veces en relación con las nulíparas.[10]

Tabaquismo: Se ha detectado productos relacionados con el tabaco en el moco cervical los cuales afectan mediante dos mecanismos, disminuyendo la inmunidad local por afección de la actividad de las células presentadoras de antígeno tipo Langerhans y por efecto carcinógeno directo de los productos del tabaco principalmente las nitrosaminas.[2,3,6]

Factores nutricionales: Las deficiencias de Vitamina A, C y E, así como la desnutrición se han asociado a una inmunidad no competente lo cual puede favorecer la infección por virus del papiloma humano.[2,3]

Inmunosupresión: La alteración en el sistema inmune se ha asociado a un incremento en el riesgo de padecer cáncer cervicouterino invasor. Esta relación es evidente en las pacientes con HIV las cuales presenta un aumento en la incidencia de lesiones preinvasoras e invasoras. De igual manera, se ha observado un aumento en la incidencia de estas lesiones en pacientes inmunosuprimidas que recibieron trasplante renal y en pacientes con enfermedades de la colágena y leucemia.[3,6]

PATOLOGÍA

La historia natural de la enfermedad comienza con la infección del virus del papiloma humano, sin embargo debe quedar claro que la infección

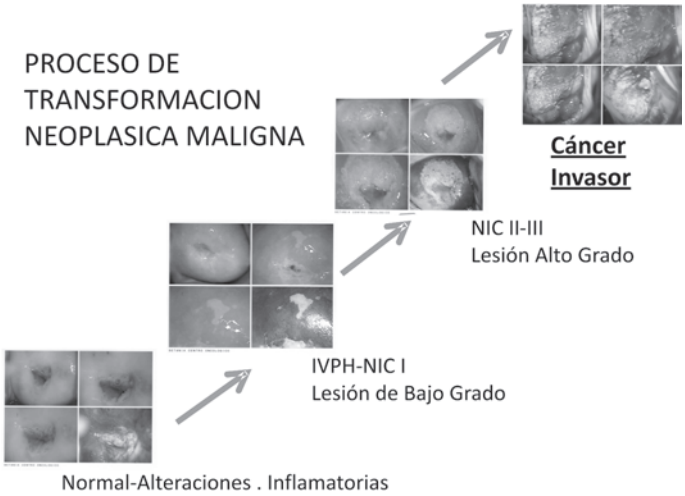


Figura 55.1.Proceso de transformación Cáncer Cervicouterino Invasor.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

por sí sola, no es suficiente para inducir carcinoma en una paciente inmunocompetente. La infección por un virus de tipo oncogénico (alto riesgo) más la presencia de cofactores en el proceso de la enfermedad (factores de riesgo) pueden condicionar la carcinogénesis cervical. Dicho proceso inicia con la presencia de células atípicas en el epitelio cervical lo cual es conocido como displasia. Las lesiones displásicas pueden ser leves, moderadas o severas las cuales son consideras precursoras del carcinoma in situ y del carcinoma invasor. Estas lesiones son también llamadas neoplasia intraepitelial cervical (NIC I, NIC II o NIC III). Es importante mencionar que no todas las lesiones displásicas evolucionaran a cáncer, las lesiones con displasia leve tiene una mayor probabilidad de regresar espontáneamente que las lesiones con displasia severa. Así las lesiones NIC I solo progresaran a cáncer invasor en un 1% mientras que las lesiones NIC III lo harán en más del 15% (Fig. 55-1). Una vez que dicha lesión a traspasado la membrana basal es considerada como carcinoma invasor.[3,11]

Desde el punto de vista histológico entre el 80% y el 90% de los carcinomas son de tipo epidermoide, asociado principalmente al VPH 16; mientras que el 10% al 15% son diagnosticados como adenocarcinoma, que se asocia principalmente al VPH 18. Otros tipos menos frecuentes son el carcinoma adenoescamoso, el carcinoma adenoideo quístico y el carcinoma de células claras.[3,6,11]

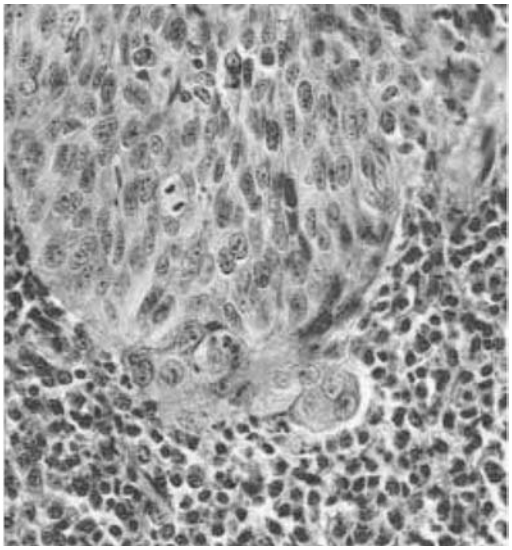


Figura 55-2.Histología Carcinoma Invasor.

CUADRO CLÍNICO

Las lesiones preinvasoras y las lesiones invasoras en etapa inicial normalmente son asintomáticas, pudiendo sospecharse en pacientes que presentan leucorrea de larga evolución que no responde al tratamiento habitual.

El síntoma clásico del carcinoma invasor es el sangrado intermenstrual en una mujer premenopáusica. En pacientes activas sexualmente es común que refieran sangrado postcoital, que en ocasiones se asocia a dispareunia. Los tumores de gran tamaño pueden infectarse con facilidad y presentan descarga vaginal fétida asociada a sangrado transvaginal (Fig. 55-3). En pacientes con neoplasias avanzadas pueden presentarse otros síntomas como dolor pélvico por afección del plexo sacro, linfedema de una extremidad pélvica y uropatía obstructiva (Fig. 55-4). También pueden presentarse síntomas relacionados con el sistema digestivo bajo y urinario secundarios ya sea a compresión o a infiltración de los mismos como poliaquiuria, estreñimiento o fístula urinaria o rectal o ambas.[2,3,6,11]

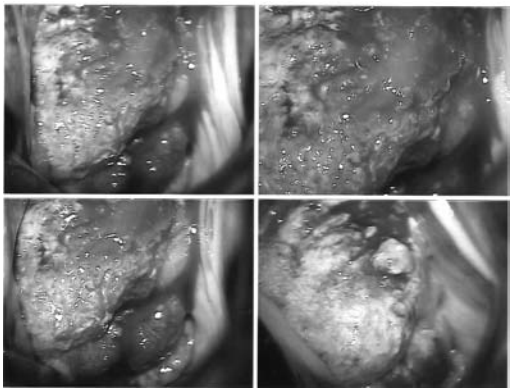


Figura 55-3. Hallazgos colposcópicos Carcinoma Invasor.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Figura 55-4. Linfedema por metástasis en ganglios pélvicos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de las lesiones preinvasoras y de las lesiones invasoras iniciales se realiza mediante citología y colposcopia. De manera habitual la presencia de una citología anormal en una paciente con un examen físico normal es indicativa par la realización de colposcopia (Fig. 55-5). Los hallazgos colposcópicos sugestivos de lesión invasora son: epitelio acetoblanco denso, la presencia de puntilleo, mosaico y vasos atípicos (Fig. 55-6). Ante estos hallazgos en necesario la realización de una biopsia para la confirmación diagnóstica.

La historia clínica es esencial como en cualquier patología, poniendo especial interés en los factores de riesgo antes mencionados, así como en síntomas relacionados como la pérdida ponderal y las manifestaciones de anemia. La exploración física deberá incluir el examen ginecológico tanto vaginal como rectal, así como la especuloscopia (Fig. 55-7). También es importante realizar énfasis en la palpación del borde hepático y de áreas linfoportadoras como son la ingle y el hueco supraclavicular para descartar enfermedad metastásica. Si durante la exploración física se encuentra una lesión macroscópica a nivel del cérvix es necesario realizar una biopsia y no una citología ya que en estas situaciones la citología produce resultados erróneos (falsos negativos) en hasta un 50% de los casos. De igual manera deberá realizarse biopsia por aspiración de los ganglios sospechosos.

Los estudios de laboratorio y de gabinete se encuentran encaminados a identificar el estado del paciente así como para descartar enfermedad extrapélvica. Normalmente se solicita biometría

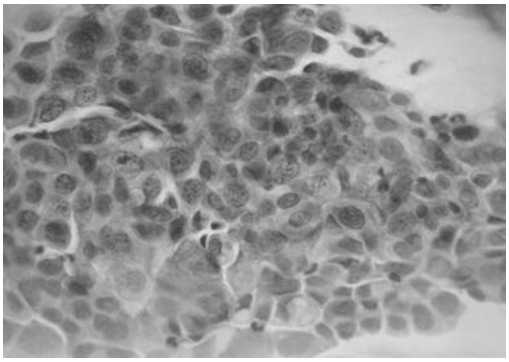


Figura 55-5. Citología, Neoplasia Intraepitelial Cervical.

Figura 55-6. Hallazgos colposcópicos sugestivos lesión invasora.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

hemática y química sanguínea para valorar su estado hematológico y la función renal respectivamente. En cuanto a los estudios de gabinete se solicita a todas las pacientes una tele de tórax. A las pacientes con una etapa clínica IB2 o mayor se les solicitará una TAC abdominopélvica (Fig. 55-8) o en su defecto un enema baritado y una urografía excretora, sin embargo la tomografía es preferible ya que además puede evaluar el estado de los ganglios pélvicos y retroperitoneales y del hígado. En pacientes con neoplasias en etapa clínica IIIB deberá realizarse además cistoscopía y rectoscopía para descartar invasión a estos órganos.[2,3,6,11]

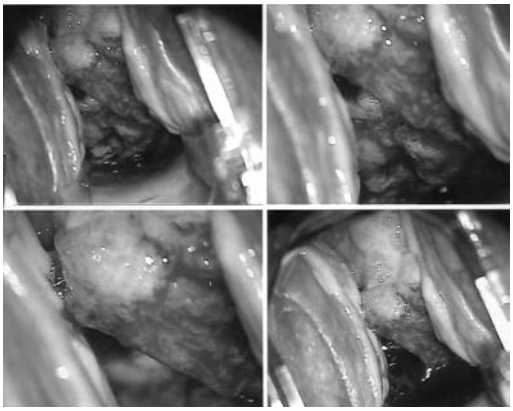


Figura 55-7. Cáncer Cervicouterino Invasor.

Figura 55-8. TAC pelvis. Cáncer cervicouterino.

ESTADIFICACIÓN

La estadificación habitualmente es clínica y se encuentra complementada con los estudios de gabinete antes mencionados. La clasificación que se utiliza normalmente es la de la FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*) y se describe a continuación.[2,11]

Etapa 0 Carcinoma in situ

Etapa I Carcinoma confinado al cérvix

- IA Cánceres subclínicos, diagnosticados solo por microscopía
  - IA1 Invasión del estroma < 3 mm en profundidad y < 7 mm en extensión
  - IA2 Invasión del estroma > 3 mm < 5 mm en profundidad y < 7 mm en extensión
- IB Lesiones mayores a la etapa IA2 o clínicamente evidentes
  - IB1 Lesión confinada al cérvix menor de 4 cm
  - IB2 Lesión confinada al cérvix mayor de 4 cm

Etapa II Tumor que se extiende más allá del cérvix, sin involucrar la pared pélvica lateral, ni el tercio inferior de la vagina

- IIA Tumor que involucra la vagina, sin afección parametrial
- IIB Tumor con o sin afección de la vagina, pero con afección parametrial

Etapa III Tumor que presenta extensión a la pared pélvica lateral, o al tercio inferior de la vagina. Todos los casos de hidronefrosis o exclusión renal, a menos que sean causados por otra enfermedad.

- IIIA Afección del tercio inferior de la vagina, sin extensión a la pared pélvica
- IIIB Extensión a la pared pélvica lateral, o hidronefrosis o exclusión renal.

Etapa IV Tumor que se extiende más allá de la pelvis verdadera o que involucra la mucosa de la vejiga o el recto

- IVA Extensión a la vejiga o el recto
- IVB Diseminación a órganos distantes

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

TRATAMIENTO

De manera general las etapas tempranas son susceptibles de tratamiento quirúrgico y las etapas avanzadas son tratadas con radioterapia y quimioterapia concomitante.

La etapa clínica IA1 puede tratarse mediante una histerectomía extrafascial, que es el tratamiento estándar, o si la paciente desea conservar la fertilidad puede optarse por la realización de un cono biopsia con márgenes libres de tumor y una vigilancia estrecha.

Las etapas clínicas IA2 y IB1 se tratan mediante la realización de una histerectomía radical con linfadenectomía pélvica (Fig.55-9) o en su defecto si la paciente no es susceptible de tratamiento quirúrgico, la opción es radioterapia a la pelvis mediante ciclo pélvico completo que incluye dos técnicas, la teleterapia y la braquiterapia o terapia intracavitaria

A partir de la etapa clínica IB2 en adelante todas la pacientes son tratadas con radioterapia con ciclo pélvico completo más quimioterapia concomitante. Esta última consiste en la administración de dosis semanales durante la fase de teleterapia (5 semanas) con la finalidad de radiosensibilizar al tumor, sin embargo no todas las pacientes son susceptibles de recibir quimioterapia, ya que se utiliza platino como agente radiosensibilizador el cual es nefrotóxico, por lo tanto, si la paciente no es susceptible de recibir quimioterapia solo recibirá radioterapia.[3,11,12]

TAMIZAJE

La recomendación de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana establece que deberá realizarse citología cervical de manera anual a toda paciente una vez que haya iniciado la vida sexual, en especial a las pacientes entre los 25 y los 64 años de

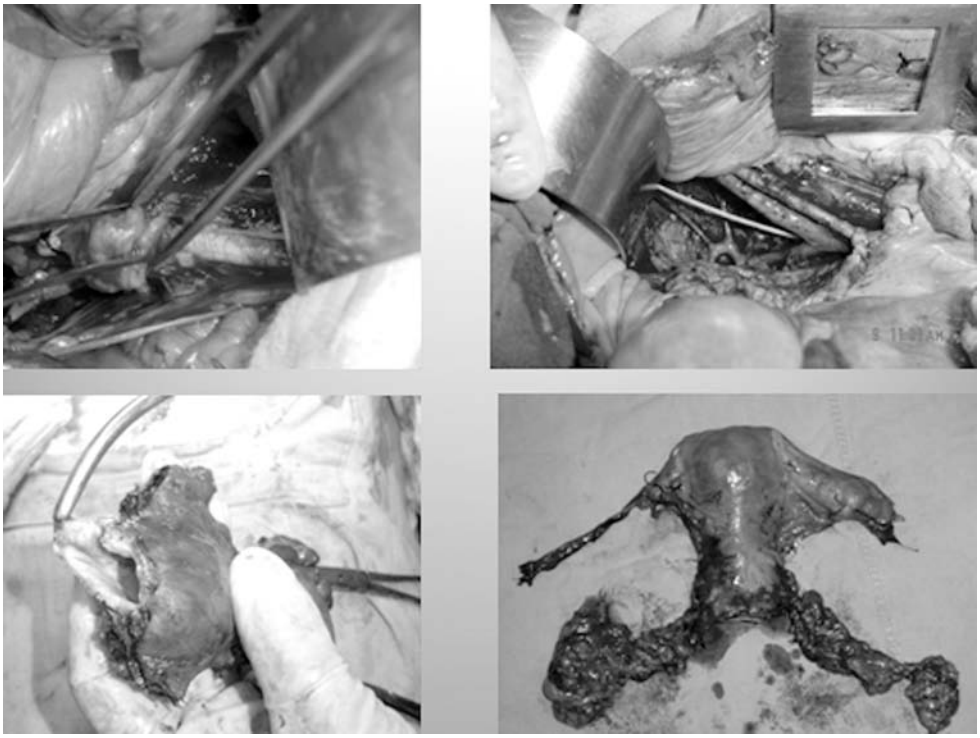


Figura 55-9. Histerectomía Radical con linfadenectomía pélvica.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

edad, y con factores de riesgo asociados, así como a toda paciente que lo solicite. La citología se deberá reportar de acuerdo a sistema de Bethesda que engloba a la infección por virus del papiloma humano y al NIC I en lesiones intraepiteliales de bajo grado (LIEBG) y al NIC II y NIC III en lesiones intraepiteliales de alto grado (LEIAG). Las pacientes con este tipo de lesiones deberán referirse a un centro colposcópico para su evaluación y toma de biopsia en caso de ser necesario. Las mujeres con dos citologías anuales negativas se realizará la detección cada 3 años. Las mujeres con muestra citológica inadecuada para el diagnóstico, deberán ser localizadas en un lapso no mayor a 4 semanas, para repetir la prueba.[13]

BIBLIOGRAFÍA

1. Robbins SL, Cotran RS, Kumar V. Bases patológicas de la enfermedad; McGraw-Hill Interamericana, 2005; 1075-6.
2. Torres Lobatón A, et al, Cáncer Cervicouterino, Cáncer Ginecológico, México:McGraw Hill; 2004, p131-168.
3. Berek JS, Hacker NF, et al. Practical Gynecoloic Oncology. Lipponcott Williams & Wilkins; 2005, p265-395.
4. Dirección general de estadística – Secretaría de Salud (DGE-Ssa). Registro Histopatológico de Neoplasias 2001. México: DGE-Ssa, 2001.
5. Rocha ZL, Garcia CA, Lira CA, et al. Molecular evaluation of the prevalence of oncogenic human papiloma virus genotypesin cervical acetowhite lesions. Intervirology 2002; 45: 111-14.
6. Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, et al. Cervical Cancer, Cancer Management: A multidiscipilnary approach, PPR Inc. publishers, 2002: 387-414.
7. Higuera IA, Gámez GJ, Avila MI, et al. Panorama del cáncer cervicouterino: Manual para la operación del sistema de información. México D.F.: Secretaria de Salud, 2000, 13-15.
8. Palacio-Mejia L, Rangel-Gómez G, et al. Cáncer Cervical, una enfermedad de la pobreza: diferencias en la mortalidad por áreas urbanas y rurales en México, Salud Pública de México 2003;45(Suppl 3):s314-s325.
9. Arrossi S, Sankaranarayanan R, el al. Incidencia y mortalidad del cáncer cervical en Latinoamérica, Salud Pública de México 2003; 45 (suppl 3): s206-s314.
10. Frias MM, Mohar BA, Súchil BL, et al. Factores de riesgo asociados a cáncer cervicouterino: un estudio de casos y controles. Cancerología 1999; 45: 209-16,
11. Disaia PJ, Creasman WT, et al. Cáncer cervical Invasor, Oncología Ginecológica Clínica, 6ta ed. Elsevier science; 2002, p54-111.
12. National Comprhensive Cancer Network (NCCN), Clinical practice guidelines in oncology, Cervical Cancer, 2008. Disponible en: http//:www.nccn.org.
13. Norma Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-2006, para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer cérvico uterino.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

56 CÁNCER DE ENDOMETRIO

Emilio José Olaya Guzmán

DEFINICIÓN

Se refiere a la neoplasia que se origina en la capa interna del útero (endometrio), por tratarse de tejido glandular, la estirpe histológica es adenocarcinoma (Fig. 56-1).

EPIDEMIOLOGÍA

En los Estados Unidos es la neoplasia ginecológica más común con 40,100 casos y 7,470 defunciones, representando el 6% de todos los cánceres en la mujer.[1] En México, el Registro Histopatológico de Neoplasias de 2001 hubo 1,731 casos con una tasa de 3.4/100,000 mujeres. El riesgo de una mujer de padecer la enfermedad durante toda su vida es de 1:38. La incidencia aumenta constantemente alcanzando su pico a los 70 años.

ETIOLOGÍA

El cáncer de endometrio se ha asociado con numerosos factores de riesgo que incluyen hiperplasia endometrial, exposición exógena a estrógenos, obesidad, hipertensión, diabetes mellitus, menarca temprana, nuliparidad, menopausia tardía, anovulación crónica, y radiación a la pelvis. En contraste, el tabaquismo y los anticonceptivos orales se asocian a un riesgo menor de presentar cáncer de endometrio.

Hay dos tipos de cáncer de endometrio, los cuales tienen diferentes epidemiología, presentación y comportamiento.[2] (Tabla 56-1)

Tabla 56-1. Tipos de cáncer de endometrio.

Tipo I (75%-85%)	Tipo II (15%-25%)
Peri o posmenopausia.	Más edad.
Asociado a estrógenos, obesidad, diabetes mellitus, menstruaciones anovulatorias, infertilidad, e hiperplasia endometrial.	No se han identificado factores de riesgo. Duración corta de síntomas.
Bien diferenciados. Invasión más superficial.	Poco diferenciados. Asociados a invasión miometrial profunda.
Histología favorable, subtipos: Endometrioide, mucinoso, y secretor.	Histología desfavorable, subtipos: Seroso, de células claras, y carcinoma indiferenciado, y el adenoescamoso.
Receptores hormonales (+)	Receptores hormonales (-)
Buen pronóstico.	Mal pronóstico.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

PATOLOGÍA

Al igual que en otros tumores, se considera que se puede evolucionar de una hiperplasia (antes hiperplasia simple e hiperplasia compleja) con un riesgo para cáncer menor al 2%, a una neoplasia intraepitelial de endometrio de bajo y alto grado (antes hiperplasia con atipias) con un riesgo del 23% al 30% de presentar cáncer de endometrio en los próximos 5 años.

Hay diferentes tipos celulares, el más común es el adenocarcinoma endometrioide que está compuesto de elementos epiteliales glandulares malignos y puede mostrar diferentes grados de diferenciación escamosa, desde el adenoacantoma que tiene un componente escamoso benigno hasta el carcinoma adenoescamoso, aunque ahora se les conoce como adenocarcinoma con diferenciación escamosa y el grado se basa en el componente glandular.[3] (Tabla 56-2)

Tabla 56-2. Tipos histológicos de cáncer de endometrio.
Endometrioide (75%-80%)
Adenocacinoma ciliado.
Adenocarcinoma secretorio.
Papilar o villoglandular.
Adenocarcinoma con diferenciación escamosa.
Adenoacantoma.
Adenoescamoso.
Seroso Papilar uterino (<10%).
Mucinoso (1%).
Células claras (4%).
Células escamosas (<1%).
Mixtos (10%).
Indiferenciado.

SÍNTOMAS

Debido a que primero se presenta sangrado, generalmente se diagnostican en estadios tempranos por lo que no dan síntomas. Cuando se trata de estadios más avanzados, puede dar cualquier síntoma relacionado con los sitios de metástasis.

SIGNOS

La mayoría de las mujeres tiene uno o más episodios de sangrado uterino anormal. La gran mayoría son mayores de 50 años, por lo que sería un sangrado posmenopáusico, y no importa si es solo un manchado o un sangrado profuso, pero en ambos casos si dura más de 7 días, se asocia a cáncer de endometrio. De todas las pacientes con sangrado posmenopáusico, el 15% tiene cáncer de endometrio, si es en la 5ta década es el 9% y si es en la 7ma el número se eleva a 28%.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se debe hacer con cualquier entidad que cause sangrado uterino anormal. Tratándose del sangrado posmenopáusico, debemos recordar que en México todavía su principal causa es el cáncer cérvico uterino, por lo que habrá de descartarlo en primera instancia.

ESTUDIOS PARA EL DIAGNÓSTICO

Para detectar el cáncer de endometrio, es necesario utilizar una técnica que obtenga una muestra de tejido directamente del endometrio. Las biopsias generalmente se pueden tomar en el consultorio con cánulas que aspiran el tejido y son desechables, o usar la tradicional cánula de Novak, pero algunas mujeres tienen estenosis cervical y requieren dilatación y curetaje en quirófano. Igualmente lo requieren aquellas que persisten con sangrado posterior a la toma de la biopsia. En ocasiones, la histeroscopía puede ayudar al diagnóstico. La sugerencia es que se haga el método más económico y menos invasivo posible de todos los procedimientos disponibles.[4] Si se sospecha compromiso del cuello uterino, se deberá hacer legrado endocervical o biopsia de cérvix. Se toman biometría hemática completa y tiempos de coagulación. Si se tiene alguna enfermedad comórbida, se hacen los estudios pertinentes para evaluar esa enfermedad. Se toma el

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

antígeno CA-125 con histología papilar serosa o de células claras, ya que puede ser útil para monitorear la respuesta clínica.[5]

La prueba de Papanicolaou no resulta confiable para la detección selectiva del cáncer de endometrio, aunque cuando es positiva, se correlaciona con enfermedad de alto riesgo (tumor de alto grado e invasión profunda del miometrio) y con riesgo elevado de enfermedad ganglionar.[6,7]

El ultrasonido (Fig.56-2), tomografía computada, resonancia magnética (Fig. 56-3), y cistoscopía y sigmoidoscopía se reservan para evaluar enfermedad extrauterina.

Figura 56-1. Pieza Patología. Carcinoma de Endometrio.

Figura 56-2. Ultrasonido. Cáncer de Endometrio.

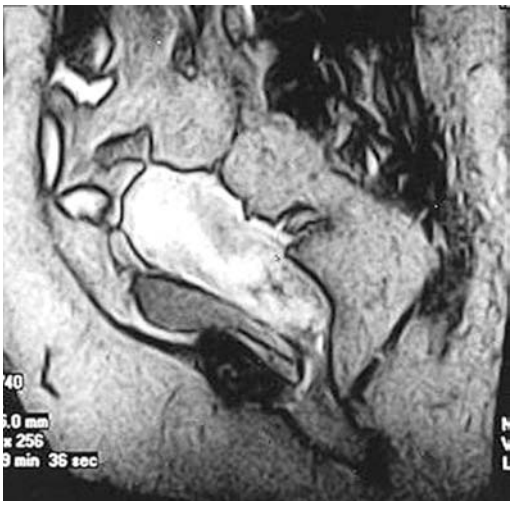


Figura 56-3. Resonancia Magnética. Cáncer de Endometrio Etapa II.

ESTADIFICACIÓN

La clasificación actual de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) y del Comité Estadounidense Conjunto sobre el Cáncer (AJCC) es quirúrgica, y usa la información obtenida de la cirugía protocolizada que incluye una citología peritoneal, biopsias peritoneales y de epiplón, histerectomía, salpingo-ooforectomía bilateral, y disección de ganglios pélvicos y paraaórticos.[8] (Tabla 56- 3 y 56-4).

TRATAMIENTO

El abordaje inicial de tratamiento es la histerectomía extrafascial, debiéndose hacer la cirugía protocolizada para estadificar adecuadamente a las pacientes. El abordaje puede hacerse por vía abdominal, por vía vaginal, y últimamente se ha incluido la vía laparoscópica, ésta última con las ventajas de una pronta recuperación, menor dolor, y menos costos atribuibles a menor analgesia, estancia hospitalaria y recuperación, especialmente en las mujeres obesas.[9] Se debe incluir las salpinges y los ovarios debido a que están involucrados hasta en el 5% al 10% de los

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Tabla 56- 3. Definiciones

Estadio I: El cáncer está limitado al cuerpo del útero.

IA: tumor limitado al endometrio.

IB: invasión a menos del 50% del miometrio.

IC: invasión a más de 50% del miometrio.

Estadio II: El cáncer afecta el cuerpo y el cuello uterino, pero no se ha extendido fuera del útero.

IIA: complicación glandular endocervical solamente.

IIB: invasión del estroma cervical.

Estadio III: El cáncer se extiende fuera del útero pero está limitado a la pelvis verdadera.

IIIA: el tumor invade la serosa o anexos o hay citología peritoneal positiva.

IIIB: hay metástasis vaginales.

IIIC: metástasis a los ganglios linfáticos pélvicos o paraaórticos.

Estadio IV: Implica la mucosa vesical o intestinal o ha hecho metástasis a sitios distantes.

IVA: invasión tumoral de la mucosa vesical o intestinal.

IVB: metástasis a distancia, incluso ganglios linfáticos intraabdominales o inguinales.

Además se agrupa respecto al grado de diferenciación del adenocarcinoma.

G1: no más de 5% tienen características de crecimiento sólido no escamoso o no morular.

G2: de 6% a 50% tiene características de crecimiento sólido no escamoso o no morular.

G3: más de 50% tiene características de crecimiento sólido no escamoso o no morular.

Tabla 56-4. Clasificación de la FIGO para el cáncer de endometrio.

Estadio IA G123: tumor limitado al endometrio.

Estadio IB G123: invasión menor de 50% del miometrio.

Estadio IC G123: invasión mayor de 50% del miometrio.

Estadio IIA G123: complicación glandular endocervical solamente.

Estadio IIB G123: invasión del estroma cervical.

Estadio IIIA G123: el tumor invade la serosa o anexos o hay citología peritoneal positiva.

Estadio IIIB G123: metástasis vaginales.

Estadio IIIC G123: metástasis a ganglios linfáticos pélvicos o paraaórticos.

Estadio IVA G123: invasión tumoral de la mucosa vesical o intestinal o de ambos.

Estadio IVB: metástasis a distancia incluso a ganglios linfáticos intraabdominales o inguinales o a ambos.

Reglas relacionadas a la estadificación

Algunas pacientes no se podrán clasificar quirúrgicamente y se tratarán con radioterapia, en tal caso, se deberá aplicar la clasificación de la FIGO de 1971, pero se debe aclarar que se hizo por medio de ese sistema.

Idealmente se deben medir lo ancho del miometrio, junto con lo ancho de la invasión del tumor.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

casos. Solamente en mujeres jóvenes, con tumores bien diferenciados y en estadio aparentemente temprano se puede considerar conservar los ovarios.

Hay controversia si al terminar la histerectomía se debe realizar muestreo o disección de los ganglios pélvicos y paraaórticos. Hay quien refiere que el muestreo es suficiente y que no se debe agregar morbilidad, pero aparentemente el hacer una disección formal no aumenta la morbilidad. Por otro lado, el 98% de las pacientes que tiene ganglios paraaórticos positivos, tienen ganglios pélvicos positivos, invasión intraabdominal o invasión al tercio externo del miometrio,[10,11] de tal manera que solo a esas pacientes se les debería realizar la disección paraaórtica.

Donde no hay controversia es que este tipo de tratamiento lo debe realizar un cirujano que tenga entrenamiento formal en este tipo de cirugía y que sepa las implicaciones de los hallazgos patológicos en el manejo subsecuente.[12]

En pacientes médicamente inoperables, la radioterapia exclusivamente ha demostrado ser un tratamiento bien tolerado y efectivo.[13]

Las pacientes con involucro del cérvix pueden beneficiarse de una histerectomía radical además de la disección ganglionar pélvica y paraaórtica.

No hay consenso respecto a las pacientes que deban recibir tratamiento postquirúrgico con radioterapia, pero de acuerdo a los factores pronóstico para recurrencia, se considera que se beneficiarían todas excepto aquellas de bajo riesgo, es decir, en estadios clínicos IAG1, IAG2, y IIBG1.[10]

Las recurrencias se tratan con radioterapia en aquellas mujeres que no la recibieron previamente. Para cáncer avanzado, se pueden usar progestinas 200 mg de acetato de medroxiprogesterona al día, acetato de megestrol, o paradójicamente, tamoxifeno.

COMPLICACIONES

En mujeres premenopáusicas las complicaciones son inherentes a la pérdida de la fertilidad y a los síntomas propios del climaterio. Si recibieron radioterapia, las complicaciones son derivadas de la misma en la pelvis y el abdomen.

PRONÓSTICO

Los factores pronóstico clásicos para recurrencia son el grado de diferenciación histológico y la profundidad de invasión al miometrio, y otros dos factores pronóstico con significancia estadística son la ausencia de receptores de progesterona y ocho mitosis o más en 10 campos.[14] En los estudios del GOG10,[15] las pacientes de bajo riesgo fueron aquellas en estadio I sin invasión al espacio vascular, aún así tienen una tasa de recurrencia del 7.7%. En las pacientes de alto riesgo, el factor que tiene mayor tasa de recurrencia es la metástasis a ganglios paraaórticos (40%), para las demás, la tasa es del 25%. Cuando se combinan dos factores de riesgo se eleva a 43% y a 63% si son tres los factores de riesgo.

La supervivencia a 5 años para todos los estadios es del 73% siendo desde el 96% para estadios IAG1 hasta el 18% en estadios IVG3.

SCREENING/PREVENCIÓN

Al llegar a la menopausia, se les debe informar a todas las mujeres acerca de los riesgos y síntomas del cáncer de endometrio y de que le informen a su médico si presentaran cualquier sangrado o manchado inesperado. Sin embargo, no hay ninguna evidencia que apoye el tamizaje de mujeres asintomáticas, y en cambio si hay en contra del tamizaje.

Las recomendaciones basadas en paneles de expertos se basaron principalmente en los factores de riesgo por separado y en el supuesto beneficio de detectarlo tempranamente en mujeres asintomáticas, y en poblaciones bien definidas. El consenso solamente identificó al cáncer colorrectal no polipoide hereditario (HNPCC por sus siglas en inglés) como el único con la asociación suficiente para justificar el tamizaje de rutina. A las mujeres con HNPCC o con riesgo de él se les debe ofrecer el tamizaje anual a partir de los 35

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

años de edad. Debido a que esto solo se basa en la opinión de los expertos en ausencia de estudios científicos, la decisión informada se debe hacer incluyendo los beneficios, riesgos, y limitaciones de las pruebas. Es importante hacer notar que el tamizaje está dirigido a mujeres asintomáticas. Cualquier mujer que experimente sangrado o manchado se debe someter a una biopsia de endometrio y/u otra prueba diagnóstica.[16]

BIBLIOGRAFÍA

1. American Cancer Society.: Cancer Facts and Figures 2008. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2008
2. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. Gynecol Oncol 1995;59:20-24.
3. Zaino RJ, Kurman R, Herbold D, et al. The significance of squamous differentiation in endometrial carcinoma. Data from a Gynecologic Oncology Group study. Cancer 1991;68:2293-302.
4. Penney G, Vale L, Souteri V, Templeton A. Endometrial assessment procedures: an audit of current practice in Scotland. Human Reproduction 1997;12: 2041-45.
5. Duk JM, Aalders JG, Fleuren GJ et al. CA 125: A useful marker in endometrial cancer. Am J Obstet Gynecol 1986; 155:1097-102.
6. DuBeshter B, Warshal DP, Angel C et al. Endometrial carcinoma: the relevance of cervical cytology. Obstet Gynecol 1991;77:458-62.
7. Larson DM, Johnson KK, Reyes CN, et al. Prognostic significance of malignant cervical cytology in patients with endometrial cancer. Obstet Gynecol 1994;84:399-403.
8. Corpus uteri. In: American Joint Committee on Cancer.: AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed New York, NY: Springer,2002,pp267-73.
9. Olaya Guzmán EJ, Elizarrarás Cendejas JL, Aranda Flores CE, Mota González M. Histerectomía total laparoscópica como tratamiento y estadificación de cáncer endometrial temprano en el Instituto Nacional de Perinatología (INPerIER): Experiencia Institucional. Gamo 2008;7:3-7.
10. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: A Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 1991;40:55-65.
11. Lanciano RM, Corn BW, Schultz DJ, et al. The justification for surgical staging system in endometrial carcinoma. Radiother Oncol 1993;28:189-96.
12. Ball HG, Elkadry EA. Endometrial cancer: current concepts and management. Surg Oncol Clin of North Am 1998;2:271-84.
13. Fishman DA, Roberts KB, Chambers JT, et al. Radiation therapy as exclusive treatment for medically inoperable patients with stage I and II endometrioid carcinoma of the endometrium. Gynecol Oncol 1996;61:189-196.
14. Tornos C, Silva EG, el-Naggar A, et al. Aggressive stage I grade 1 endometrial carcinoma. Cancer 1992;70:790-8.
15. Zaino RM, Kurman RJ, Diana KL, et al. Pathologic models to predict outcome for women with endometrial adenocarcinoma: The importance of the distinction between surgical stage and clinical stage. A Gynecologic Oncology Group study. Cancer 1996;77:1115-21.
16. Smith RA, von Eschenbach AC, Wender R, et al. American cancer Society Guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial cancers. CA Cancer J Clin 2001:51:38-75

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

57 CÁNCER DE OVARIO

Carlos Alberto Lara Gutiérrez / Gabriela Elaine Gutiérrez Uvalle

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de ovario es una patología que aunque constituye solo el 5 % de las neoplasias femeninas, es de gran importancia ya que no presenta síntomas bien definidos, aproximadamente dos terceras partes de las pacientes se presentan con enfermedad avanzada, lo que produce una alta mortalidad a pesar de los tratamientos establecidos.[1,2]

En Estados Unidos se diagnostican alrededor de 25,600 casos nuevos por año y se reportan 14,500 casos de muerte por esta neoplasia. Ocupa el 5to lugar en frecuencia de las neoplasias en la mujer, sin embargo constituye el 23% de todas las neoplasias ginecológicas. En México, de acuerdo al Registro Histopatológico de Neoplasias del año 2000, el cáncer de ovario ocupó el segundo lugar entre las neoplasias malignas del tracto genital femenino.[1,2,3,8]

Las neoplasias ováricas pueden derivarse de distintos sitios dentro del ovario. El sitio más frecuente es el epitelio celómico, a las neoplasias derivadas de este sitio se les conoce como neoplasias epiteliales, y constituyen el 90% de todos los tumores malignos del ovario. El 10% restante se deriva, en orden de frecuencia, de las células germinales, de estroma gonadal, del tejido mesenquimatoso inespecífico y neoplasias metastásicas al ovario.[1,2,6]

Las neoplasias malignas del ovario se pueden presentar a cualquier edad, sin embargo existe una distribución por edades en cuanto al tipo histológico. En mujeres menores de 20 años, el 60% de las neoplasias son de origen germinal, mientras que en las mujeres postmenopáusicas predominan las neoplasias de origen epitelial, y su frecuencia aumenta conforme aumenta la edad.[1,5]

Debido a que las neoplasias epiteliales son las más frecuentes, el resto del capítulo se enfocará a dichas neoplasias.

Desde el punto de vista geográfico existen variaciones en cuanto a la frecuencia del cáncer de ovario. Se encuentra una mayor frecuencia en países industrializados y una menor frecuencia en países menos desarrollados, sin embargo Japón constituye una excepción, ya que en este país la incidencia es muy baja. Por tal motivo también se ha postulado que la incidencia del cáncer de ovario varía de acuerdo a la raza. Así se ha observado que las mujeres caucásicas tienen una mayor incidencia de esta neoplasia en comparación con las mujeres afroamericanas y asiáticas. [2,4]

FACTORES DE RIESGO

La causa del cáncer de ovario no se conoce, sin embargo existen diversos factores de riesgo que se comentarán a continuación.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Factores Genéticos

Solo del 5 al 10% de estas neoplasias se ha relacionado con algún defecto genético, es decir, la mayoría de estas neoplasias son de tipo esporádico. Se han descrito tres síndromes de predisposición genética:

1. Cáncer de ovario familiar, en el que dos o más familiares de primero o segundo grado presentaron cáncer de ovario.

2. Cáncer de mama-ovario, en el que existen varios casos de cáncer de mama u ovario en familiares cercanos de primer o segundo grado. Estos dos relacionados con mutaciones en los genes BRCA 1 y BRCA 2 que se localizan respectivamente en los cromosomas 17 y 13.

3. Síndrome de Lynch II que predispone al adenocarcinoma de varios sitios como colon, endometrio, tubo digestivo, mama y ovario.[1,4,5,8,9]

Factores dietéticos

Los países con mayor consumo de grasa de origen animal tienen mayores índices de cáncer de ovario por lo que se cree que es un factor de riesgo

Factores ambientales

Se ha reportado la asociación entre el uso de talco y el cáncer de ovario sin embargo no se ha demostrado una relación clara. De igual manera, no existe una asociación clara entre la exposición a radiación ionizante o exposición a virus con el cáncer de ovario.

Factores ginecológicos

Todos estos factores están relacionados con la teoría de que el epitelio ovárico es sometido a un proceso de trauma y reparación continua con cada ovulación, y que este proceso puede condicionar una mayor probabilidad de mutación espontánea. Por lo que una supresión de la ovulación puede condicionar un factor de protección importante. De tal manera que la nuliparidad, la baja paridad (menos de 2 hijos), la edad avanzada al momento del nacimiento del primer hijo o el uso de inductores de la ovulación constituyen un factor de riesgo, pero el uso de anticonceptivos orales (relacionado al tiempo de uso) constituye un factor protector.[1,4,5,8,10]

PATOLOGÍA

Entre el 85 y el 90% de los tumores malignos del ovario corresponden a neoplasias derivadas del epitelio que recubre al ovario (Fig. 57-1). Todas estas neoplasias están compuestas por alguna variedad de adenocarcinoma, dentro de las que se encuentran el carcinoma seroso, que es el más frecuente de todos con un 42%, el carcinoma mucinoso (12%), el carcinoma endometroide (15%), el carcinoma indiferenciado (17%) y el carcinoma de células claras (6%). El tipo histológico también contribuye al pronóstico, así por ejemplo la variedad mucinosa y de células claras tienen mal pronóstico. También dentro del pronóstico interviene el grado histológico, que es descrito como bien diferenciado o grado 1, moderadamente diferenciado o grado 2 y mal diferenciado o grado 3. Existen además variedades de las neoplasias antes mencionadas que son clasificadas como tumores de bajo potencial maligno o “borderline”, que como su nombre lo dice tienen un comportamiento menos agresivo.[1,2,4,5,6]

Fig. 57-1. Cáncer Ovario.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

CUADRO CLÍNICO

Los síntomas por lo general son muy poco específicos o inexistentes principalmente en etapas iniciales, sin embargo a medida que la neoplasia aumenta de tamaño produce compresión progresiva de las estructuras pélvicas, dando lugar a síntomas como dispepsia, aumento de la frecuencia urinaria y presión pélvica. Cuando el tumor ovario alcanza un diámetro entre 12 y 15 cm comienza a salir de la pelvis y pude ocasionar aumento del tamaño del abdomen. Durante la exploración ginecológica se pueden identificar masas pélvicas de menor tamaño que si son sólidas, irregulares y se encuentran fijas a la pelvis, deben ser consideradas altamente sospechosas.

Esta neoplasia se disemina principalmente por vía transcelómica y ganglionar por lo que en neoplasias avanzadas podremos encontrar, ascitis, infiltración a los tabiques vaginales, derrame pleural principalmente del lado derecho, ganglios inguinales metastásicos o implantes en la cicatriz umbilical. Algunas estirpes epiteliales en especial el adenocarcinoma endometroide, pueden manifestarse como hemorragia transvaginal ya que del 12 al 30% de estas neoplasias se relacionan con alteraciones endometriales. [1,2,4,5,8,11]

Fig. 57-2. USG. Tumor Pélvico.

Fig. 57-3. TAC Pelvis. Tumor ovario.

DIAGNÓSTICO

Debido a que los síntomas iniciales son poco específicos la mayoría de las pacientes con cáncer de ovario (70%) son diagnosticadas en etapas avanzadas, por lo que el clínico debe de tener un alto índice de sospecha para poder realizar un diagnóstico oportuno, principalmente en pacientes entre 40 y 70 años de edad con síntomas gastrointestinales vagos y persistentes, que deberá ser complementado con una adecuada historia clínica y examen físico, en búsqueda de masas abdominales o pélvicas, ascitis o crecimientos ganglionares.

La realización de un ultrasonido pélvico confirmará la presencia de un tumor pélvico. Las características ultrasonográficas de malignidad en un tumor anexial son bordes irregulares, la presencia de múltiples patrones ecogénicos y de septos densos múltiples e irregulares. (Fig. 57-2).

La Tomografía axial computarizada no es de utilidad en etapas tempranas de la enfermedad, sin embargo en pacientes con tumores grandes o en etapas avanzadas es de gran ayuda para determinar la extensión de la neoplasia y la planeación del tratamiento quirúrgico. Por tal motivo este estudio no es solicitado de manera rutinaria (Fig. 57-3).

El diagnóstico definitivo de cáncer de ovario requiere la realización de una laparotomía exploradora que además servirá para realizar la estadificación del paciente. Dentro de los estudios preoperatorios que deberán solicitarse biometría hemática, química sanguínea, tiempos de coagu-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

lación, una teleradiografía de tórax, y marcadores tumorales. El más útil de todos es el CA 125 que se eleva hasta en un 80% de las pacientes con cáncer epitelial de ovario, excepto en los tumores de tipo mucinoso. Su medición es de ayuda al diagnóstico y al seguimiento de la enfermedad ya que puede evaluar la respuesta al tratamiento y la persistencia o recurrencia de la misma. Una elevación por arriba de 65 U/ml en mujeres postmenopáusicas es predictiva de malignidad hasta en un 75% de los casos, sin embargo este marcador también puede encontrarse elevado en trastornos de naturaleza benigna, principalmente en aquellos casos en donde se encuentre afectado el peritoneo como la enfermedad pélvica inflamatoria, endometriosis, peritonitis, apendicitis, pancreatitis, diverticulitis, cirrosis, períodos postquirúrgicos abdominales, Lupus eritematoso sistémico, etc. Otros marcadores que deben solicitarse son CA 19-9 y antígeno carcinoembrionario (ACE), que se elevan en tumores mucinosos, y alfafetoproteina (AFP), deshidrogenasa láctica (DHL) y gonadotropina coriónica humana (hGC) que se elevan en tumor germinales.

Otros procedimientos de utilidad diagnóstica son la citología de líquido de ascitis, de líquido de derrame pleural y de adenopatías sospechosas, que se emplean para establecer la presencia de células malignas y hacer diagnóstico diferencial. [1,4,5,8,11]

ESTADIFICACIÓN

La estadificación de esta patología es quirúrgica y la clasificación que se utiliza normalmente es la de la FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) y se describe a continuación. [1,2]

Etapa I Tumor limitado a uno o ambos ovarios.

- 1A Tumor limitado a un ovario con cápsula íntegra.
- 1B Tumor limitado a ambos ovarios.
- 1C Estadio 1A o 1B con lavado peritoneal positivo o ascitis positiva o ruptura capsular o tumor en la superficie de uno o ambos ovarios.

Etapa II Tumor en uno o ambos ovarios con extensión a la pelvis.

- IIA Extensión o metástasis a útero o anexos.
- IIB Extensión o metástasis a otros órganos pélvicos.
- IIC Estadio IIA o IIB con lavado peritoneal positivo o ascitis positiva.

Etapa III Tumor que involucra uno o ambos ovarios, con implantes peritoneales fuera de la pelvis o ganglios retroperitoneales o inguinales.

- IIIA Tumor macroscópicamente limitado a la pelvis verdadera con ganglios negativos, pero siembra microscópica en la superficie peritoneal fuera de la pelvis corroborada histológicamente.
- IIIB Implantes peritoneales fuera de la pelvis que no son mayores de 2 cm y ganglios.
- IIIC Implantes peritoneales fuera de la pelvis mayores de 2 cm o ganglios positivos (Retroperitoneales o ingunales).

Etapa IV Pacientes con derrame pleural positivo, o metástasis hepáticas intraparenquimatosas.

TRATAMIENTO

La laparotomía exploradora es indispensable para establecer el diagnóstico y la etapa clínica, pero también es considerada como el pilar del tratamiento (Fig. 57-4).El procedimiento de estadificación requiere un cuidadoso procedimiento quirúrgico que es a la vez terapéutico. Este procedimiento es conocido como rutina de ovario e implica (Fig. 57-5).

- Incisión en línea media
- Lavado peritoneal o muestreo de líquido de ascitis
- Exploración sistemática de toda la cavidad abdominal y pélvica, incluyendo la cadena ganglionar retroperitoneal
- Histerectomía con salpingooforectomía bilateral
- Biopsia de toda lesión sospechosa
- Omentectomía infracólica

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

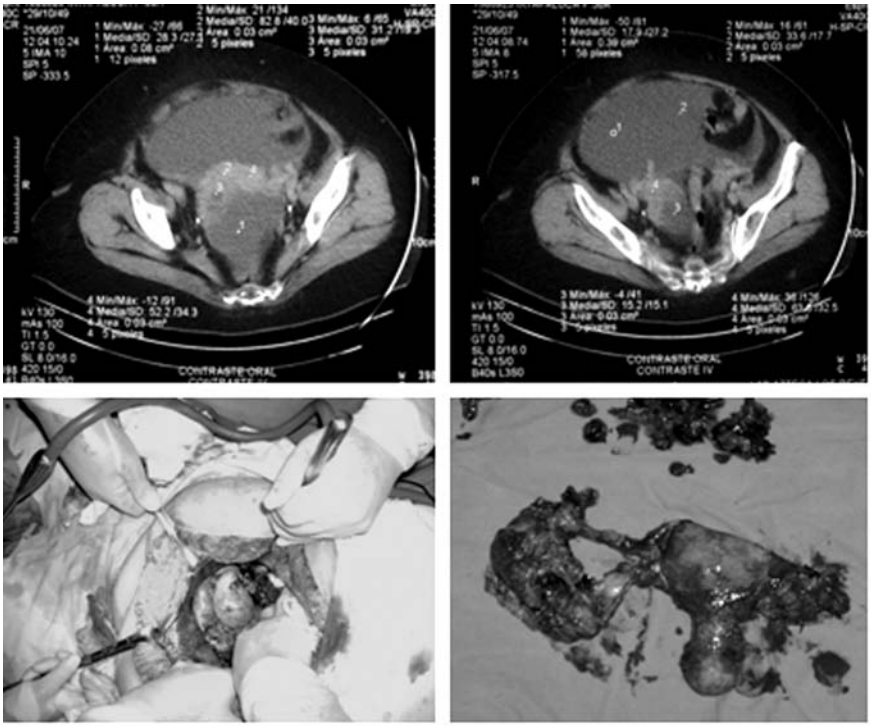


Fig. 57-4. Laparotomía Exploradora por tumor pélvico. Cáncer Ovario Etapa III.

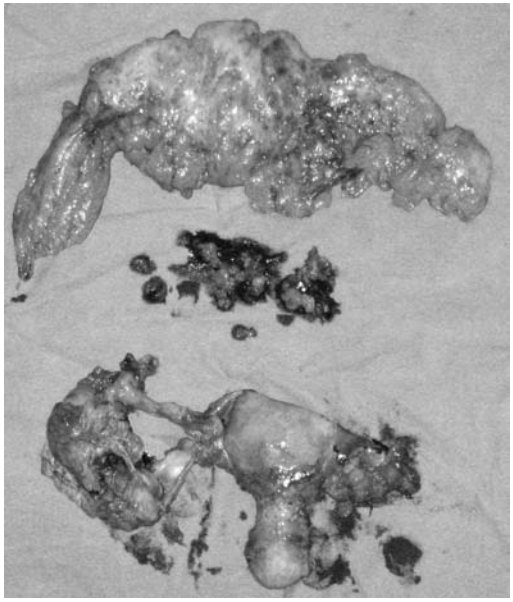


Fig. 57-5. Rutina de Ovario.

- Biopsia de ganglios retroperitoneales paraaórticos o pélvicos
- Biopsia de peritoneo parietal en correderas paritocólicas y cúpulas diafragmáticas

Esta rutina es además complementada con los procedimientos quirúrgicos que sean necesarios para lograr la resección completa del tumor, ya que la cantidad de tumor residual tiene valor pronóstico. Se considera una cirugía de citorreducción óptima cuando el tumor residual es menor de 2 cm y una cirugía de citorreducción subóptima cuando el volumen residual es mayor a 2 cm. La sobrevida de las pacientes es mayor mientras menor sea la cantidad de tumor residual, por este motivo la primera cirugía en estas pacientes es de vital importancia y debe ser realizada por un experto en esta área.

En ocasiones, las pacientes con etapas clínicas avanzadas no pueden ser sometidas de pri-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

mera instancia a un procedimiento quirúrgico, ya sea por su mal estado general o por una cantidad importante de actividad tumoral que de antemano pronostica que la cirugía de detumorización va a ser subóptima. Estas pacientes son tratadas inicialmente con 3 ciclos de quimioterapia y posteriormente una cirugía de detumorización que es llamada cirugía de intervalo para posteriormente completar el tratamiento con 3 ciclos más de quimioterapia.

La mayoría de las pacientes con cáncer epitelial de ovario requerirán de quimioterapia postoperatoria o adyuvante. La excepción la constituyen aquellas pacientes con una etapa clínica IA o IB con tumores de bajo grado. EL tratamiento con quimioterapia consiste en la utilización de 4 a 6 ciclos de paclitaxel en combinación con platino o carboplatino, posterior a lo cual deberán mantenerse en vigilancia con revisiones periódicas que incluirán la exploración física y el marcador tumoral CA 125.

La radioterapia no es una modalidad de tratamiento que se utilice de manera rutinaria en el cáncer de ovario y se encuentra restringida solo a aquellas pacientes que presentan un residuo tumoral menor de 2 cm y que por algún motivo no pueden recibir quimioterapia.

La enfermedad recurrente es aquella que se presenta después de 6 meses haber finalizado el tratamiento con remisión completa de la enfermedad. En estos casos debe de valorarse inicialmente la posibilidad de una cirugía de detumorización que es llamada cirugía de citorreducción secundaria posterior a lo cual deberá ser complementada con una segunda línea de quimiterapia.[1,2,7,8,11]

BIBLIOGRAFÍA

1. Berek JS, Hacker NF, et al. Practical Gynecoloic Oncology, Lipponcott Williams & Wilkins; 2005,p 443-541.
2. Disaia PJ, Creasman WT, et al. Oncología Ginecológica Clínica. 6ta ed. Elsevier science; 2002,p 289-350.
3. Dirección general de estadística – Secretaría de Salud (DGE-Ssa). Registro Histopatológico de Neoplasias 2001. México: DGE-Ssa, 2001.
4. Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, et al. Ovarian Cancer, Cancer Management: A multidiscipilnary approach. PPR Inc. Publishers; 2002,p 439-459.
5. Torres Lobatón A, et al. Neoplasias epiteliales malignas del ovario. En: Torres Lobaton ed. Cáncer Ginecológico. McGraw Hill; 2004,p 204-220.
6. Robbins SL, Cotran RS, Kumar V. Bases patológicas de la enfermedad. McGraw-Hill Interamericana; 2005,p 1075-1076.
7. National Comprhensive Cancer Network (NCCN), Clinical practice guidelines in oncology, Cervical Cancer, 2006.
8. Chobanian N, et al. Ovarian Cancer, Surg Clin North Am 2008; 88:285-99.
9. Pavelka JC, Li AJ, Karlan BY, et al. Hereditary ovarian cancer: assessing risk and prevention strategies. Obstet Gynecol Clin North Am 2007;34:651-665.
10. Vo C, Camey ME, et al. Ovarian cancer hormonal and environmental risk effect. Obstet Gynecol Clin North Am 2007;34:687-700.
11. Bhoola S, Hoskins WJ, et al. Diagnosis and management of epithelial ovarian cancer. Obstet Gynecol 2006;107:1399-1410.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

58 CÁNCER DE VAGINA

Emilio José Olaya Guzmán

DEFINICIÓN

El cáncer primario de vagina se define arbitrariamente como la lesión maligna confinada a la vagina sin que haya involucro del cérvix o de la vulva.[1] Debido a esta definición, la gran mayoría de las neoplasias de vagina son metastásicas del cérvix o de la vulva. Además, en caso de haber tenido un cáncer cervicouterino, deberán haber pasado entre 5 y 10 años de periodo libre de enfermedad.[2]

EPIDEMIOLOGÍA

Se calcula que en los Estados Unidos habrá 2,210 casos nuevos y 760 muertes por cáncer de vagina en el 2008. En México según el registro histopatológico de neoplasias malignas de 2001 hubo 499 casos con una tasa de 1/100,000 mujeres. La relación que hay entre cáncer cervicouterino y cáncer de vagina es 1:38.

Es de suma importancia la distinción histológica entre el carcinoma de células escamosas y el adenocarcinoma debido a que ambas representan distintas enfermedades, cada una con diferente patogénesis e historia natural. El primero constituye el 85% de los casos, con un promedio de edad de 60 años y el segundo a los 19 años.

ETIOLOGÍA

El carcinoma escamoso tiene como posible precursor a la neoplasia intraepitelial de vagina (NIVA) y a los carcinomas microinvasor y de invasión superficial que tienen un pico de presentación a los 51 años, es decir, 10 años más jóvenes. Ambas observaciones sugieren un cambio epitelial continuo, de benigno a maligno, de una manera similar a lo descrito en el cáncer de cérvix. Por otro lado, hasta un 30% tienen historia de cáncer cervicouterino in situ o invasor tratado por lo menos 5 años antes.

El adenocarcinoma de vagina está asociado a la ingesta materna de dietiletilbestrol (DES), que se usaba en el primer trimestre del embarazo en un intento de evitar su pérdida. Sin embargo hasta el 40% no está asociado a ello, por lo que otros factores no identificados todavía.[3]

PATOLOGÍA

El carcinoma de células escamosas inicialmente se disemina superficialmente dentro de la pared vaginal y luego invade los tejidos paravaginales y los parametrios. Las metástasis a distancia se presentan generalmente en los pulmones e hígado.[4] El adenocarcinoma constituye el 15% de los casos y tiene un pico de incidencia entre los

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

17 y 21 años de edad y difiere del primero en con un incremento en las metástasis pulmonares e involucro de los ganglios pélvicos.[5] Raramente se han descrito al melanoma y al sarcoma como tumores vaginales primarios. El carcinoma adenoescamoso es un tumor epitelial mixto raro y agresivo que comprende del 1% al 2% de los casos.

SIGNOS Y SÍNTOMAS

La mayoría de las pacientes independientemente de la estirpe histológica, se presentan con flujo y sangrado vaginal primario (58%-85%). La mayoría de los sangrados anormales son en la posmenopausia (70%), pero el sangrado intramenstrual, poscoital, y menorragia también se han reportado. El dolor se presenta entre el 15% y 30% y probablemente refleje la extensión de la enfermedad más allá de la vagina. Hay dolor vesical o urgencia urinaria en el 20% debido a la proximidad de la vejiga al cuello de la vagina. Diez por ciento se queja de la presencia de una masa o prolapso vaginales, del 10% al 27% se presentan asintomáticas.

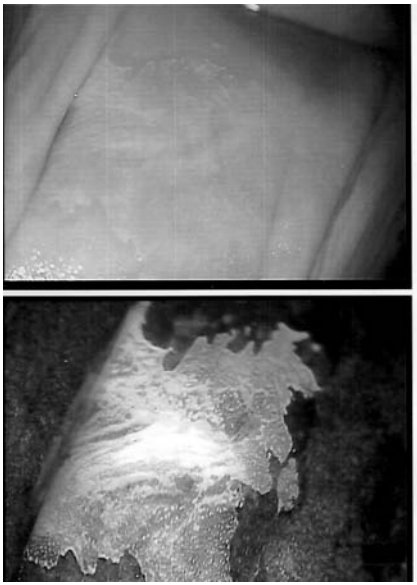


Figura 58-1. Vaginoscopia. Neoplasia Intraepitelial Vaginal.

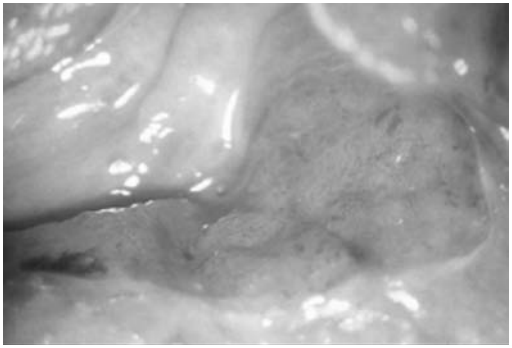


Figura 58-2. Vaginoscopia. Cáncer invasor de vagina, tercio inferior.

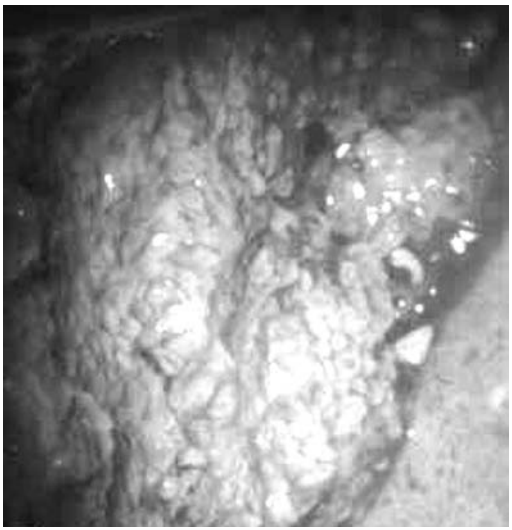


Figura 58-3. Vaginoscopia. Cáncer invasor de vagina, exofítico.

A pesar de que por lo general la NIVA no se ve sin colposcopio, se puede ver una leucoplaquia o placas ligeramente rojas. La NIVA generalmente está en el tercio superior y la pared posterior de la vagina. Hasta el 38% de las pacientes con cáncer de vagina que tienen la historia de una histerectomía, tienen el cáncer confinado a la cúpula (Fig. 58-1). Cuando es carcinoma escamoso, la mitad son ulcerativo (Fig. 58-2), 30% exofíticos (Fig. 58-3), y el resto son anulares y constrictores.

En contraste, los adenocarcinomas de células claras son polipoides, nodulares o papilares.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Cuando se trata de adenocarcinoma, hay que buscar otros adenocarcinomas que den metástasis a vagina, útero, colon y recto y, mama.

ESTUDIOS PARA EL DIAGNÓSTICO

El examen de rutina de la vagina incluye una visualización con la colocación de un espejo que se debe rotar lateralmente para observar adecuadamente las paredes anterior y posterior, y la palpación cuidadosa de todas las paredes vaginales.

Se debe tomar biopsia de todas las lesiones visibles.

Las lesiones preinvasoras se pueden diagnosticar mediante estudio colposcópico y biopsias dirigidas.

En una mujer que fue sometida a histerectomía que tiene una citología anormal, pero no hay evidencia visible de alguna lesión vaginal, se debe quitar toda la cúpula vaginal y someterla a estudio histológico ya que la lesión pudo quedar enterrada en el cierre del muñón vaginal.[6]

En ocasiones, si la vagina está muy estenótica o ha habido mucha molestia en la revisión en el consultorio, puede ser necesaria una revisión bajo anestesia.

En todos los casos se toma tele de tórax, y en casos de sospecha de estadio avanzado, se hace cistoscopía y proctoscopía.

ESTADIFICACIÓN

La clasificación que se sigue es la del Comité Estadounidense Conjunto sobre el Cáncer (AJCC), mejor conocida como TNM, y las definiciones de las categorías T corresponden a los estadios aceptados por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) y ambos sistemas se incluyen para comparación.1 (Tabla 58- 1 y 58-2)

Tabla 58-1.Definiciones TNM

Categorías TNM/Estadios FIGO

Tumor primario (T)

- TX: No se puede determinar el tumor primario
- T0: No hay evidencia del tumor primario
- Tis/0. Carcinoma in situ
- T1/I: Tumor confinado a la vagina
- T2/II: Tumor que invade los tejidos paravaginales pero no la pared pélvica*
- T3/III: Tumor que se extiende a la pared pélvica*
- T4/IVA: Tumor que invade la mucosa de la vejiga o el recto y/o se extiende más allá de la pelvis verdadera (el edema Buloso no es suficiente evidencia para clasificar un tumor como T4).

*(Nota. Se define a la pared pélvica como músculo, fascia, estructuras neurovasculares, o porciones esqueléticas de los huesos pélvicos.)

Ganglios linfáticos regionales (N)

- NX: Los ganglios regionales no se pueden determinar.
- N0: No hay metástasis a los ganglios regionales.
- N1/IVB: Metástasis a los ganglios linfáticos pélvicos o inguinales.

Metástasis a distancia (M)

- MX: No se pueden determinar metástasis a distancia.
- M=: No hay metástasis a distancia.
- M1/IVB: Metástasis a distancia.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Tabla 58- 2. Agrupación por estadios AJCC
Estadio 0
• Tis, N0, M0
Estadio I
• T1, N0, M0
Estadio II
• T2, N0, M0
Estadio III
• T1, N1, M0
• T2, N1, M0
• T3, N0, M0
Estadio IVA
• T4, cualquier N, M0
Estadio IVB
• Cualquier T, cualquier N, M1

TRATAMIENTO

Para lesiones preinvasoras, los tratamientos con láser o con 5-fluorouracilo son aceptados.

La adenosis vaginal se encuentra frecuentemente en mujeres que tuvieron una exposición in útero al DES y puede coexistir con adenocarcinoma de células claras, aunque raramente progresa a adenocarcinoma. La adenosis es reemplazada por metaplasia escamosa, que ocurre de manera natural, y requiere seguimiento pero no tratamiento.

Para el tratamiento de las lesiones invasoras se deben de considerar los siguientes factores: el estadio, el tamaño y la localización de la lesión, la presencia o ausencia del útero y, si ha recibido previamente radiaciones.

En mujeres histerectomizadas más de la mitad se encuentran limitadas al tercio superior de la vagina, mientras que en las que tienen útero, solo una tercera parte la presenta en este sitio. Los ganglios a donde drenan difieren de acuerdo a la localización, en la superior a los pélvicos y en la inferior a los inguinales.

Las alternativas de tratamiento en los estadios tempranos son la cirugía o la radioterapia, ambos altamente efectivos; mientras que la radioterapia (posiblemente con quimioterapia como radiosensibilizador) es el tratamiento primario para estadios más avanzados.[7,8] No se ha visto que la quimioterapia sea curativa para los casos avanzados, y no hay esquemas de medicamentos estándares pero, considerando la rareza de estas pacientes, deben proponerse como candidatas para ensayos clínicos en un intento de mejorar la supervivencia o el control local.[9]

COMPLICACIONES

La mayor complicación es la pérdida de la función vaginal, y la disfunción sexual provocada por el mismo tumor y por los tratamientos quirúrgicos o de radioterapia, lo que conlleva, además del mismo diagnóstico oncológico, a un problema psicológico importante incluyendo la depresión leve.

PRONÓSTICO

El pronóstico depende principalmente del estadio de la enfermedad, pero la supervivencia se reduce en pacientes mayores de 60 años, que están sintomáticas al momento del diagnóstico, que tiene lesiones en el tercio medio y el tercio inferior de la vagina, o que tienen tumores poco diferenciados.[5,10] Además, se ha visto que el tamaño del involucro de la pared vaginal tiene una correlación significativa con la supervivencia y el estadio de la enfermedad en pacientes con carcinoma escamoso.[11]

SCREENING/PREVENCIÓN

La incidencia del cáncer de vagina es tan baja, que no hay un método de tamizaje. Solamente está indicado en mujeres que tuvieron una histerectomía indicada por una lesión intraepitelial o cáncer del tracto genital inferior, o aquellas mujeres con el antecedente de exposición in útero al DES durante el primer trimestre del embarazo en quienes deben llevar un seguimiento cuidadoso

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

y un buen manejo ya que la enfermedad puede ser altamente curable.

Como prevención están la práctica de "sexo seguro" y la aplicación de la vacuna del VPH.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vagina. En: American Joint Committee on Cancer.: AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed New York, NY: Springer,2002,pp251-57.
2. Pride GL, Buchler DA. Carcinoma of the vagina ten or more years following pelvic irradiation therapy. Am J Obstet Gynecol 1977;127:513.
3. Goodman A. primary vaginal cancer. Surg Oncol Clin of North Am 1998;2:347-61.
4. Herbst AL, Robboy SJ, Scully RE, et al. Clear-cell adenocarcinoma of the vagina and cervix in girls: analysis of 170 registry cases. Am J Obstet Gynecol 1974;119:713-24.
5. Kucera H, Vavra N. Radiation management of primary carcinoma of the vagina: clinical and histopathological variables associated with survival. Gynecol Oncol 1991;40:12-6.
6. Sillman FH, Fruhcter RG, Chen Y-S, et al. Vaginal intraepithelial neoplasia: risk factors for persistence, recurrence, and invasion and its management. Am J Obstet Gynecol 1997;176:93.
7. Perez CA, Camel HM, Galakatos AE, et al. Definitive irradiation in carcinoma of the vagina: long-term evaluation of results. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988;15:1283-90.
8. Pride GL, Schultz AE, Chuprevich TW, et al. Primary invasive squamous carcinoma of the vagina. Obstet Gynecol 1979;53:218-25.
9. Stock RG, Chen AS, Seski J. a 30-year experience in the management of primary carcinoma of the vagina: analysis of prognostic factors and treatment modalities. Gynecol Oncol 1995;56:45-52.
10. Eddy GL, Marks RD Jr, Miller MC 3rd, et al. Primary invasive vaginal carcinoma. Am J Obstet Gynecol 1991;292-6.
11. Dixit S, Singhal S, Baboo HA. Squamous cell carcinoma of the vagina: a review of 70 cases. Gynecol Oncol 1993;48:80-7.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

y un buen manejo ya que la enfermedad puede ser altamente curable.

Como prevención están la práctica de "sexo seguro" y la aplicación de la vacuna del VPH.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vagina. En: American Joint Committee on Cancer.: AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed New York, NY: Springer,2002,pp251-57.
2. Pride GL, Buchler DA. Carcinoma of the vagina ten or more years following pelvic irradiation therapy. Am J Obstet Gynecol 1977;127:513.
3. Goodman A. primary vaginal cancer. Surg Oncol Clin of North Am 1998;2:347-61.
4. Herbst AL, Robboy SJ, Scully RE, et al. Clear-cell adenocarcinoma of the vagina and cervix in girls: analysis of 170 registry cases. Am J Obstet Gynecol 1974;119:713-24.
5. Kucera H, Vavra N. Radiation management of primary carcinoma of the vagina: clinical and histopathological variables associated with survival. Gynecol Oncol 1991;40:12-6.
6. Sillman FH, Fruhcter RG, Chen Y-S, et al. Vaginal intraepithelial neoplasia: risk factors for persistence, recurrence, and invasion and its management. Am J Obstet Gynecol 1997;176:93.
7. Perez CA, Camel HM, Galakatos AE, et al. Definitive irradiation in carcinoma of the vagina: long-term evaluation of results. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988;15:1283-90.
8. Pride GL, Schultz AE, Chuprevich TW, et al. Primary invasive squamous carcinoma of the vagina. Obstet Gynecol 1979;53:218-25.
9. Stock RG, Chen AS, Seski J. a 30-year experience in the management of primary carcinoma of the vagina: analysis of prognostic factors and treatment modalities. Gynecol Oncol 1995;56:45-52.
10. Eddy GL, Marks RD Jr, Miller MC 3rd, et al. Primary invasive vaginal carcinoma. Am J Obstet Gynecol 1991;292-6.
11. Dixit S, Singhal S, Baboo HA. Squamous cell carcinoma of the vagina: a review of 70 cases. Gynecol Oncol 1993;48:80-7.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

59 CARCINOMA VULVAR

Willy Tonatiuh Escalante Silva / Carlos Rubio Tapia

DEFINICIÓN

Se llama neoplasia maligna de la vulva al tumor maligno, generalmente de origen epitelial, que se presenta de forma primaria en la vulva y que es invasor cuando ha producido rotura de la membrana basal.[1,2]

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de vulva comprende del 0.5 al 1% de todos los canceres en la mujer y del 3 al 5% de las neoplasias ginecológicas,[1,2,3] para el 2004 en E.U. se calcularon 3970 nuevos casos y 850 muertes.[4]

El cáncer invasor suele aparecer en mujeres en el séptimo u octavo decenio de la vida;[5] se calcula que cerca del 15% de las mujeres afectadas por esta patología son menores de 40 años.[1]

ETIOLOGÍA

Probablemente sea multifactorial, los factores clásicos son hipertensión, diabetes y obesidad, asociados todos con el envejecimiento.[1,3]

La relación de la forma invasora con la distrofia vulvar y la neoplasia intraepitelial vulvar es controvertida. Por lo general la NIV se considera de bajo potencial maligno, sin embargo en pacientes ancianas o inmunosuprimidas con toda probabilidad avanzara hasta enfermedad invasora.[6]

Los siguientes factores de riesgo, han demostrado favorecer el desarrollo de cáncer vulvar. Edad mayor de 65 años, bajo nivel socioeconómico, baja escolaridad, tabaquismo, trabajo en lugares relacionados con el vestido, obesidad, frotis citológicos anormales (Papanicolaou) inmunosupresión, diabetes mellitus, antecedente de infección de transmisión sexual, verrugas genitales, (la asociación de tabaquismo y verrugas aumenta 35 veces el riesgo), la inflamación crónica, las distrofias vulgares, y la leucoplasia.[1,2,7]

El vinculo entre los canceres cervicouterino, vaginal y vulvar sugiere un origen común y se ha encontrado un riesgo muy incrementado en relación con múltiples compañeros sexuales. Se ha identificado DNA de virus de VPH en 20 a 60% de los canceres de vulva invasor.[5] El grupo de pacientes con reacción positiva para el virus del papiloma se caracteriza por una menor edad, consumo más intenso de tabaco y presencia de NIV.[8,9]

Se han sugerido dos tipos distintos de cáncer vulvar. Uno se presenta sobre todo en jóvenes y se relaciona a VPH y tabaquismo y se puede asociar con NIV basaloide o verrugoso. El otro tipo se observa en especial en mujeres añosas y no tiene relación con el tabaquismo ni con el VPH y la NIV concomitante es rara. Pero muestra una incidencia alta a su asociación con lesiones distróficas.[5]

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

PATOLOGÍA

Carcinoma de células escamosas: Neoplasia maligna más común en este sitio, comprende del 80 al 85% de los casos, sus subtipos histológicos son: queratinizante, no queratinizante, basaloide, verrugoso, condilomatoso y acantolítico.[1,3]

Puede ser invasor o microinvasor; y por definición para ser microinvasor deberá ser unifocal medir menos de 2 cm. de diámetro, tener una profundidad de invasión no mayor a 1 mm. y no causar afección del espacio linfovascular.[1,2,3]

La profundidad de invasión se mide desde la unión epitelio-estroma de la papila dérmica adyacente más superficial al punto más inferior de penetración.[1]

Carcinoma verrugoso: Variedad rara del tumor epidermoide representado clínicamente como un crecimiento exofítico que semeja al condiloma acuminado. Localmente destructivo y aparatoso, pero que raras veces metastatíza. Frecuentemente es vinculado al VPH tipo 6.[1,3]

Carcinoma de células basales: Es un tumor infiltrante constituido por células similares a las basales de la epidermis. Se denomina carcinoma adenoideo de células basales cuando tiene elementos similares a las glándulas. Y se denomina carcinoma basoescamoso cuando se observan células escamosas infiltrantes.[1,2]

Enfermedad de Paget: Se caracteriza por la presencia de células glandulares atípicas intraepiteliales, estas pueden invadir la dermis, o una proliferación intraepitelial de células glandulares atípicas acompañadas de adenocarcinoma invasivo. Esto puede ocurrir en 10 a 25% de los casos y el adenocarcinoma se puede originar de los apéndices cutáneos subyacentes, o de la glándula de Bartholin, o causar de enfermedad de Pager invasora.[1,2]

Carcinoma de glándulas de Bartholin:Estos tumores rara vez se presentan en mujeres menores de 40 años. Se desarrollan en lo más profundo de la glándula por lo que la detección temprana es difícil, es por eso que el 20% de las mujeres tienen metástasis ganglionares inguinales al momento del diagnostico. El adenocarcinoma y el carcinoma de células escamosas comprenden el 80% de estos carcinomas. El adenoideo quistico, constituye el 15%, el adenoescamoso y el de células transicionales 5% cada uno.[1,2,3]

Las características del carcinoma para asignarle un origen en la glándula de Bartholin es: 1) surgir en el sitio de localización de la glándula de Bartholin, 2) ser histológicamente compatible con una neoplasia primaria de esta glándula. 3) No ser metástasis de otro primario.[1,2]

Melanoma maligno: Este representa el 10% de los canceres vulvares y constituye la segunda neoplasia más frecuente de la vulva. Una tercera parte de estos casos ocurre en mujeres menores de 50 años. Clínicamente la lesión se manifiesta nodular, pigmentada y levantada. Pero 10% de los melanomas pueden ser amelánicos y semejar un carcinoma escamoso.[1,3]

Sarcomas: Estos son tumores infrecuentes los cuales representan menos del 1% de los tumores vulvares siendo el leiomiosarcoma el que se ha observado con mayor incidencia.[10]

PATRONES DE DISEMINACIÓN Y ESTADIFICACIÓN

El cáncer vulvar se disemina por las siguientes vías:

- Extensión directa, afectando estructuras adyacentes, como la vagina, la uretra y el ano.
- Embolización linfática hacia ganglios regionales.
- Diseminación hematógena a sitios distante que incluyen pulmones, hígado y hueso.

El patrón de drenaje linfático suele ocurrir hacia los ganglios linfáticos inguinales, que se localizan entre la aponeurosis de Camper y la fascia Lata. A partir de estos ganglios inguinales superficiales, la enfermedad se disemina hacia los ganglios femorales. El ganglio de Cloquet es el más cefálico de este grupo de ganglios (femorales) y constituye el último ganglio a través del cual todo el drenaje inguinal debe pasar en su trayecto hacia los ganglios pélvicos.[1,3,5]

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Se ha informado una frecuencia global de metástasis a ganglios pélvicos de casi el 9%, y cerca del 20% de las pacientes con ganglios inguinales positivos tendrán ganglios pélvicos positivos.[11]

La valoración clínica de las metástasis en los ganglios linfáticos es inexacta en el 20 al 30% de ellos.[1,3]

La *Internacional Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) adoptó en 1969 un sistema de clasificación clínica por etapas con base a la correspondiente TNM. El sistema se basa en la valoración clínica del tumor primario y los ganglios linfáticos regionales, así como una búsqueda limitada de metástasis distantes. Como se menciono en el pasado la valoración clínica de los ganglios linfáticos es imprecisa por lo que en 1988 se introdujo la clasificación quirúrgica por etapas la cual sufrió su última modificación en 1994.[5]

CLASIFICACIÓN

T: Tumor primario

Tx: No es posible evaluar el tumor primario

T0: No hay signos de tumor primario

Tis: Carcinoma in situ

T1: Tumor limitado a vulva o a vulva y perine, con diametro maximo de 2 cm. O menos

T1a: Tumor limitado a la vulva o vulva y perineo, con diámetro máximo menor de 2 cm y con invasión de estroma no mayor de 1 mm.

T1b: Tumor limitado a la vulva o vulva y perineo, un con diámetro máximo menor de 2 cm e invasión de estroma mayor de 1 mm.

T2: Tumor limitado a la vulva o a vulva y perineo, con diámetro máximo mayor de 2 cm.

T3: Tumor que afecta una de las estructuras siguientes: uretra inferior, vagina o ano.

T4: Tumor que afecta una de las estructuras siguientes: Mucosa vesical, mucosa rectal, mucosa de la uretra superior o que esta fijo al hueso.

N: Ganglios linfáticos regionales

Nx: No es posible evaluar los ganglios linfáticos regionales.

N0: No se demuestran metástasis ganglionares regionales.

N1: Metástasis en ganglios linfáticos regionales homolaterales.

N2: Metástasis en ganglios linfáticos regionales bilaterales.

M: Metástasis a distancia

M0: No hay signos de metástasis a distancia.

M1: Presencia de metástasis a distancia.

CLASIFICACIÓN POR ETAPAS

Etapa clínica

0:	Tis		
IA:	T1aN0M0		
IB:	T1bN0M0		
II:	T2N0M0		
III:	T3N0M0		
	T1N1M0		
	T2N1M0		
	T3N1M0		
IVA:	T1N2M0		
	T2N2M0		
	T3N2M0		
	T4 Cualquier	N	M0
IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1

CUADRO CLÍNICO

Más del 50% de las pacientes se presentan con prurito de larga evolución y una lesión visible, habitualmente han sido tratadas con una variedad de cremas tópicas, lo que presenta un retraso de hasta 12 meses en el diagnostico.[1,2,3,12]

En la mayoría de los casos el carcinoma vulvar es unifocal y puede ser un nódulo, pápula o placa de color rojo, blanco o pigmentación obscura. Y puede presentarse también como ulcera, como lesión exofítica o fungante (Fig. 59-1). Posteriormente al avanzar la enfermedad se presentara hemorragia, flujo y dolor[1,2,3] (Fig. 59-2).

Al encontrarse afectados por la actividad tumoral la uretra, la vejiga o el ano, se presentaran manifestaciones clínicas urinarias o digestivas bajas.[1,2]

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Figura 59-1.Carcinoma vulvar, lesión ulcero-infiltrante

Figura 59-3.Carcinoma vulvar, lesión ulcero-infiltrante mayor de 2cm

Figura 59-2.Carcinoma vulvar, lesión exofítica con áreas de necrosis.

La presentación con pápulas perladas, ulceradas, nódulos y lesiones semejantes a escaras serosas, pueden ser signos de carcinoma de células basales.[1,2]

La paciente debe ser explorada con buena luz, a menudo después de rasurar la región vulvar se deberá revisar todo el perineo, con atención especial a labios mayores, labios menores, capuchón del clítoris (Fig. 59-3) y la región perianal.[1,2,3]

Casi todas las NIV, independientemente del color a simple vista se tornaran acetoblancas después de la aplicación de ácido acético. El aspecto colposcopico de la NIV es similar a la de los condilomas acuminados es posible que se observen solo como tumores acetoblancos pequeños en forma de cúpula. La NIV relacionado a VPH visible a simple vista puede estar rodeada por una infección subclínica de la piel contigua, solo visible colposcópicamente.[13.]

LABORATORIO Y GABINETE

El estudio se inicia con los estudios regulares como lo son biometría hemática, química sanguínea, pruebas de coagulación y de funcionamiento hepático, VDRL, tele radiografía de tórax y valoración cardiovascular. En las pacientes añosas se valorara la reserva cardiorrespiratoria y renal.[1]

Deberá realizarse biopsia de cualquier lesión vulvar persistente, sin retrasar diagnóstico y tratamiento. Esta biopsia puede consistir en una biopsia por sacabocado con anestesia local.[1,3.]

Se realizara biopsia escisional en las lesiones menores de 1 cm y se realizara una cuña que incluya piel normal en tumores de mayor tamaño, esto con el fin de permitir la valoración de la profundidad de la invasión.[1,2]

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Se solicitara también citología Cervico-vaginal, colposcopia y vulvoscopia, en casos indicados se solicitara rectoscopia, cistoscopia y aspiración con aguja fina de los ganglios sospechosos.[1,2,3] Se solicitara TAC de pelvis y abdomen en enfermedades avanzadas.[1,2]

TRATAMIENTO

El tratamiento indicado en etapas tempranas es la cirugía, mientras que la terapéutica multidisciplinaria se empleara en etapas avanzadas de la enfermedad. La radioterapia se empleara para fines curativos o paliativos al haber contraindicaciones médicas para el tratamiento quirúrgico. Sin embargo cuando no se realiza la cirugía radical se disminuyen las probabilidades de curación y supervivencia.[14]

El tratamiento moderno del cáncer vulvar requiere un abordaje multidisciplinario por equipos experimentados, disponibles solo en centros Oncológicos.[5]

Tratamiento del carcinoma vulvar por etapa clínica:

Neoplasia intraepitelial vulvar (Carcinoma in situ o enfermedad preinvasora) Se tratara con escisión local amplia más cierre primario o vaporización con láser.

Estadio:

IA: Escisión local amplia con márgenes de 1 a 2 cm.

IB: Escisión amplia con margen de 1 a 2 cm. más ganglio centinela en caso de ser positivo se realizara disección ganglionar inguinofemoral del lado de la lesión. En caso de no contar con este método se realizara disección inguinal ipsilateral. No se efectuaran disecciones ganglionares bilaterales a menos que los ganglios ipsilaterales resulten positivos o la lesión se encuentre en un radio menor a 2 cm. de la línea media o exista afección de clítoris, labios menores, uretra, orquilla o perineo.[1,2.15,16]

II: Lesiones cercanas a los 2 cm. podrán manejarse individualmente en forma similar a los estadios IB. La mayoría de estos casos requerirá vulvectomía radical con disección inguinal bilateral mediante incisiones separadas.

La radioterapia se indicara al presentar metástasis ganglionares. En caso de existir 2 o más ganglios se extenderán los campos hacia pelvis.

III y IV: Los tumores limitados a la vulva con conglomerado ganglionar inguinal menor de 3 cm. Serán considerados para vulvectomía radical con linfadenectomía inguinal bilateral.

Lesiones más avanzadas tendrá que considerarse individualmente. Algunas se manejaran con terapia neoadyuvante con o sin quimioterapia simultánea.

La excenteración pélvica anterior se realizara cuando exista invasión a la proximidad de la uretra y la resección abdomino-perineal en caso de invasión a mucosa del recto. Ambos procedimientos deberán incluir en el mismo bloque a la vulva y en un segundo tiempo los ganglios inguinales.

IVB: Individualmente en forma paliativa.[1]

FACTORES PRONÓSTICOS

Los principales factores de mal pronóstico son etapa clínica avanzada, profundidad de invasión al estroma, invasión linfovascular y número de metástasis ganglionares (mayor de 3).[1,17]

PRONÓSTICO

Con el tratamiento adecuado, el pronóstico del cáncer vulvar es bueno en general, con una tasa de supervivencia global a 5 años próxima al 70% en casos operables. Las pacientes con ganglios linfáticos negativos tienen una tasa de supervivencia a 5 años cercana al 90%, pero decrece alrededor de 50% con ganglios positivos. [5]

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

La supervivencia a 5 años por etapa clínica de es 98, 85, 74, y 31% para las etapas I, II, II y IV respectivamente.

La supervivencia para mujeres con ganglios linfáticos pélvicos positivos es cercana al 11%. [5,11]

BIBLIOGRAFÍA

1. Torres LA. Neoplasias Malignas de la Vulva. En: Torres LA.Cáncer ginecológico Diagnostico y tratamiento. México D.F: McGrawHill; 2004,p 239-253.
2. Edwards CL, Tatolero Luna G, et al. Neoplasia intraepitelial y cancer vulgares. Clin Ginec Obst (Tem Act) 1996; 23:267-93.
3. Nash J, Curry S. Vulvar cancer. Surg Oncol Clin North Amer 1998; 7:335-345.
4. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Gafoor A, Samuels A, Ward E, et al. Cancer Statistics 2004. CA Cancer J Clin 2004;54:8-29.
5. Hacker NF. Cancer vulvar. En: Berek JS. Ginecología oncológica práctica. McGrawHill;2005,p 543-83.
6. Buscema J, Woodruff JD, Parmley TH, Genadry R. Carcinoma In situ of the vulva. Obstec Gynecol 1980; 55: 225-230.
7. Averett HE, Nguyen H. Cáncer ginecológico. En: Murpy G, Walter L, Raymond E (eds). Oncología clínica Manual de la American cancer Society. Washington: Organización Panamericana de la salud; 1996,p 618-48.
8. Holding U, Junge J, Daugaard S, Lundvall F, Poulsen H, Bock J. Vulvar Squamous carcinoma and papillomaviruses: indications for two difirent etiologies. Gynecol Oncol 1994;52:241-46.
9. Bloss JD, Liao SY, Wilczynski SP. Clinical and Histologic Features of vulvar carcinomas analyzed for Human papillomavirus Status: Evidence That squamous cell carcinoma of the vulva Has More than one etiology. Hum Pathol 1991;22:711-718.
10. Disaia PJ, Creasman TW. Vulvar cancer. En: Disaia PJ, Creasman TW, (eds). Clinical Gynecologic Oncology. St. Louis MO:Mosby; 2002,p 217.
11. Van Der Velden J, Hacker NF, Update on vulvar carcinoma. En: Rotherberg ML, ed. Gynecologic Oncology: Controversies and New Developments. Boston: Kluwer; 1994,p101-119.
12. Torres LA, Cruz OH, Rojo HG, Avila ML. Sarcomas de la vulva. Informe de dos casos. Rev Ginec Obstec Mex 2002;68:429-34.
13. Apgar BS, Brotzman GL. Neoplasia intraepitelial vulvar: Manifestaciones clínicas. En: Colposcopia principios y practica. México: McGrawHill Interamericana; 2003,p387-393.
14. Hayde SE, Ansink AC, Burger MP, Schilthuis MS, vander Velden J. The Impar of performance status on survival in patients of 80 years and older with vulvar cancer. Gynecol Oncol 2002; 84: 388-93.
15. Marsden DE, Hacker FN. Tratamiento contemporáneo del carcinoma primario de la vulva. Clín Quir N Am 2001;81:821-36.
16. Morga MA, Minuta JJ. Surgical Management of vulvar cancer. Sem Surg Oncol 1999;17:168-172.
17. Torres LA, Plata NP, Hernández AD, García GH. Neoplasia malignas de la vulva: Analisis de 113 pacientes. Ginec Obstec Mex 1989;57:235-241.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

60 SARCOMAS UTERINOS

Carlos Alberto Lara Gutiérrez / Gabriela Elaine Gutiérrez Uvalle

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

Los sarcomas del útero constituyen una patología poco frecuente. Circunstancia afortunada, ya que su pronóstico es malo.

Esta neoplasia corresponde únicamente del 3 al 5% de todos los tumores uterinos. En orden decreciente la incidencia de estas lesiones son: carcinoma o tumor mülleriano mixto maligno, el leiomiosarcoma, el sarcoma del estroma endometrial y el adenosarcoma mülleriano. La incidencia en los Estados Unidos es de 1.7/100 000 mujeres de 20 o más años.[1,2,3,4]

Este tipo de tumores surgen fundamentalmente de dos estirpes histológicas: los sarcomas endometriales surgen de las glándulas y el estroma endometriales y los leiomiosarcomas surgen del propio músculo uterino.[1,5]

Otros sarcomas como fibrosarcoma y angiosarcoma surgen de los tejidos de sostén y son más raros aun. La rareza de estos cánceres ha provocado falta de unanimidad en el criterio de diagnóstico y tratamiento definitivo. Existen algunas pruebas de que la radiación de los tejidos pélvicos puede potenciar el desarrollo de los sarcomas de la pelvis, inclusive 20 años después de la exposición. Existen otros factores de riesgo descritos como son la exposición a polvo de asbesto, el uso de estrógenos por más de 5 años y el uso de tamoxifen. En estas mujeres suelen estar presentes algunos factores de riesgo vinculados con el cáncer endometrial como serían la nuliparidad o baja paridad, la obesidad y la hipertensión, principalmente en las pacientes que padecen tumores mullerianos mixtos malignos. Los datos estadísticos de EUA demuestran que estos tumores son más frecuentes en mujeres de raza negra que en caucásicas, al contrario de lo que sucede con el adenocarcinoma de endometrio. La presentación usual es después de los 40 años y se va incrementando progresivamente. Mientras que el leiomiosarcoma puede producirse en edades precoces y tiene una meseta de incidencia en la mediana edad.[2,3]

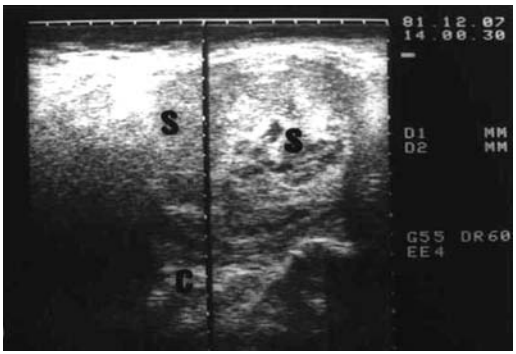


Figura 60-1. Ultrasonido de Útero. Imagen irregular con marcada ecorrefringencia y zona de necrosis, vascularización aumentada ocupa todo el cuerpo uterino, sospecha de sarcoma.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Clasificación de Ober (1959)	
Homólogos	Heterólogos
Puros	**Puros**
Sarcoma endometrial (miosis estromal endolinfática)	
Leiomiosarcoma	
Angiosarcoma	
Fibrosarcoma	Rabdomiosarcoma Condrosarcoma Osteosarcoma Liposarcoma
Mixtos	**Mixtos**
Carcinosarcoma	Tumor de Müller mixtos (tumor mesodérmico mixto)

CLASIFICACIÓN

Ober, en 1959 sugirió una clasificación basándose según el tipo de células y el lugar de origen. Los tumores puros constan de un tipo de células y los mixtos están constituidos por más de un grupo celular. Los tumores homólogos contienen elementos tisulares exclusivos del útero y los heterólogos de tejidos diferentes. Se han realizado numerosas modificaciones de esta clasificación.[1,3]

Actualmente la más utilizada es la del GOG.

Clasificación de Gynecologic Oncology Group
Leiomiosarcomas
Sarcomas del estroma endometrial
Sarcomas de Müller homólogos mixtos (Carcinosarcoma)
Sarcomas de Müller heterólogos mixtos (Sarcoma mesodérmico mixto
Otros sarcomas del útero

CUADRO CLÍNICO

Una masa o dolor abdominal son la forma más frecuente de presentación, aproximadamente en el 50% de los casos las pacientes perciben un útero voluminoso. Un útero que aumenta rápidamente de tamaño es un signo frecuente. La confusión con un útero miomatoso, es frecuente en el preoperatorio, especialmente en premenopáusicas. En pacientes más jóvenes pueden presentarse menorragia o hemorragia perimenopáusica.[2,3]

Las observaciones clínicas incluyen mujeres posmenopáusicas, obesas e hipertensas. En un 5 a 19 % existe el antecedente de radioterapia pélvica.[1]

Los estudios de laboratorio no son de gran ayuda para realizar un diagnóstico específico, sin embargo se utilizan para la evaluación de sistemas que pudieran estar afectados por enfermedad metastásica. En cuanto a los estudios de gabinete, la paciente con sospecha clínica de sarcoma uterino, idealmente deberá contar con una telerradiografía de tórax y un USG pélvico abdominal o transvaginal en donde se podrá observar el útero aumentado de tamaño a expensas de una neoplasia heterogénea con zonas de necrosis y zonas con gran aumento de la vascularidad (Fig. 60-1).Dependiendo del tamaño tumoral se podrá solicitar una tomografía para evaluar la extensión local a órganos vecinos y la extensión a distancia (Fig. 60-2).

El diagnóstico se puede establecer mediante una biopsia de endometrio, sin embargo si no existe afección endometrial, el diagnóstico definitivo se realizará mediante una laparotomía (Fig. 60-3) y el diagnóstico histopatológico definitivo realizado por expertos.[1,2]

Con respecto a su estadificación, no existe clasificación específica, pero la FIGO y la UICC establecen que debe aplicarse la clasificación utilizada para el cáncer de endometrio.[1,3]

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

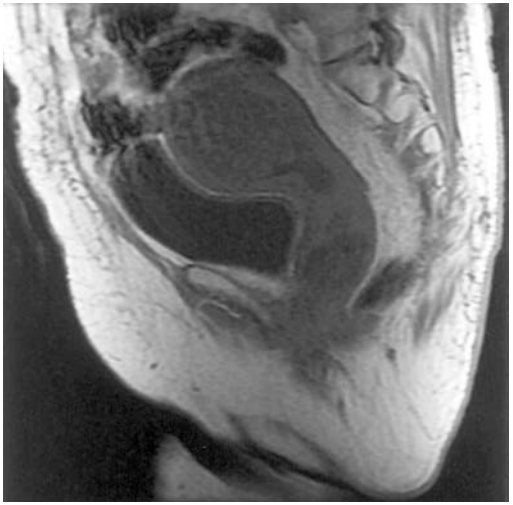


Figura 60-2. RM. Sarcoma Uterino de Alto Grado.

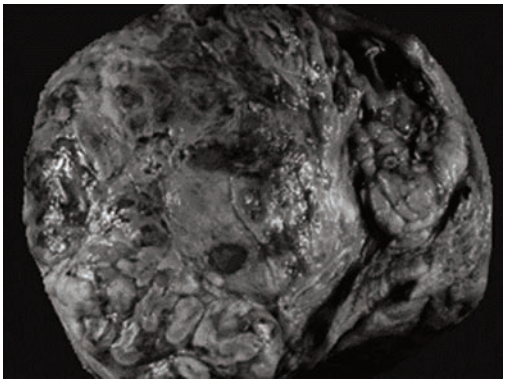


Figura 60-3. Pieza quirúrgica. Sarcoma uterino.

TRATAMIENTO

El tratamiento quirúrgico es el único tratamiento efectivo conocido, este debe incluir inicialmente una laparotomía exploradora la cual tiene la finalidad de evaluar la extensión de la enfermedad y deberá incluir una lavado peritoneal, biopsia selectiva de ganglios pélvicos y paraaorticos y una histerectomía total abdominal con salpingooforectomía bilateral. Algunos autores incluso recomiendan la linfadenectomía pélvica bilateral y no solo el muestreo ganglionar, especialmente en los tumores de bajo grado de malignidad, ya que la diseminación pélvica local es común.[1,2,3,6]

No hay estudios muy claros que establezcan el valor real de la radioterapia adyuvante ya que no mejora el pronóstico de estas pacientes, sin embargo se ha observado un menor índice de recurrencias locales en aquellas pacientes que recibieron este tratamiento

En cuanto a la quimioterapia adyuvante existen algunos estudios que mencionan que la utilización de un solo agente, utilizado en forma aislada, actúan como agentes activos. Estos fármacos son doxorrubicina, vincristina, ciclofosfamida, dimetiltriaceno imidazol carboxamida (DTIC) y metotrexato, pero al igual que la radioterapia, no se ha demostrado que la administración de dichos fármacos influya de manera positiva en el pronóstico de las pacientes.[1,2,3,6]

RECURRENCIA

Incluso en fases tempranas, alrededor de la mitad de las pacientes tendrá una recidiva (en fase I) y hasta 90% en las fases II a IV.

BIBLIOGRAFÍA

1. Disaia PJ, Creasman WT, et al, Cáncer cervical Invasor, Oncología Ginecológica Clínica, 6ta ed, Elsevier science, 2002, 173-183.
2. Berek JS, Hacker NF, et al. Practical Gynecoloic Oncology. Lipponcott Williams & Wilkins, 2005, 430-435.
3. Torres Lobatón A, et al.Cáncer Ginecológico, McGraw Hill, 2004. 181-190.
4. Dirección general de estadística – Secretaría de Salud (DGE-Ssa). Registro Histopatológico de Neoplasias 2001. México: DGE-Ssa, 2001.
5. Robbins SL, Cotran RS, Kumar V. Bases patológicas de la enfermedad. McGraw-Hill Interamericana. 2005; 1075-1076.
6. Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, et al. Cervical Cancer, Cancer Management: A multidiscipilnary approach, PPR Inc. publishers, 2002: 345-446.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

61 ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

Emilio José Olaya Guzmán

DEFINICIÓN

Está constituida por un grupo de alteraciones de la gestación, benignas y malignas, caracterizadas por la proliferación en grados variables de las células sincitiales y de Langhans del trofoblasto, por la generación hidrópica de las vellosidades coriales y por la producción de fracción β de la hormona gonadotrofina coriónica (β-hGC), con o sin embrión o feto.

La clasificación que se utiliza es la de la Organización Mundial de la Salud de 1983[1] y comprende términos histopatológicos como términos clínicos. (Tabla 61- 1 y 61-2)

Tabla 61- 1. Términos Histopatológicos

1	Mola Hidatiforme (MH)	
		1a Mola Hidatiforme Completa
		1b Mola Hidatiforme Parcial
2	Mola Invasora (MI)	
3	Coriocarcinoma (CC)	
4	Tumor Trofoblástico del Sitio Placentario	

Tabla 61-2. Términos Clínicos

A	Enfermedad Trofoblástica Gestacional	MH, MI, CC
B	Tumor Trofoblástico Gestacional	Hay evidencia clínica de MI o CC pero no hay estudio histológico. Se subdivide de acuerdo al embarazo precedente como posmolar, posaborto, posparto o embarazo desconocido.
C	Tumor trofoblástico metastásico	Hay tumor trofoblástico gestacional que se ha extendido más allá del útero.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

- Mola Hidatiforme: se define como un producto de la concepción caracterizado por edema vesicular y distensión de las vellosidades placentarias, con proliferación microscópica del cito y sincitio trofoblasto en diferentes grados e hiperplasia, y con escasos vasos sanguíneos por desintegración y pérdida de los mismos. En la mola completa no hay elementos embrionarios o fetales y en la mola parcial si los hay.
- Mola Invasora: también llamada corioadenoma destruens, consiste en la infiltración local del trofoblasto hacia el miometrio y vasos sanguíneos, y que rara vez produce metástasis. Microscópicamente se caracteriza por hiperplasia del citotrofoblasto y elementos sincitiales y persistencia de estructuras vellosas.
- Coriocarcinoma: es la proliferación maligna del tejido citotrofoblástico sin vellosidades coriales. El músculo uterino y los vasos sanguíneos son invadidos con áreas de hemorragia y necrosis. El tejido trofoblástico invade los tejidos normales y se disemina a sitios lejanos, los más comunes son pulmones, cerebro, hígado, pelvis, vagina, bazo, intestinos, y riñones.
- Tumor trofoblástico del Sitio Placentario: es la proliferación anormal de células del citotrofoblasto en el sitio de implantación de la placenta que se asemeja a una forma exagerada de endometritis sincitial. Las células trofoblásticas infiltran el miometrio y hay una invasión vascular. En las células tumorales hay lactógeno placentario, mientras que la tinción por inmunoperoxidasa para hGC solo es positiva en células dispersas, y la hGC sérica es relativamente baja.

EPIDEMIOLOGÍA

La frecuencia de presentación es muy variable en diferentes partes del mundo. Oscilan entre 23 a 465/100,000 embarazos quedando México en 240/100,000. Respecto al coriocarcinoma se presenta de 2 a 7 en Estados Unidos y América Latina hasta 1,754/100,000 en Indonesia.[2]

Es de suma importancia comprender que posterior a un embarazo molar, el riesgo de un segundo embarazo molar es del 1% al 2% (esto es, un embarazo molar en 1 a 2/100 embarazos) y, después de un segundo embarazo molar el riesgo de un tercero es del 20% (1/5 embarazos).[3]

ETIOLOGÍA

Estudios citogenéticos han caracterizado los dos síndromes molares. En el 90% de las molas completas hay un cariotipo 46XX derivado de cromosomas paternos (juego haploide paterno que reemplaza totalmente la contribución materna mediante su propia duplicación); eventualmente hay un cariotipo 46XY resultado de la fecundación dispérmica (por dos espermatozoides, uno 23X y el otro 23Y) de un ovocito vacío. En tanto que, para las molas parciales, la mayoría de las veces se debe a un error en el que un ovocito normal es fertilizado por dos espermatozoides o por un espermatozoide duplicado, dando como resultado un cariotipo triploide 69 XXY (70%), 69XXX (27%) y 69XYY (3%).[4,5]

PATOLOGÍA

Cada una de las variantes de la enfermedad tiene diferentes formas de presentación y evolución. La mola hidatiforme tiene un comportamiento benigno y termina al momento de la evacuación del útero en la mayoría de las veces, aunque la mola completa tiene un riesgo de malignidad entre el 85 al 15% y la mola parcial del 1.5% al 6%.[4] En cambio, la mola invasora, que se origina en el 15% de las molas completas por invasión al miometrio de manera directa o a través de los vasos sanguíneos, si bien tiene un comportamiento benigno puede dar más complicaciones, e incluso hay un riesgo del 6% al 10% de desarrollar un coriocarcinoma.[5] El coriocarcinoma, es un tumor maligno que procede en un 50% de un embarazo

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

molar, 25% de un aborto espontáneo, 22.5% de un embarazo normal y 2.5% de un embarazo ectópico. Aún con el riesgo de tener metástasis, existe la posibilidad de curarlo. El tumor del sitio placentario se origina de la implantación invasora de las células trofoblásticas intermedias, posterior a un embarazo a término o a una mola hidatiforme. Tiene un espectro amplio de su comportamiento clínico, desde una enfermedad auto-limitada hasta un comportamiento agresivo con metástasis.[6]

SIGNOS Y SÍNTOMAS

En las molas completas en más del 80% se presenta sangrado transvaginal asociado a anemia severa en 10% de los casos, hay expulsión de vellosidades hidrópicas, hay un aumento de tamaño exagerado del útero en relación a la edad gestacional en el 50% de los casos, y pueden presentar diferentes manifestaciones asociadas a los niveles elevados de la fracción β-hGC como preeclampsia, hipertiroidismo (elevación de hormonas tiroideas, taquicardia, rubor) e, hiperémesis gravídica. En las molas parciales, en cambio, los signos y síntomas son los de una amenaza de aborto o aborto incompleto, con un útero acorde a la edad gestacional o de menor tamaño y, sangrado transvaginal. La mola invasora se presenta posterior a la evacuación de una mola completa, con sangrado vaginal persistente, la involución uterina no es completa o hay asimetría uterina. El coriocarcinoma se presenta con sangrado uterino, o de los sitios donde tenga metástasis, principalmente pulmón llevando a insuficiencia pulmonar. El tumor del sitio placentario puede presentarse con amenorrea o sangrado uterino anormal en el 90% de los casos y, puede haber o no crecimiento uterino.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se debe hacer el diagnóstico diferencial entre cada tipo histopatológico, lo ideal es referirlo a un centro de concentración ya que se ha visto que el manejo de pacientes con enfermedades poco comunes mejora cuando se hace esto.[7] Evidentemente hay que diferenciarlos de una amenaza de aborto o de aborto incompleto o completo.

ESTUDIOS PARA EL DIAGNÓSTICO

Bajo la sospecha clínica posterior a un evento de sangrado transvaginal con la expulsión de vellosidades hidrópicas en una mola completa se hace un ultrasonido (US) que muestra un útero aumentado de tamaño para la edad gestacional, con múltiples áreas hipoecoicas que tienen reforzamiento acústico posterior; hay ausencia de feto, cordón umbilical o membranas amnióticas y, hasta en una tercera o cuarta parte de los casos, se identifican masa ováricas que corresponden a quistes tecaluteínicos.[8] El diagnóstico es más complejo en una mola parcial, en el seguimiento del embarazo se hace un US que puede mostrar espacios quísticos focales en la placenta y un incremento en el diámetro transverso del saco gestacional, y se puede ver un feto cuando el embarazo está avanzado.[9]

En todos los casos se toman exámenes de sangre que incluyan biometría hemática completa y la fracción β-hGC, y una tele de tórax (TT). En caso de sospecha de metástasis se pueden hacer ultrasonido transvaginal, resonancia magnética (RM) de cerebro y pélvica, y tomografía computada (TC) de abdomen y tórax, aún cuando para la clasificación y estadificación de la FIGO del año 2000 solo se consideren las metástasis pulmonares vistas en la TT. Un US hepático puede detectar enfermedad metastásica sospechada en la TC. La relación de los niveles de hGC de líquido cefelorraquídeo/suero mayor de 1:60 es más sensible en detectar metástasis cerebrales.[4] Si hay hemorragia gastrointestinal, están indicadas la endoscopía alta y baja del tracto digestivo. También una arteriografía puede ser útil. Y, en caso de hematuria están indicadas una urografía excretora y una cistoscopía.[10]

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

ESTADIFICACIÓN

Si bien ha habido múltiples clasificaciones y estadificaciones a lo largo del tiempo, la última se formó en septiembre de 2000 en conjunto la Sociedad Internacional para el Estudio de la Enfermedad Trofoblástica, la Sociedad Internacional de Cáncer Ginecológico y la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia fusionando la clasificación de la Organización Mundial de la Salud.

El estadio se expresa en números romanos y la escala del riesgo en número arábigos, eliminando el riesgo moderado y quedando de riesgo bajo cuando suman 6 ó menos puntos y de riesgo alto cuando suman 7 ó más puntos (Tabla 61-3).[11] En la clasificación anterior de la OMS de 1983 se dividían en bajo riesgo con 4 ó < puntos, riesgo moderado con 5 a 7 puntos, y riesgo elevado con 8 ó > puntos.

Además existe la clasificación del Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG) en el que también se establece el riesgo-pronóstico (Tabla 61-4).

Tabla 61-3 Clasificación de la FIGO 2000

Estadio I	Enfermedad limitada al útero.
Estadio II	Enfermedad extrauterina limitada a órganos genitales (anexos, vagina y ligamento ancho.
Estadio III	Enfermedad pulmonar con o sin daño a órganos genitales.
Estadio IV	Extensión a otros sitios metastásicos (cerebro, hígado, riñón, tracto gastrointestinal (TGI)).

Puntos	0	1	2	4
1. Edad	<40	40 ó >		
2. Embarazo anterior	MH	Aborto	Embarazo a término	
3. Intervalo entre el embarazo y el tratamiento (meses)	4	4 a 6	7 a 12	>12
4. hGC (UI/L)	10^3	10^3 - 10^4	10^4 - 10^5	10^5
5. Tamaño tumoral	<3	3-4	5	
6. Sitio de metástasis	Pulmón	Bazo, riñón	TGI	Cerebro, hígado
7. Número de metástasis	0	1 a 4	5 a 8	>8
8. Quimioterapia previa			Agente único	2 ó > medicamentos

Tabla 61- 4. Clasificación del ACOG

No Maligna	MH (completa o parcial). Mola Invasora.
Maligna	No metastásica (sin evidencia de enfermedad fuera del útero ni factores pronósticos. Metastásica. Buen pronóstico (bajo riesgo): - Corta duración (< 4 meses). - Fracción β-hGC sérica <40,000 UI/L. - Sin metástasis cerebrales o hepáticas. - Sin antecedente de embarazo a término. - Sin quimioterapia previa. Mal pronóstico (alto riesgo): - Larga duración. - Fracción β-hGC sérica >40,000 UI/L. - Metástasis cerebrales o hepáticas. - Antecedente de embarazo a término. - Quimioterapia previa.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

TRATAMIENTO

Una vez completado el diagnóstico y estudios, tanto para la mola completa y la parcial, se procede a la evacuación del contenido uterino mediante aspiración mecánica (AMEU) seguida de un legrado uterino instrumentado (LUI). Se administra oxitocina por vía intravenosa durante y después del procedimiento.

En raras ocasiones, en las molas parciales, cuando el tamaño del feto no permite la AMEU, se puede terminar médicamente, sin embargo, estas pacientes pueden tener un riesgo aumentado de enfermedad trofoblástica persistente.

En mujeres que deseen una esterilización quirúrgica, se puede considerar una histerectomía con la mola in situ.

Si bien, no debe repetirse rutinariamente una evacuación después de un embarazo molar,[9] hay el consenso de que una segunda evacuación hecha cuando sea necesario puede reducir significativamente el número de pacientes que requieran quimioterapia.[12]

El tratamiento se basa en la clasificación en la que se encuentre cada paciente. Análisis multivariados demuestran que es la escala de la OMS, ahora incluida y modificada como puntajes en la de la FIGO 2000, la que tiene mejor correlación con la supervivencia, luego la de Hammond, incluida en la clasificación del ACOG, y por último la de la FIGO incluida en la última versión del 2000 como estadios.[10]

Las indicaciones aceptadas para quimioterapia posterior a la evacuación de una mola son:

- un patrón de regresión anormal de la fracción β-hGC (una elevación del 10% ó más o una meseta de tres niveles estables durante dos semanas)
- un rebote de la fracción β-hGC
- diagnóstico histológico de coriocarcinoma o de tumor trofoblástico del sitio placentario
- presencia de metástasis
- niveles elevados de fracción β-hGC mayores de 20,000 UI/L por más de 4 semanas posterior a la evacuación
- elevación persistente de la fracción β-hGC por 6 meses posterior a la evacuación

El tipo de tratamiento se hace en función de los factores de riesgo y deben hacerse por un oncólogo médico, de preferencia en un centro de concentración para este tipo de enfermedades.

La radioterapia concurrente con quimioterapia se puede dar para pacientes con alto riesgo, con metástasis cerebrales.

En cuanto al tratamiento del tumor del sitio placentario, cuando no hay metástasis, la histerectomía es excelente, mientras que cuando hay metástasis, se debe dar tratamiento con varios medicamentos.[6]

COMPLICACIONES

Las complicaciones las podemos dividir en perioperatorias (evacuación del embarazo molar) y posoperatorias. Las primeras incluyen pérdida sanguínea excesiva y choque hipovolémico, coagulación intravascular diseminada, hipertiroidismo con tormenta, síndrome de pulmón de choque, perforación uterina con hemoperitoneo o hematoma del ligamento ancho y rotura o torsión de los quistes luteínicos de la teca. Las segundas incluyen hemorragia tardía, complicaciones de quistes luteínicos de la teca persistentes (síndrome de hiperestimulación, ascitis, peritonitis y torsión), mola invasora con perforación uterina y hemoperitoneo y, neoplasia trofoblástica gestacional maligna con diversas manifestaciones de acuerdo a los sitios de las metástasis.

PRONÓSTICO

Los índices de curación de la MH son del 100%, para pacientes de bajo riesgo sin enfermedad metastásica se curan entre el 85% al 90% posterior a la quimioterapia inicial. En estas mismas pacientes con enfermedad metastásica, del 30% al 50% harán resistencia al primer medicamento requiriendo tratamientos alternativos. Para enfermas con riesgo moderado se debe usar un régimen

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

con varios medicamentos aunque recientemente ya se han tratado igual que las de bajo riesgo, con resultados similares. En cambio, las mujeres de alto riesgo presentan una gran dificultad en el manejo y requieren una combinación de quimioterapia y el uso selectivo de cirugía y radioterapia con remisiones entre el 25% y el 86%.[10]

El seguimiento es fundamental en todas las pacientes ya que en cualquier momento puede presentarse una recurrencia o una persistencia de la enfermedad. Además, se recomienda llevar un método anticonceptivo a aquellas mujeres que no quieran esterilización quirúrgica, con anticonceptivos orales o métodos de barrera por lo menos durante un año.

La forma de llevar el seguimiento es mediante determinaciones seriadas de fracción β-hGC sérica a intervalos de 1 a 2 semanas hasta que se obtengan dos negativas sucesivas, luego cada mes por 6 meses y cada 2 meses hasta completar el año de haberse negativizado. Se hace exploración física, incluyendo la ginecológica, cada 2 semanas hasta la tener los niveles séricos negativos de la fracción β-hGC y luego cada 3 meses hasta completar el año. La tele de tórax solo se solicita al principio y se repite en caso de que los niveles de la fracción β-hGC se estabilicen o se eleven. La quimioterapia se inicia de inmediato si hay estabilización o elevación de los niveles de la fracción β-hGC.

SCREENING/PREVENCIÓN

No hay, sin embargo, cuando ya ha habido el antecedente de un embarazo molar y se diagnostique un nuevo embarazo, se debe hacer un examen físico exhaustivo y tomar un ultrasonido en el primer trimestre de la gestación para confirmar un desarrollo fetal normal, y seis semanas después del parto tomar niveles de la fracción β-hGC para descartar la posibilidad de un coriocarcinoma.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Gestational Trophoblastic Disease. WHO Technical Report Series 692. Geneva:World Health Organization.
2. Altieri A, Francheschi S, Ferlay J. Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases. Lancet 2003;4:670-7.
3. Berkowitz RS, Tuncer S, Bernstein M. Management of gestational trophoblastic diseases: Subsequuent pregnancy experience, Sem Oncol 2000;27:678-85.
4. Berkowitz RS, Goldstein DP. Chorionic tumours. N Engl J Med 1996;35:1740-8.
5. Gershenson D. Gynecologic Cancer. 1st Ed. Elsevier Ltd. 2004:555-73.
6. Newlands ES, Bower M, Fisher RA, Paradinas FJ. Management of placental site trophoblastic tumors. J Reprod Med 1998;43:53-9.
7. Golfier F, Raudrant D, Frappart L, et al. First epidemiological data from the French Trophoblastic Disease Reference Center. Am J Obstet Gynecol 2007;196:172.e1-172e5.
8. Kiran A. Gestational Trophoblastic Disease. Ultrasound Q 2005;21:245-53.
9. Goldstein DP, Berkowitz RS. Current management of complete and partial molar pregnancy. J Reprod Med 1994;39:139-46.
10. AH. SOGC Clinical Practice Guidelines. Gestational Trophoblastic Disease. J Obstet Gynaecol Can 2002;24:434-9.
11. Ngan HY, Bender H, Benedet JL, Jones H, Montruccoli GC, Pecorelli S. Gestational trophoblastic neoplasia. FIGO 2000 staging and classification. Int J Gynaecol Obstet 2003;83(Suppl 1):175-7.
12. Goldstein DP, Garner EI, Feltmate CM, Berkowitz RS. The role of repeat uterine evacuation in the management of persistent gestational trophoblastic disease. Gynecol Oncol 2004;95:421-2.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

62 CÁNCER RENAL

Roberto Tenorio Arguelles

DEFINICIÓN

El adenocarcinoma renal, comprende los tumores malignos del riñón que tienen su origen en el epitelio tubular renal proximal.

EPIDEMIOLOGÍA

En el ámbito mundial Finlandia tiene la tasa de presentación más elevada con 15.53/100,000, le siguen en frecuencia Alemania 11.98/100,000, EU 10.96/100,000; mientras que en Angola la tasa es de apenas 0.27/100,000.

En México tiene una tasa de presentación de 1.2/100,000.

En EU, durante el 2007, le correspondió el 2% de todas las neoplasias, la edad promedio del diagnóstico es de 65 años y existe un incremento anual del l 2%.

Figura 62-1. Pieza de patología. Cáncer renal de células claras.

ETIOLOGÍA

Se desconoce una causa específica de esta enfermedad, pero se asocia de manera importante con los siguientes factores para su desarrollo

- Tabaquismo.
- Obesidad
- Hereditario: Von Hippel Lindau.- predisposición cáncer de células claras.

PATOLOGÍA

El 90% del carcinoma renal se origina en las células renales y se describen 5 variedades.

- 85% tumores de células claras (Fig. 62-1).
- 15% otros
  - Papilar.
  - Cromofobo.
  - Oncocítico.
  - Ductos de Bellini.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

SÍNTOMAS

El 19% de los casos se presenta con la triada: hematuria, tumor en flanco y dolor lumbar.

Sin embargo otros síntomas incluyen

- Dolor óseo.
- Fiebre.
- Pérdida de peso.
- Anemia.
- Varicocele.

SIGNOS

De importancia para el pronóstico del paciente con diagnóstico de cáncer renal:

Pérdida de peso, mal estado general, hipoalbuminemia, anorexia y caquexia.

DIAGNÓSTICO

Los estudios de laboratorio indicados de rutina incluyen biometría hemática, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático, fosfatasa alcalina, calcio sérico y examen general de orina.

Los estudios de gabinete de inicio son radiografía de tórax y urografía excretora en todo sujeto con hematuria.

El ultrasonido renal es de utilidad para diferenciar lesiones sólidas de las quísticas; la aplicación Doppler sirve para estudiar las venas renal y cava inferior y confirmar la presencia de trombo tumoral. TAC Abdomen-pelvis para valorar extensión(Fig. 62-2)

El estudio de resonancia magnética es empleado para valorar trombos venosos. La angiografía renal define la vascularidad del riñón con el objeto de planear una cirugía conservadora renal o bien cuando se desea practicar embolización de la arteria renal.

La centellografía ósea, está indicada cuando existe sospecha clínica de lesiones metastásicas.

El diagnóstico definitivo puede ser:

CITOLÓGICO O HISTOLÓGICO

- Biopsia guíada del tumor primario.
- Biopsia de los sitios metastásicos.
- Citología urinaria.

ESTADIFICACIÓN

Es clínica y quirúrgica. La más empleada es la propuesta por la AJCC TNM.

Tumor primario

TX Tumor no valorable.

T1a Tumor < 4 cm confinado al riñón.

T1b Tumor <7 cm confinado al riñón.

T2 Tumor > 7 cm confinado al riñón.

T3a El tumor invade la glándula suprarrenal o a la grasa perirrenal, sin rebasar la fascia de Gerota.

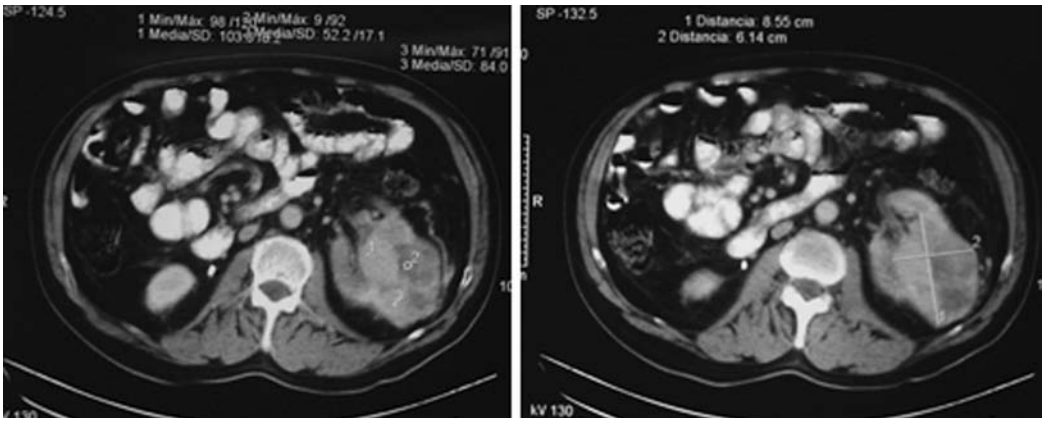


Figura 62.2. TAC Abdomen. Cáncer renal.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

3b El tumor se extiende a las venas renal o cava inferior por debajo del diafragma.
T3c El tumor se extiende a la vena cava inferior por arriba del diafragma.
T4 El tumor invade más allá de la fascia de Gerota.

Ganglios regionales

NX No pueden valorarse los ganglios.
N0 No existen metástasis a ganglios regionales.
N1 Metástasis a un ganglio regional.
N2 Metástasis a más de un ganglio regional.

Metástasis a distancia

MX No se puede valorar la presencia de metástasis.
M0 No existen metástasis.
M1 Metástasis a distancia.

TRATAMIENTO

La resección quirúrgica con margen es el único tratamiento efectivo para la enfermedad localizada, etapas I-III; y se puede practicar:

- Nefrectomía radical.
- Nefrectomía parcial.

La nefrectomía radical conste en (Fig. 62-3):

- Resección perifascial.
- Grasa perirrenal.
- Glándula suprarrenal.

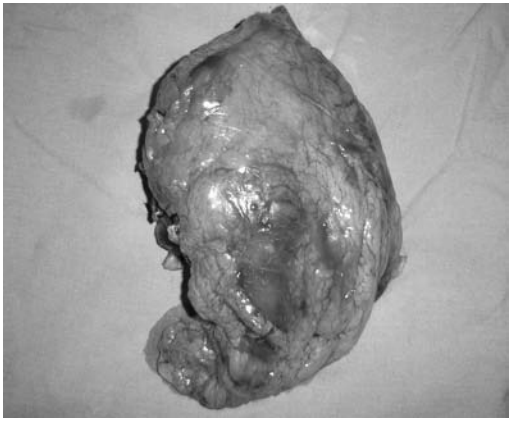


Figura 62-3. Pieza quirúrgica. Nefrectomía Radical.

- Ganglios regionales.

La disección ganglionar tiene solo papel pronóstico en el tratamiento quirúrgico.

En los casos de extensión de la enfermedad a la VENA CAVA, existe un beneficio en la sobrevida del 50%, cuando se someten a nefrectomía radical. Sin embargo se requiere de asistencia de cirujano cardiovascular y la mortalidad operatoria es del 10%.

La cirugía CONSERVADORA en cáncer renal tiene las siguientes indicaciones:

- Riñón único.
- Inadecuada función en riñón contralateral.
- Carcinoma bilateral sincrónico.
- Tumores menores de 7 cm.
- Localización en polos o superficiales.
- Pacientes con cáncer renal hereditario.

Manejo postquirúrgico

De acuerdo a la evolución natural de esta enfermedad se espera una recaída del 20-30%, el órgano más afectado es el pulmón con 50-60% de las recaídas, con tiempo promedio de 1-2 años.

Pacientes con resección quirúrgica completa.

- No beneficio con IFN alfa o IL-2.
- No beneficio con RTP.

Manejo Etapa Clínica IV.

Candidatos a cirugía.

NEFRECTOMIA/METASTASECTOMÍA.

- Cáncer renal primario/ 1 sitio metastásico.
- Desarrollo de recurrencia solitaria POSNEFRECTOMÍA.
- Pulmón (Fig. 62-4).
- Hueso (Fig. 62-5).
- Cerebro.

TERAPIA A ÓRGANO BLANCO.

Recientemente INHIBIDORES DE LA TIROSINKINASA.

Aprobados FDA;

- SUNITINIB.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

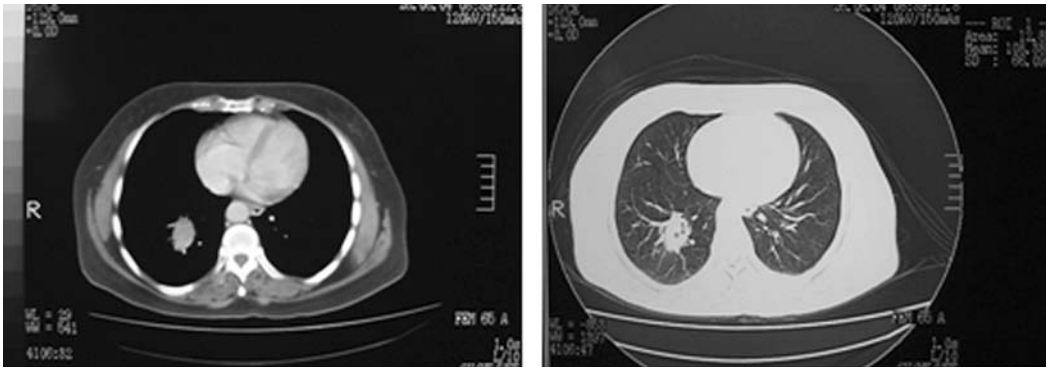


Figura 62-4. TAC Tórax. Metástasis pulmonar.

Figura 62-5. Radiografía simple. Metástasis ósea.

- SORAFENIB.
- TEMSORILIMUS.
- BEVACIZUMAB.

SUNITINIB

Inhibe selectivamente:

- Receptores tirosin-kinasa.
- Factor de crecimiento plaquetario.
- Factor de crecimiento endotelial.

Actividad antitumoral:

- Inhibición de angiogénesis.
- Inhibición de la proliferación celular

Comparación con IFN alfa.

  - Sobrevida libre de progresión: 11 meses VS 5 meses.
  - Respuesta objetiva: 31% vs 6%.

Actualmente primera línea de tratamiento en cáncer renal células claras: recurrente o irresecable (EC IV).

SEGUIMIENTO

- TAC: tórax y abdomen: 4-6 meses
- Visitas periódicas.
  - Examen físico.
  - BUN, creatinina, calcio, DHL, PFH.

PRONÓSTICO

Sobrevida a 5 años.

I 96%.
II 82%.
III 64%.
IV 23%.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Comprehensive Cancer Network NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology.v2. 2008. Kidney Cancer. Disponible en: http://www.nccn.org
2. Herrera Gomez A, Granados García M.Manual de Oncología. Procedimientos Médicoquirúrgicos. 2ª Ed. Médico, DF: McGraw Hill;2003,p 571-576.
3. De Vita V, Hellman S, Rosenberg SE. Cancer Principles and Practice of Oncology. 8 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2008.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

4. Greene FL et al. AJCC Cancer Staging Manual. Springer-Verlag, 6th Edition, 2002.
5. El-Galley R. Surgical management of renal tumors. Radiologic Clinics of North America 2003;41:1053-65.
6. Phillips PE, Messing EM. Role of lymphadenectomy in thetreatment of renal cell carcinoma. Urology 1993;41:9-15.
7. Uzzo RG, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal tumors: Indications, techniques and outcomes. The Journal of Urology 2001; 166:6-18.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

63 CÁNCER DE VEJIGA

Octavio Villanueva Curiel

INTRODUCCIÓN

Se calcula que en los Estados Unidos de Norteamérica, cada año existen entre 30 y 40 mil nuevos casos, de los cuales el 80% llegan a ser detectados oportunamente, lo cual en nuestro país varía a 30%. El 10% de los pacientes llegan a ser detectados en estadios avanzados teniendo para ello problemas en la elección de la opción terapéutica.

EPIDEMIOLOGÍA

La frecuencia de los tumores vesicales en el hombre en relación con la edad es de 2 a 8/100000 habitantes en y en la mujer de 1 a 2.5/100000 habitantes. La frecuencia en el hombre caucásico es de 2:1 comparado con la raza negra, sin embargo esto no difiere en las cifras de mortalidad en ambos grupos.

FACTORES DE RIESGO

Se han encontrado diversos factores de riesgo como son la exposición de anilinas, nitritos y aminas aromáticas, entre estos elementos se encuentra la exposición al tabaquismo, edulcorantes, consumo de café principalmente. Aunque en otros medios como la exposición a agentes irritantes como la esquistosomiasis en países africanos y de Medio Oriente.

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Básicamente la Hematuria se encuentra como el síntoma principal en forma macroscópica hasta en un 85% de los pacientes. El resto de los pacientes se encuentran con una sintomatología urinaria irritativa como la urgencia, polaquiuria y disuria.

La exploración física en un alto porcentaje de los pacientes es negativa, solo en algunos casos

Fig. 63-1.Urografía Excretora. Defecto de llenado (masa) por cáncer de vejiga, pared lateral izquierda.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

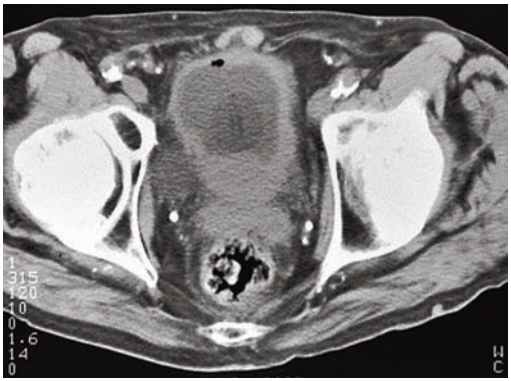


Fig. 63-2. TAC. Cáncer de Vejiga.

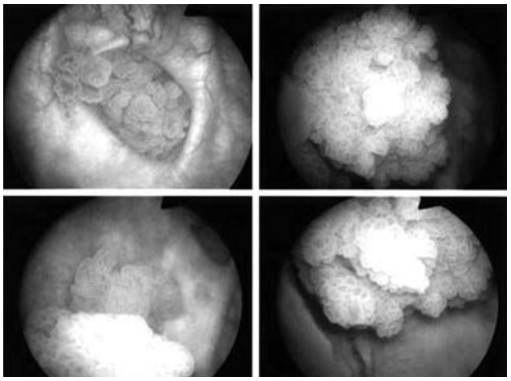


Fig. 63-3. Cistoscopia: Cáncer de Vejiga.

se encuentra la palpación de tumores en hipogastrio, datos de Insuficiencia renal, Uropatía Obstructiva y metástasis tumorales.

ESTUDIOS GENERALES

Se solicitan los estudios básicos de Laboratorio y Gabinete, dentro de los cuales encontraremos diversos cambios que sobresalen: Anemia en la biometría hemática, elevación de Creatinina y alteración en los Electrólitos Séricos en la Química Sanguínea.

Algunos otros exámenes como son la presencia de estudios radiológicos como la Urografía Excretora que hasta nuestros días continúa siendo el estudio ideal para ver los cambios anatómicos del tracto urinario (Fig. 63-1); la Tomografía Abdomino-pélvica, que actualmente se considera como un estudio de extensión (Fig. 63-2).

Diversos marcadores tumorales se han tomado en cuenta hasta la fecha como el Antígeno Tumoral de Vejiga (BTA), los cuales se han abandonado por la presencia de resultados falsos (+) hasta en un 70% de los casos.

Sin embargo, el estudio ideal hasta nuestros días es la realización de la Cistoscopia, la cual juega un papel importante y relevante en el diagnóstico de la enfermedad pues permite valorar características de la vejiga como son su aspecto, presencia de uno o varios implantes, capacidad vesical y elementos adjuntos como es el caso de la próstata (Fig. 63-3).

Una vez diagnosticado el tumor, un elemento importante, es la toma de biopsia, la cual dependiendo de lo que determine el urólogo, puede ser realizada en el momento de llevar a cabo la Cistoscopia o bien por medio de la realización de una Resección Transuretral de Tumor de Vejiga (RTU-TV).

DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

La gran mayoría de los tumores de vejiga corresponde a Carcinoma de Células Transicionales en un 92%, el 7% corresponde a Carcinomas Epidermoides y un 1% corresponden a Adenocarcinomas y tumores indiferenciados.

Algunos aspectos importantes dentro del Carcinoma de Células Transicionales, son la presencia del termino Papiloma, el cual está reservado a aquellos que están cubiertos por epitelio indistinguible y cuyo espesor no excede las 6 capas celulares, sin embargo, este termino no implica benignidad ya mas del 3% de los papilomas avanzan a un verdadero carcinoma vesical.

En forma general, podemos dividir a los tumores de Células Transicionales superficiales (que infiltran mucosa y/o lámina propia) y profundos (capa muscular en adelante). Dicha división es importante como valor pronostico de la enfermedad.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Otro aspecto importante, es el grado de diferenciación celular dependiendo de la clasificación de Ash, teniendo así los bien, moderados o mal diferenciados.

Cabe mencionar que los tumores epidermoides generalmente se encuentran asociados a factores irritantes como infecciones crónicas, aplicación de catéteres vesicales, litos vesicales, por esta razón son de mal pronóstico.

Así mismo, el Adenocarcinoma, se asocia a historia crónica de cistitis, mucina en la orina, cistitis glandular, metaplasia glandular,

CLASIFICACIÓN

Diversas clasificaciones se han utilizado en los tumores vesicales, desde 1922 hasta nuestros días, siendo la más utilizada en los servicios de Urología la clasificación de Jewett-Marshall

In situ.

- A invade la lámina propia.
- B1 invade la muscular superficial
- B2 invade la muscular profunda.
- C invade la grasa perivesical.
- D1 metástasis ganglionares por debajo de la bifurcación de la aorta.
- D2 metástasis viscerales

TRATAMIENTO

Dos elementos importantes deben de ser tomados en cuenta para poder definir la terapia adecuada: Diagnóstico Histológico y la Etapa Clínica.

TUMORES SUPERFICIALES (0 – B1): Algunos pueden ser tratados simplemente con la Resección Transuretral del tumor y vigilancia por medio de cistoscopia cuando no invaden mas allá de la mucosa y la capa muscular superficial, aunque se encuentra una gran utilidad en la aplicación de terapia intravesical con BCG, Mitómicina C, Thiotepa o Adriamicina.

La utilidad de los agentes intravesicales es la de dar una respuesta inflamatoria tardía que desencadena fenómenos inmunológicos en los pacientes, lo cual da la efectividad de los mismos.

TUMORES SUPERFICIALES (B2): La vejiga, esta considerada como un músculo (músculo detrusor) y por lo tanto tiene una red importante de linfáticos la cual se hace mayor al profundizar en el músculo, es por esta razón que la Cistectomía Radical continúa siendo una opción terapéutica en esta etapa.

La utilidad de la quimioterapia y radioterapia en esta etapa son controversiales ya que no se ha observado un aumento en la sobrevida de los pacientes los cuales tienen este tratamiento contra el quirúrgico.

TUMORES PROFUNDOS (C y D): La utilidad de la quimioterapia en estos pacientes continua siendo la mejor opción, a pesar de su alta toxicidad, diversos esquemas se han utilizado en el mundo, sin embargo, en nuestro país dos siguen siendo de gran utilidad: MVAC (Metotrexate, Vinblastina, Adriamicina, Cisplatino) y CISCA (Cisplatino, Ciclofosfamida y Epirubicina).

BIBLIOGRAFÍA

1. National Comprehensive Cancer Network NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology.v2. 2008. Disponible en: http://www.nccn.org
2. International Union Against Cancer (UICC). Disponible en: http:// www.uicc.org
3. National Cancer Institute (NCI). Disponible en: http:// www.cancer.gov
4. De Vita V, Hellman S, Rosenberg SE. Cancer Principles and Practice of Oncology. 8 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2008.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

64 CÁNCER DE PRÓSTATA

Octavio Villanueva Curiel

INTRODUCCIÓN

En nuestro país el Cáncer de Próstata, se encuentra como el segundo más importante después del pulmonar en hombres, llegando a ocupar hasta 345/100000 nuevos casos en el mismo cada año.

FACTORES ETIOLÓGICOS

Básicamente se han encontrado diversos elementos importantes entre los que sobresalen los factores hormonales siendo mas elevada la presencia de un factor dependiente a la testosterona, lo cual es mayor entre pacientes de raza negra que en los caucásicos (2:1), por lo que se considera como un segundo factor el racial, además de una predisposición genética por la presencia de pacientes que tienen historia de cáncer en el padre (3:1).

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Los síntomas urinarios en los pacientes con cáncer de próstata no difieren de aquellos que tienen hiperplasia de próstata, tanto en la sintomatología urinaria obstructiva baja como en la irritativa, por lo que la diferencia entre ambas entidades nosológicas básicamente es la exploración física del paciente y la toma de estudios de laboratorio y gabinete con la finalidad de llegar al diagnóstico adecuado de esta patología.

A pesar de lo mencionado, la presencia de sintomatología en estadios avanzados es característica de los pacientes por la presencia de diseminación hematógena y linfática siendo dentro de estas lo más habitual la presencia de dolor óseo hasta en un 90% de los mismos.

Como mencionamos anteriormente la exploración del paciente debe de ser meticulosa ya que la pauta en el diagnostico a pesar de los mitos y tabúes que los rodean sigue siendo el Tacto Rectal lo cual confirma el diagnóstico hasta en un 80%.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Diversos cambios se han presentado en los últimos años, en el diagnostico oportuno de otras neoplasias, sin embargo, en relación al Cáncer de Próstata, los elementos diagnósticos siguen sin cambios a pesar del advenimiento de los años.

Los elementos más importantes siguen siendo la toma de Antígeno Prostático Específico, Ultrasonido Transrectal de Próstata, Tomografía Abdominopelvico y Gamagrama Oseo.

Antígeno Prostático Específico: Descubierto en la década de los 70's, producto de una violación, es hasta la fecha el marcador ideal en el diagnóstico de ésta entidad, aunque en ultimas fechas se ha observado que no es tan específico, se considera una glicoproteína de 34 Kd con una

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

vida media de 2.2 a 3.2 días, los valores de referencia continúan siendo los mismos del 0.0 a 4.0 ng/ml, sin embargo, pueden elevarse por otras entidades patológicas teniendo inclusive un valor falso (+) en el mismo.

Ultrasonido Transrectal de Próstata: Considerado hasta el día de hoy como el elemento ideal para el estudio integral del parénquima prostático, no solo por su alta sensibilidad y especificidad, ya que permite la toma de biopsias en aquellos pacientes en los que se presentan alguna duda en el diagnostico, sin embargo, la única disyuntiva sigue siendo el costo elevado del estudio (Fig. 64-1).

Tomografía Axial Computada: Se considera como un estudio de extensión en los pacientes ya que permite tener una estadificación de actividad ganglionar en pacientes que serán sometidos a Prostatectomía Radical por estadios iniciales (Fig. 64-2).

Gamagrama Óseo: Estudio invasivo por la aplicación de radiofármacos dentro de los cuales el Tecnecio 99 es el ideal, pues tiene una gran afinidad por el hueso y su vida promedio de 6 días para eliminarse en el cuerpo, permite así valorar la presencia de metástasis óseas, en caso de diseminación hematógena (Fig. 64-3).

DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

Como se comentó, el Ultrasonido Transrectal de Próstata, aparte de una buena evaluación del parénquima prostático, permite la toma de biopsias las cuales, deben de llevar una buena preparación del paciente con la finalidad de evitar una sepsis generalizada. Lo ideal es preparar al mismo con enemas evacuantes y antibioticoterapia por lo menos 3 días previos a la toma de dicho estudio. Dichas biopsias son de gran utilidad para tomar la decisión terapéutica quirúrgica o paliativa en la enfermedad del paciente.

Cabe mencionar en este apartado que los pacientes con Adenocarcinoma de Próstata deben de ser clasificados por su puntaje de Gleason, el cual está determinado en 10 puntos y se resume en aquellos bien, moderadamente y mal diferenciados.

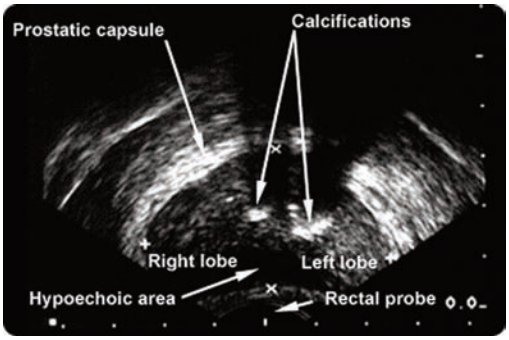


Figura 64-1. USG. Cáncer de próstata

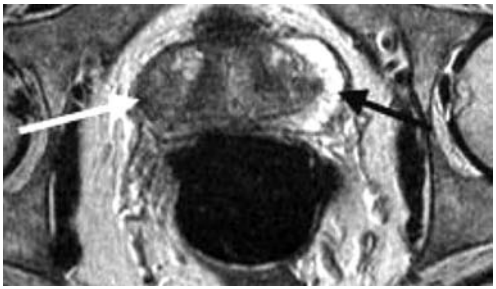


Figura 64-2. RM Axial. Cáncer de próstata sin invasión de la cápsula.

Figura 64-3. Gamagrama óseo. Metástasis.

ESTADIFICACIÓN

Hablar de Cáncer de Próstata, es comentar el sistema TNM que se ha propuesto por la Unión Inter-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

nacional contra el Cáncer (UICC), sin embargo, por su facilidad en el manejo, la clasificación de Whitmore es la mas popular hasta el momento.

A: Carcinoma no detectado clínicamente y encontrado por hallazgo en prostatectomía.

A1: Lesiones en menos del 5% del material estudiado y con una suma de Gleason menor de 7.

A2: Lesión en más de 5% del material estudiado o etapa A1 con suma de Gleason mayor de 7.

B: Carcinomas localizados en próstata y detectados clínicamente.

B1: Nódulo no mayor de 1.5 cm confinado a un lóbulo y rodeado de tejido sano.

B2: Tumor que involucra todo un lóbulo o más, pero intraprostático.

C: Tumor con extensión más allá de la cápsula prostática o bien invasión de vesículas seminales.

C1: Tumor menor de 6 cm que penetra a través de la cápsula o a las vesículas seminales.

C2: Tumor mayor de 6 cm que puede estar fijo a la pelvis o con invasión a la vejiga, ureteros, o recto.

D: Metástasis.

D1: Metástasis a ganglios pélvicos.

D2: Metástasis a ganglios extrapélvicos o a distancia.

TRATAMIENTO

En nuestros días, al ser el segundo Cáncer más común en el mundo, le permite tener múltiples opciones terapéuticas del mismo, sin embargo, esto depende de elementos del paciente aunados a lo mencionado anteriormente.

Prostatectomía Radical: Considerada como una opción terapéutica por el aumento de la expectativa de vida en los pacientes menores de 70 años, a pesar de sus efectos adversos ampliamente conocidos en el mundo, como son la Disfunción Eréctil, Incontinencia Urinaria, Estenosis de Uretra, los cuales han mejorado notablemente por la presencia de nuevas modalidades dentro de la técnica quirúrgica ya sea clásica o laparoscópica.

Resección Transuretral de Próstata: A pesar de no ser considerada un tratamiento del Cáncer de Próstata, es una buena opción en aquellos pacientes con retención urinaria y obteniendo material para estudio histopatológico.

Castración Quirúrgica: Gracias a los estudios de Huggins en 1948 al descubrir la relación hormonodependiente a la Testosterona, en el Cáncer de Próstata, se utiliza como una modalidad terapéutica en países como el nuestro, a pesar de efectos adversos como la disminución de la libido, bochornos, disfunción eréctil.

Agonistas LHRH: Estos agentes como el Leuprolide, en forma mensual o trimestral, presentan niveles de castración similares a los quirúrgicos por una desensibilización de las gonadotropinas hipofisiarias, lamentablemente el costo elevado del medicamento hacen que sea poca efectiva su utilidad.

Antiandrógenos: Medicamentos como la Flutamida y la Nilutamida, actúan por bloqueo de los receptores de la dihidrotestosterona, produciendo así niveles bajos de testosterona sérica, sin embargo, no son tan efectivos como monoterapia y deben de ir combinados con agonistas LHRH e inclusive producen efectos adversos como alteraciones en la función hepática y diarrea.

Radioterapia: Considerada como una buena opción para pacientes con Cáncer de Próstata localizado y en estadios C; ya sea en forma externa o intersticial con aplicación de semillas. A pesar de que sus efectos adversos continúan siendo ampliamente conocidos como la Disfunción Eréctil, migración de las semillas.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Comprehensive Cancer Network NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology.v2. 2008. Disponible en: http://www.nccn.org
2. International Union Against Cancer (UICC). Disponible en: http:// www.uicc.org
3. National Cancer Institute (NCI). Disponible en: http:// www.cancer.gov
4. De Vita V, Hellman S, Rosenberg SE. Cancer Principles and Practice of Oncology. 8 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2008.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

65 CÁNCER DE TESTÍCULO

Michelle Aline Villavicencio Queijeiro

El cáncer de testículo es la neoplasia sólida[1] más común en hombres jóvenes, aunque solo corresponda al 1% de todas las neoplasias en el hombre. El 95% de estas neoplasias corresponden a los tumores de células germinales. Los avances en el tratamiento en los últimos 40 años han producido un incremento en la supervivencia libre de enfermedad.

Las glándulas sexuales primitivas aparecen durante la 5-6ta[2] semana en el reborde urogenital, en la 7ma semana se presenta el proceso de diferenciación del testículo. En el 3er mes de vida intrauterina se sitúan en el retroperitoneo, y permanecen en el canal inguinal hasta el 7mo mes, es en el 8vo mes que migran hacia la bolsa escrotal.

Los testículos están cubiertos por las siguientes capas:

- Túnica vaginalis cubre la parte anterior y laterales.
- Túnica albugínea, al evaginarse esta forma el mediastino testicular, que lo divide en lóbulos.
- Músculo dartos.
- Piel del escroto.

Cada lóbulo tiene de 1 a 4 túbulos seminíferos, cada uno contiene una membrana basal de tejido conjuntivo que sirve de soporte (células de Sertoli).

El estroma entre los túbulos seminíferos contiene células intersticiales de Leydig.

La rete-testis desemboca en el epidídimo para posteriormente continuar hacia el conducto deferente, es en esta donde se realiza la maduración de las espermatogonias que darán origen a los espermatocitos.

El drenaje arterial está dado por las espermáticas internas ramas de la aorta, en el escroto por la pudenda.[3] El venoso por el plexo pampiniforme, que drena a la vena espermática del lado derecho llega a la cava y del izquierdo a la vena renal izquierda.

Existen de 4 a 8 troncos linfáticos drenan al hilio del testículo que acompañan a los vasos espermáticos. Los del escroto drenan a la región inguinal, ilíacos internos y región lumbar.

El drenaje tiene un papel fundamental en la estadificación y manejo del cáncer de testículo, por lo que de acuerdo con la AJCC[4] se consideran como ganglios regionales a los siguientes

Derecho: cara anterior lateral y medial de la vena cava inferior y anterior de la aorta (para-aórticos o periaórticos)

Izquierdo: Cara lateral y anterior de la aorta.

1. Interaortocavales.
2. Para-aórticos
3. Paracavales
4. Preaórticos
5. Precavales
6. Retrocavales

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

EPIDEMIOLOGÍA

En las últimas dos décadas se ha visto un incremento en la incidencia de esta neoplasia en el norte de Europa[1], en ciudades industrializadas, en especial en hombres de raza blanca. Corresponde al 1% de las neoplasias en el sexo masculino. En Estados Unidos de Norteamérica la incidencia es de 3.8 por 100,000 hombres. De acuerdo al Registro Histopatologico Nacional RHNM[5] ocupa el 10mo lugar del total de las neoplasias, en la edad preescolar de 1 a 4 años corresponde a la 5ta causa de muerte, mientras que en la edad reproductiva de 15 a 44 años el primero. El 85% de los casos se presenta entre los 15-34 años de edad.

ETIOLOGÍA

Hasta en el 10% de los pacientes con cáncer de testículo existe la asociación con criptorquidia, y esta por si misma se asocia con un incremento en el riesgo de esta neoplasia de hasta 35 veces.[1,2]

Los pacientes con cáncer de testículo unilateral hasta en el 23% pueden tener carcinoma in situ contralateral.

La historia familiar de cáncer de testículo[6] incrementa el riesgo relativo de 6-10 veces en los hermanos o hijos de los hombres afectados.

Otros de los factores que han sido implicados como factores de riesgo para el desarrollo de esta neoplasia son: Exposición in útero a estrógenos o dietilbestrol, traumatismos, infecciones virales y vasectomía, además de síndrome de Klinefelter.

PATOLOGÍA

La clasificación más utilizada es la de la OMS[2] (Organización Mundial de la Salud)

I. Tumor de células germinales (95%)
   a) Seminoma (clásico, anaplásico y espermatocítico)
   b) Carcinoma embrionario
   c) Teratoma (maduro o inmaduro)
   d) Coriocarcinoma
   e) Tumor de saco vitelino (tumor de seno endodérmico en prepúberes).
II. Tumores de cordones sexuales (estroma)
   a) Tumor de células de Leydig
   b) Tumor de células de Sertoli
   c) Tumor de células de la granulosa
III. Tumores de cordones sexuales germinales mixtos.
   a) Gonadoblastoma
IV. Misceláneos.
   a) Linfoma
   b) Plasmocitoma
   c) Sarcoma
   d) Adenocarcinoma de rete testis
   e) Mesotelioma maligno

Existe una clasificación clínica en: Tumores germinales seminomatosos y no seminomatosos.[6]

Seminomatosos

Los seminomatosos corresponden al 50-60% de los tumores de células germinales, son más frecuentes en la 4ta década de la vida.[1] Dentro de los 3 subtipos que abarca este: el espermatocítico es raro, con mejor pronóstico que el clásico. Se puede presentar una variante de seminoma con células de sincitiotrofoblasto que puede elevar en 15-20% la fracción B-HCG. El seminoma puro se diagnóstica en promedio a los 40.5 años y se caracteriza por su diseminación linfática en sentido ascendente.

No seminomatosos

Los no seminomatosos se asocian a mayor posibilidad de metástasis ganglionar y a distancia por la diseminación hematógena a hígado, pulmón, y sistema nervioso central, son más frecuentes en la 3ª década de la vida, la edad promedio al diagnóstico es de 31.7 años, se caracteriza por tener diseminación hematógena. El tipo más común es el carcinoma embrionario, que se caracteriza por

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

ser el más indiferenciado, con frecuencia se observa necrosis y hemorragia.[2,7]

El coriocarcinoma está compuesto de citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto.

El teratoma se compone de 2 o más capas germinales (ectodermo, mesodermo o endodermo).El teratocarcinoma más común

SÍNTOMAS Y SIGNOS

Se caracteriza por ser un crecimiento indoloro del testículo de 4 a 6 meses de evolución, puede existir antecedente de traumatismo.[6] (Fig. 65-1). Hasta en el 33% puede haber dolor lumbar o abdominal secundario a enfermedad metastásica. La sintomatología sistémica se presenta solo en caso de involucro al pulmón e hígado. Es poco frecuente que los pacientes de forma inicial debuten con metástasis a sistema nervioso central, que puede originar síntomas de afección de pares craneales, medula espinal.[1]

Figura 65-1. Tumor Testicular.

Figura 65-2. Cáncer de Testículo.

Los síntomas sistémicos como anorexia, pérdida de peso

Lesión en cuello por afección ganglionar

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se debe realizar con las siguientes entidades[1,6]:

- Torsión testicular, el dolor es severo y agudo
- Epididimitis u orqui-epididimitis, esta se asocia con fiebre y el dolor no es agudo
- Hidrocele
- Varicocele
- Hernia
- Hematoma
- Espermatocele

DIAGNÓSTICO

En la historia clínica se debe interrogar de forma directa acerca de los siguientes antecedentes: criptorquidia y cirugía inguinal o escrotal. En el examen físico se debe realizar una exploración cuidadosa de las características (tamaño, consistencia) de cada uno de los testículos y el escroto (Fig. 65-2), revisión de la región inguinal bilateral, y de abdomen para descartar enfermedad metastásica en retroperitoneo.

Dentro de los estudio de laboratorio se debe realizar biometría hemática, pruebas de funcionamiento hepático, química sanguínea, depuración de creatinina, determinación de marcadores tumorales que incluye los siguientes: deshidrogenasa láctica (DHL), fracción β de hormona gonadotropina coriónica (b-HGC) y a-feto proteina (AFP).[2]

La deshidrogenasa láctica tiene un valor pronóstico en especial en los seminomatosos ya que se eleva hasta en el 80% de los casos y en 60% de los no seminomatosos.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

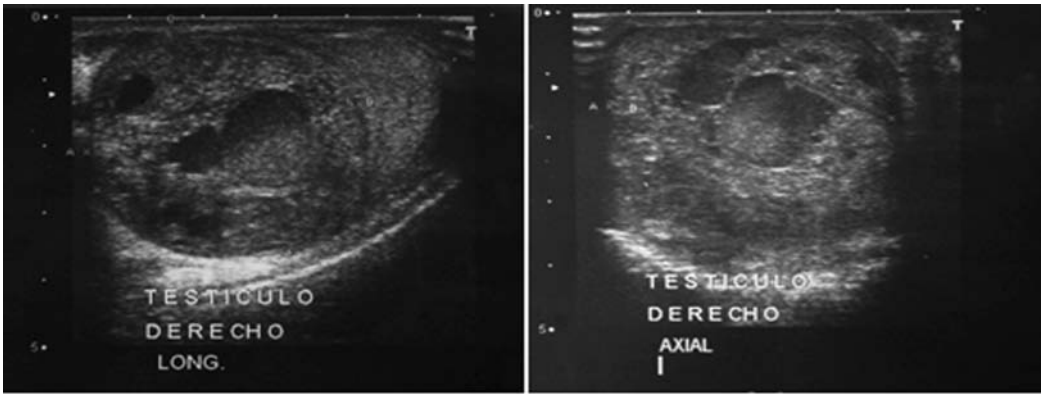


Figura 65-3. USG. Tumor testicular, aspecto heterogéneo, bordes irregulares y mal definidos.

La alfafetoproteína y la fracción beta de hormona gonadotropina coriónica (b-HGC) se eleva en los no seminomatosos hasta en el 80% de los hombres.[7]

La sola elevación de estos marcadores no establece el diagnóstico de cáncer de testículo sin embargo si se elevan demasiado en hombres lo más probable es que se trate de esta neoplasia.

La fosfatasa alcalina se eleva en caso de enfermedad metastásica.

Como parte de los estudios de gabinete debe realizarse:

- Ultrasonido de ambos testículos permite distinguir si la lesión es intra o extratesticular. (Fig, 65-3)
- Tele radiografía de tórax,
- TAC. Abdomen Pélvis. (Fig. 65-4, 65-5).
- Tomografía de tórax en caso de no seminoma
    - En caso de sospecha de cáncer de testículo, está CONTRAINDICADA la toma de biopsia escrotal, ya que se modifica la historia natural de la lesión, al alterar el drenaje normal, modificando el pronóstico del paciente se compromete en 15% si hay biopsia, incisión escrotal o cirugía inguinal previa. Ni siquiera en manos expertas (cirujano oncólogo o urólogo) está indicada la biopsia escrotal.[1,2]

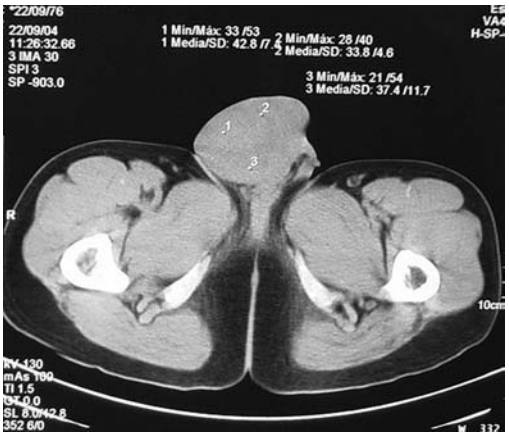


Figura 65-4. TAC pelvis. Neoplasia testicular

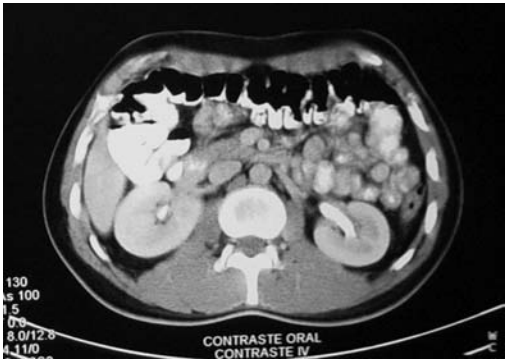


Figura 65-5. TAC Abdomen-pelvis. Adenopatías retroperitoneales.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

CLASIFICACIÓN

Se utiliza el sistema de la AJCC[4], el cual es el siguiente:

TABLA 65-1. Estadificación TNM

T	N	M
Tx sin poder evaluarse el tumor primario. T0 Sin evidencia de tumor Tis Carcinoma in situ. Intratubular	NO Sin metástasis a ganglios regionales.	MO Sin metástasis a distancia
pT1 Tumor limitado a testículo, sin invasión vascular o linfática (túnica albugínea)	N1 Metástasis a un ganglio linfatico de 2cm o ménos o múltiples menores de 2cm	M1 Metástasis a distancia 1a Metástasis pulmonares o ganglios no regionales 1b Metástasis a distancia diferentes a pulmón o a ganglios no regionales.
pT2 Tumor limitado a testículo, con invasión vascular o linfática (túnica vaginalis)	N2 Metástasis a un ganglio linfático de 2 a 5 cm o múltiples mayores de 2 cm pero menores de 5 cm.	
pT3 Tumor invade el cordón espermático con o sin invasión vascular o linfática	N3 Metástasis a un ganglio linfático mayor de 5 cm	
pT4 Tumor invade escroto con o sin invasión vascular o linfática		

TABLA 65-2. Estadios clínicos

Estadio	T	N	M	S
IA	pT1	N0	M0	S0
IB	pT2-4	N0	M0	S0
1S	cT	N0	M0	S1-3
IIA	cT	N1	M0	S0-1
IIB	cT	N2	M0	S0-1
IIC	cT	N3	M0	S0-1
IIIA	cT	cN	M1a	S0-1
IIIB	cT	N3	M0-1[a]	S2
IIIC	cT	cN	M1a-b	cS

Se debe realizar determinación de marcadores tumorales para establecer el pronóstico:

- Sx No se realizaron
- SO Marcadores en límites normales
- S1 DHL < 1.5 o β-HGC < 5000 o AFP < 1000
- S2 DHL 1.5-10 o β-HGC 5000-50 000 o AFP 1000 a 10000
- S3 DHL > 10 o β-HGC > 50000 o AFP > 10 000

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

TABLA 65-3. Grupo Internacional Colaborativo de Cáncer de Células Germinales

PRONÓSTICO	NO SEMINOMA	SEMINOMA
BUENO	Tumor testicular o retroperitoneal sin metástasis pulmonares o viscerales AFP < 1000ng/ml b-HGC < 5000mU/ml DHL <1.5 veces valor normal	Cualquier sitio primario Sin metástasis viscerales AFP normal Cualquier valor de b-HGC y DHL
INTERMEDIO	Tumor testicular o retroperitoneal sin metástasis pulmonares o viscerales AFP >1000 y < 10000ng/ml b-HGC >5000 y < 50000mU/ml DHL >1.5 y < 10 veces valor normal	Cualquier sitio primario Sin metástasis viscerales AFP normal Cualquier valor de β-HGC y DHL
POBRE	Enfermedad en mediastino Sin metástasis pulmonares AFP >10000ng/ml b-HGC >500000mU/ml DHL >10 veces valor normal	No hay pacientes en este grupo

TABLA 65-4. Clasificación de acuerdo al Royal Marsden

ETAPA	CARACTERÍSTICAS
I	Sin evidencia de enfermedad metastásica
II	Enfermedad metastática limitada a ganglios
A	Diámetro máximo menor o igual a 2cm
B	Diámetro máximo mayor de 2, pero menor de 5cm
C	Diámetro máximo de 5 a 10cm
D	Diámetro máximo de más de 10 cm.
III	Ganglios supra o infradiafragmaticos
IV	Enfermedad metastática extralinfática

TRATAMIENTO

Seminoma

Para el tratamiento de este se utiliza la clasificación del Hospital Royal Marsden[1,8] (Tabla 65-4).

En el estadio clínico I, la tasas de supervivencia son del 70-80%, con 10-15% de recaídas en retroperitoneo.

Se debe realizar orquiectomia inguinal radical con ligadura alta del cordón espermático que es curativa en 60-90% de estos casos.[7] (Fig. 65-6).

De acuerdo al reporte de patología existen varias opciones

- Solo cirugía y vigilancia, esta última incluye exámenes de laboratorio como marcadores tumorales, radiografía de tórax y exploración física de forma mensual el primer año, en el segundo cada dos meses, y a partir del tercero cada tres a cuatro meses, la tomografía abdominopelvica el primer año se debe realizar cada dos meses y a partir del segundo cada 4 meses. Se reportan recurrencias en retroperitoneo hasta en el 20% de los pacientes a 2 años.
- Cirugía y radioterapia, esta tiene como finalidad cubrir los ganglios pélvicos ipsilaterales, retroperitoneales, infradiafragmaticos y para-aorticos.

Los siguientes factores modifican la supervivencia por lo que son indicaciones para radioterapia: [7]

- Edad < 34 años
- Tumor de más de 4cm
- Permeación linfovascular
- Invasión túnica albugínea, epidídimo, cordón espermático

En el estadio clínico II A y B pueden recibir tratamiento con radioterapia con tasas de supervivencia libre de enfermedad a 5 años del 90%, comparado con 85% en el IIC.[6,7]

A partir del estadio IIB el manejo es con quimioterapia basada en platino, seguido de radiote-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

rapia lo que ha incrementado la supervivencia hasta el 97%

En el estadio III el tratamiento es con quimioterapia y en caso de respuesta se puede utilizar la radioterapia como tratamiento complementario.

No seminomatosos

En los tumores no seminomatosos en el estadio clínico I después de la cirugía, se administra quimioterapia en caso que en reporte de patología se describa alguno de los siguientes factores: invasión linfovascular, componente embrionario, ausencia de componente del saco de yolk[8]

En los estadios II A y B, las tasas de recurrencia se incrementan a más del 30% por lo que deben recibir tratamiento complementario con quimioterapia y en caso de persistencia en la elevación de los marcadores séricos se debe evaluar la disección retroperitoneo.[6]

En el estadio III se utiliza la escala pronostica (Ver Tabla 65-3), para el número de ciclos de quimioterapia a administrar que va de 4 a 6, en caso de respuesta del 50% se debe administrar tratamiento complementario con resección quirúrgica.

COMPLICACIONES

Dentro de las complicaciones agudas de la cirugía están las infecciones con una frecuencia de menos del 5%, de la radioterapia son la nausea, el vómito, y la diarrea y de las tardías se puede presentar azoospermia la cual revierte al año del tratamiento con radioterapia.[2,3,6]

Figura 65-6. Pieza quirúrgica. Orquiectomía Radical.

Las asociadas a la administración de quimioterapia están las agudas como la toxicidad hematologica y de las tardías la cardíaca, renal y pulmonar que se presentan en menos del 5% de los pacientes.[6]

PRONÓSTICO

En el seminoma la supervivencia a 10 años es alta de alrededor del 96-98% para el estadio I, para el IIA,B del 92-86%, en el IIC 70% sólo con radioterapia, para el IID 90% con radioterapia y quimioterapia, y en el III del 80%.[9]

En los no seminomatosos la supervivencia en el estadio clínico I es del 80-90%, en el II-III va del 60-70%, sin embargo deben tomarse en cuenta los factores pronósticos relacionados con el tumor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Khan O, Protheroe A. Testis Cancer. Post Grad Med J 2007;83:624-632
2. Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Principles and Practice of Oncology. 7TH Edition 2005:1269-1295.
3. Perez CA, Brady LW, Halperin ECet al. Principles and Practice of Radiation Oncology. 4th Edition, 2004: 1763-1785.
4. Sobin LH, Wittekind C.TNM Classification of Malignant Tumors. Sexta Edición 2002, p 199-202. (21)
5.CompendioCáncer/RHNM/2001/Morbilidad/Mortalidad Disponible en: http://www.dgepi.salud.gob.mx/diveent/rhnm-01/rhnm-01.htm
6. Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ. Cancer Management: A Multidisciplinary Approach 7th edition 2003. 383-402
7. Gunderson LL, Tepper JE. Clinical Radiation Oncology. 2nd Edition, 2007.
8. Oliver T. Conservative management of testicular germ cell tumors. Nat Clin Pract Urol 2007;4:550-560
9. Hansen EK, Roach M. Handbook of Evidenced-based Radiation Oncology. 2007;319-324.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

66 CÁNCER DE PENE

Adrián Óscar Ibañez García

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de pene constituye el 1% de las neoplásias del aparato urinario (*American Cancer Society*). En los Estados Unidos de América la tasa estimada es de 1-2 casos por cada 100,000 hombres por año. La Sociedad Americana del Cáncer, estimó alrededor de 1400 casos nuevos en el 2004. Los registros en Europa hablan de un 0.4 a 0.6% de casos por año. En otras latitudes, esta entidad es un verdadero problema de salud, por ejemplo, en Sudamérica y África, puede llegar a constituir hasta el 10% de los casos de malignidad en varones. Brasil tiene frecuencias de 8.3 casos por 100,000 habitantes, siendo uno de los países más afectados del cono sur. Uganda es el país africano que más casos de cáncer de pene presenta, llegando a exhibir hasta 1 caso por cada paciente de 75 años edad, otro reportes indican hasta el 12.2% de todos los cánceres diagnosticados en dicho país. En la India, país de Asía oriental, los registros presentan frecuencias estimadas del 0.7 al 2.3 por 100,000 habitantes (Indian Council); En ese mismo país, pero en zonas rurales, pueden presentarse 3 casos por 100,000 habitantes, lo que correspondería de acuerdo a sus registros neoplásicos en más del 6% de los procesos malignos en el hombre. Otras publicaciones han llegado a estimar hasta un 16.7%. En contraparte, la más baja incidencia de esta neoplasia se observa en judíos y árabes. En México de acuerdo al registro histopatológico del 1998, corresponde al 2% de las neoplasias urinarias, de hecho es un padecimiento urológico poco común en México ocupando el cuarto lugar de los tumores urológicos. En cierta forma, es una enfermedad de los adultos mayores, por ende no es común en jóvenes, sin embargo se han descrito casos en pacientes de la tercera década de la vida, e incluso en niños. Por lo general se diagnostica entre la sexta y séptima década de la vida (INCan).

ETIOLOGÍA

Se considera multifactorial. Sin embargo se deben considerar los siguientes factores de riesgo.

Edad

Corresponde a los grupos de edad entre los 60 y 70 años, de acuerdo a diferentes referencias norteamericanas, europeas y latinoamericana. No obstante, la edad no es un factor crucial, esto quiere decir, que se presenta en estos grupos etarios, sí y solo sí, se presentan los factores de riesgo que a continuación se describen.

Circuncisión

Algunos, pero no todos los estudios de observa-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

ción sugieren que la circuncisión masculina en recién nacidos está relacionada con un descenso en el riesgo de cáncer del pene. En los Estados Unidos, el cáncer de pene es un tipo de cáncer relativamente poco frecuente, probablemente debido a las condiciones sanitarias e higiénicas superiores del país, junto con la práctica común de la circuncisión. La circuncisión se ha establecido como una medida profiláctica y reductora del riesgo del cáncer de pene. El carcinoma epidermoide es muy raro en judíos y musulmanes, en quienes se practica la circuncisión durante el periodo neonatal y la juventud, respectivamente, así mismo el cáncer de pene es raro en los Ibos de Nigeria, donde comúnmente se practica la circuncisión como rito de iniciación después del nacimiento. Por medio de datos ya publicados, si la relación es de carácter casual, se necesitan 900 circuncisiones para prevenir un solo caso de cáncer invasivo del pene. La frecuencia del carcinoma de pene guarda relación con la presencia de fimosis y mala higiene, lo que permite que las bacterias como Corynebacterium esmegmatis transforme el esmegma en esteroles altamente carcinógenos. Por lo tanto, no es sorprendente que esta enfermedad maligna en particular sea extraordinariamente común en América Central y América del Sur, así como en otros países del Tercer Mundo, en donde la salud pública y la higiene personal a menudo son escasas. Además, la circuncisión, que es una práctica que podría mejorar la higiene, normalmente no se hace.

Virus del Papiloma Humano

Algunos estudios indican un vínculo entre la infección por el virus del papiloma humano (HPV, por sus siglas en inglés) y el cáncer del pene a razón de la fuerte conexión con el cáncer cervical. El virus del papiloma humano es altamente infectante, y tiene la característica de permanecer en periodo de latencia por mucho tiempo. Se han determinado 75 tipos de VPH, sin embargo no todos tienen manifestaciones clínicas como tal. Lesiones visibles como los condilomas genitales (condilomas acuminados) o lesiones anogenitales tiene en un 85% material genético de VPH tipo 6 o el tipo 11. No obstante las lesiones que nos incumben son las lesiones microscópicas de los pacientes masculinos, las cuales presentan material genético del VPH tipo 16 y tipo 18 en un 60% a 75% de los casos. Esas lesiones solo pueden hacerse visibles con ácido acético, manifestándose como lesiones acetoblancas. Ciertamente el papel de oncogénico de estos virus se encaminan primero a crear lesiones de tipo displasia, lesiones intraepiteliales y carcinoma.

Los VPH de alto riesgo (16,18, 45, 56) han sido detectados por medio de PCR hasta en un 40% de los cánceres de pene. Se han encontrado anticuerpos contra el VPH-16, que es un tipo específico de virus del papiloma que también está relacionado con el cáncer cervical, en muchos pacientes con cáncer de pene. Los papilomas humanos 16 y 18 se relacionan con carcinoma de pene en más del 50% de los casos, lo que contribuye en gran medida a la irritación crónica (balanitis) y el carcinoma in situ. Otros estudios han referido la presencia de DNA del VPH en las células cancerosas hasta en un 50%. Estudios de observación han mostrado una incidencia menor de VPH del pene en hombres que se les ha practicado la circuncisión (coeficientes impares = 0,37; 95% intervalo de confianza 0,16 a 0,85).

Ciertamente, en diferentes tipos de lesiones oncológicas existen procesos premalignos, los cuales serán la génesis de un cáncer como tal. El carcinoma in situ de pene o enfermedad de Bowen, la cual supuestamente es precursora del cáncer epidermoide invasor de pene, tiene una asociación mucho más estrecha con el VPH, pues se detecta en el 80% de las lesiones. Paradójicamente y a pesar de lo explicado no existe un peso suficiente para que el VPH origine propiamente dicho un cáncer, de hecho se plantea que la génesis de esta entidad es multifactorial, aunando a esta el tabaquismo.

A pesar de esto, se han detectado oncoproteínas estimuladoras de la proliferación celular, entre estas, la oncoproteína VPH E6 y E7. Se ha obser-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

vado la unión de E6 a la ubiquitina dependiente de proteinasa la cual promueve la degradación del p53. E7 desplaza la transcripción del factor E2F de la proteína RB (retinoblastoma), alterando el ciclo celular.

Desgraciadamente no todos los estudios presentan este mecanismo molecular de forma fehaciente como lo hace el cáncer cervicouterino. Se ha visto que la inestabilidad cromosomal, coopera con la activación de oncogenes, mutilación de sitios del DNA celular y viral, activación de telomerasas. Estos son también algunos de los mecanismos de oncogenicidad de los VPH.

Fimosis

Al menos la mitad de los individuos con cáncer de pene tiene historia de fimosis. Hellberg y colaboradores en Suecia, encontraron un riesgo relativo elevado para cáncer epidermoide de pene en los pacientes de 65 años. La fimosis es un fuerte predictor para el cáncer invasor. Las bases teóricas para la génesis de es la presencia de Corynebacterium esmegmatis, la cual transforma el esmegma en esteroles altamente carcinógenos. El esmegma puede causar hiperplasia epitelial, atípia moderada del epitelio escamoso en el saco prepucial de los hombres con fimosis.

Inflamación Crónica

La asociación de inflamación crónica e irritación en áreas quemadas, lesiones, escaras así como fisuras, son condiciones para la aparición del carcinoma epidermoide en diversos sitios del cuerpo. Bain, Geronemus y colaboradores, han observado la presencia de cáncer de pene con pacientes con estas condiciones. Hellberg y colaboradores reportaron 45% de los pacientes con cáncer epidermoide de pene, tuvieron al menos un episodio de balanitis. El liquen escleroso atrófico (LEA) es una condición inflamatoria de la piel con etiología no conocida. La respuesta autoinmmune es activada por trauma, lesiones o infección como motivo y predisposición.

Nasca y colaboradores reportaron el 5% de 86 pacientes con LEA desarrollaron cáncer de pene en 10 años de seguimiento. Así mismo Bissada y colaboradores reportaron el desarrollo de 15 casos de carcinoma epidermoide en pacientes pos circuncisión que padecieron lesiones crónicas y escaras.

Tabaquismo

La historia de tabaquismo tiene un factor de riesgo independiente para el desarrollo de cáncer de pene. La incidencia de cáncer de pene de los pacientes con hábito tabáquico es de 2.4 veces que los pacientes que nunca han fumado. Sin embargo, la causa no es conocida. Se propone como génesis de esta condición a la acumulación de nitrosaminas en la secreción genital.

Radiación Ultravioleta

El tratamiento con fototerapia a base de rayos ultravioleta ha sido considerado como un fuerte factor de riesgo para el cáncer de pene. Stern y colaboradores, en 13.2 años de seguimiento de estudios prospectivos, encontró que de 892 pacientes masculinos de un estudio de cohorte con psoriasis tratados con metotrexate oral y rayos ultravioleta, se identificaron 14 pacientes (1.6%) con neoplasias genitales, dentro de estas cáncer de pene. Se ha cuestionado la alta prevalencia de cáncer de pene en hombres tratados con rayos ultravioleta, y de acuerdo con un estudio de Aubin y colaboradores, la carcinogénesis es probablemente de acuerdo a la dosis administrada de rayos ultravioleta.

Cáncer Cervico uterino en la pareja

La asociación de cáncer de pene y cáncer cervical en las parejas de los pacientes con cáncer de pene ha sido avalado por varios autores, sin embargo, Hellberg y colaboradores han detectado varios errores metodológicos en tales estudios.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

En una revisión de 1064 pacientes con cáncer de pene en Suecia no pudo demostrar la asociación con cáncer cervical en las parejas. Otros recientes estudios también encontraron una débil asociación en pacientes con cáncer de pene quienes tienen parejas con cáncer cervicouterino.

PATOLOGÍA

El tipo histológico en más del 95% de los casos corresponde al carcinoma epidermoide. Los sarcomas aparecen en un 4% a 5%. Algunas ocasiones pueden afectar al pene otras entidades histológicas tales como el melanoma maligno, carcinoma de células basales, tumores mesenquimatosas, incluido el sarcoma de Kaposi, lesiones metastásicas, leucemias o infiltrado linfomatoso. Las lesiones premalignas son al eritroplasia de Queyrat, enfermedad de Bowen, balanitis xerótica obliterativa y el tumor de Buschke-Löwenstein. La mayor parte de las lesiones se localizan en la porción distal del pene, siendo el glande la zona más afectada (48%), el prepucio (21%) el surco balano prepucial (6%) y el cuerpo (< 2%). La multicentricidad se encuentra en un 9% de los casos. Desde el punto de vista macroscópico hay dos tipos: papilar y plano. Las lesiones papilares se parecen a los condilomas acuminados y pueden producir una masa fungosa con aspecto de coliflor. Las variedades planas se presentan como áreas de engrosamiento epitelial de color gris y producen grietas en la mucosa. Al crecer forman una pápula ulcerada. Los patrones más morfológicos más frecuentes son: de crecimiento superficial, crecimiento vertical o nodular y el verrugoso (Fig. 66-1). Histológicamente, tanto las lesiones papilares como las planas son carcinomas epidermoides con distintos grados de diferenciación. En este tenor, se utiliza la clasificación de Brodie para emitir el grado tumoral. GX, no puede ser determinado, G1, bien diferenciado, G2 Moderadamente diferenciado, G3 pobremente diferenciado y G4 indiferenciado. El carcinoma verrucoso, llamado también condiloma gigante o tumor de Buschke-Löwenstein, es una rara variedad bien diferenciado de carcinoma epidermoide que tiene poca malignidad. Estos son tumores que producen invasión local, pero rara vez originan metástasis. A pesar de que estos son subtipos menos comunes, el carcinoma condilomatoso y el carcinoma basaloide parecen estar más altamente relacionados con los virus de los papilomas humanos particularmente el VPH 16, que el típico carcinoma de células escamosas o el carcinoma verrugoso del pene. Además, se pueden observar carcinomas neuroendocrinos.

Figura 66-1. Cáncer de Pene.

a) Patrón de diseminación

El carcinoma de pene metastatiza por vía linfática y desarrolla embolización más que permeabilidad. La diseminación linfática ocurre primero a nivel inguinofemoral, luego pélvico y al final a distancia. En consecuencia, es extremadamente raro reconocer metástasis distantes, sin enfermedad ganglionar.

Por vía hematógena, en estadios avanzados, se propaga a pulmón, hígado, cerebro, pleura, hueso, piel y otros.

b) Historia natural

Enfermedad Local

El carcinoma epidermoide usualmente tiene un comportamiento de diseminación local a razón de un crecimiento superficial a lo largo del glande o

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

el prepucio Se presenta como una pequeña lesión papilar, exofítica o ulcera escavada la cual no tiende a resolverse de forma espontánea. Esa úlcera se extiende gradualmente hasta extender el pene de forma total (Fig. 66-2). Las lesiones ulceradas son usualmente menos diferenciadas y varias de esas se asocian a enfermedad metastásica regional. Ante ese crecimiento, la fascia de Buck proporciona una barrera fuerte en contra de la infiltración profunda, sin embargo, si la enfermedad no es tratada, el tumor puede horadar hacia el cuerpo cavernoso. La diseminación hematógena usualmente no ocurre después de la extensión vascular hacia el interior del cuerpo cavernoso. La formación de una fístula es resultado del involucro de la uretra.

.

Enfermedad Regional

El cáncer de pene es considerado una enfermedad local y regional. La presencia y extensión de metástasis en los nódulos linfáticos son el principal factor pronóstico en el carcinoma epidermoide del pene. La primera ruta de diseminación metastásica es hacia los nódulos linfáticos. Las metástasis a los nódulos linfáticos superficiales son resultado de la invasión inicial del prepucio, mientras que la afección de los dos relevos tanto superficial como profundo es resultado de un involucro del glande.

El siguiente relevo linfoportador en afectarse es el relevo pélvico. La afección bilateral o cruzado de las zonas linfoportadoras son productos de redes cruzadas abundantes entre los conductos linfáticos subcutáneos y puede presentarse hasta en un 60% de los casos. Esta se observa en los tumores de la línea media. Se presenta hasta un 50% de afección de las zonas linfoportadora inguinal al momento del examen clínico. Cerca del 55% de esos pacientes tienen afección solo inflamatoria secundaria a infección agregada del tumor, mientras que el 45% de estos presentan enfermedad metastásica regional.

Los nódulos linfáticos metastásicos causan inflamación crónica e infección agregada, así como necrosis de la piel. En este caso, estadísticamente estos pacientes sin tratamiento morirán en menos de 1 año, a consecuencia de hemorragia rebelde a tratamiento con erosión de los vasos femorales, sepsis e inanición.

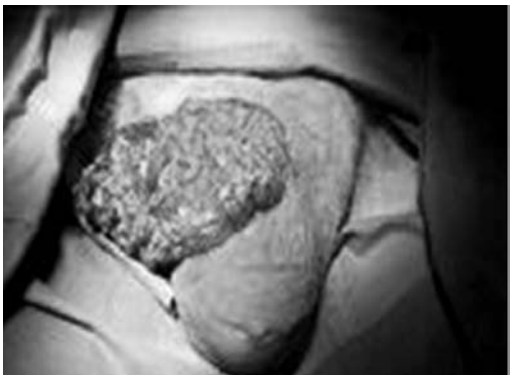


Figura 66-2. Cáncer de Pene localmente avanzado.

Enfermedad a distancia

Menos del 2% tienen diseminación visceral al momento de la presentación. Las metástasis a distancia se manifiestan en pulmón, hígado y hueso. Estas manifestaciones son poco comunes.

SÍNTOMAS

Desafortunadamente, el cáncer de pene a menudo no se diagnostica precozmente porque es tan poco común en los Estados Unidos y en México. Los médicos generales e incluso los urólogos se encuentran con casos de cáncer de pene sólo dos o tres veces en toda su vida profesional. Además, los pacientes a menudo no desean llamar la atención sobre sus genitales, o les da vergüenza hacerlo, y pueden temer a los procedimientos quirúrgicos o a los tratamientos que se realizan en el pene. La presencia de una lesión en el pene es el primer indicio clínico de esta entidad. Ya se tocaron en aparatados previos los tipos de lesiones con que esta se presenta. En ocasiones hasta un 15 a 50% de los pacientes han tenido estas lesiones por más de 1 año, tratándose con medicamentos sintomáticos y sin mejoría.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

SIGNOS

Una lesión elevada pequeña caracterizada por una pápula o pústula que no cura puede desarrollar una lesión exofítica, fungante o infiltrante (Fig.66- 3). También se manifiestan como lesiones eritematosas y superficiales. Esas lesiones ocurren más comúnmente en el glande y menos comúnmente en el surco coronal y el limite entre la piel del pene y mucosa. Si el paciente presenta fimosis, la lesión se presentará como una elevación por debajo del prepucio adosado al glande. Asimismo pueden debutar estos pacientes con una adenopatía inguinal producto de reactividad inflamatoria ó metástasis. Las adenopatías pueden ser, únicas, múltiples, libres o fijas, pueden conformar conglomerados o afectar piel, asimismo se pueden complicar con infecciones sobre agregadas, con la presencia de necrosis, infección del sitio tumoral con la presencia de material purulento (Fig. 66-4) En esta caso los pacientes pueden tener dolor local, fiebre, mal estado general, fiebre, pérdida de peso y apetito.

Figura 66-3. Cáncer de pene lesión exofítica.

Figura 66-4. Cáncer de pene, necrosis e infección del sitio tumoral, metástasis inguinales.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Es probable que la mayoría de estas lesiones estén relacionadas con infecciones bacterianas o fúngicas, o que incluso sean reacciones alérgicas, en cuyo caso todas responderán rápidamente a ungüentos y cremas antibacterianas o antimicóticos. Pero los crecimientos de áreas que vuelven a presentarse o que no sanan deben considerarse malignos hasta que se pruebe lo contrario. Una evaluación adecuada incluye una biopsia.

ESTUDIOS PARA EL DIAGNÓSTICO

Se deben solicitar estudios preoperatorios como hemograma, coagulograma, determinación de glucosa, azoados, valoración cardiológica y telerradiografía de tórax. Por lo regular estos pacientes son añosos, motivo por el cual deben contarse con determinaciones bioquímicas lo más aptas posibles. No hay marcadores tumorales para el cáncer de pene, sin embargo se han reportado varios estudios donde asocian esta neoplasia con hipercalcemia. Autores como Sklaroff y Yogada reportaron en un estudio de 81 pacientes con el diagnóstico de cáncer de pene, realizado en el Memorial Sloan-Kettering, 17 casos de hipercalcemia. El grado de hipercalcemia estuvo en relación con el tamaño tumoral. Estos niveles bajaron cuando el grueso tumoral fue removido por cirugía, incluyendo las metástasis inguinales. Se comenta que sustancias semejantes a la parathormona son producidas por el carcinoma epidermoide del pene.

El conocimiento de la profundidad y extensión del tumor primario así como el involucro inguinal son prioritarios en cualquier cirugía. Este punto es

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

crucial para determinar el procedimiento a realizar en estos pacientes. En la práctica esa decisión esta usualmente basada por los hallazgos en la exploración física. Varios estudios de imagen han sido usados para este propósito, incluyendo el ultrasonido, tomografía axial computadorizada y la resonancia magnética nuclear.

Debido a la pobre resolución que ofrece la tomografía axial computadorizada para delimitar los tejidos blandos patológicos, la resonancia magnética nuclear y el ultrasonido lineal presentan una mayor capacidad para evaluar la extensión del tumor primario. Aunque el USG no puede precisar la extensión del tumor en al área del glande del pene, ofrece una resolución óptima para evaluar la invasión de los cuerpos cavernosos. El espesor de la túnica albugínea es visible con 7.5 MHz, por lo tanto es útil para determinar los procesos tumorales invasivos.

La resonancia magnética ha sido probada en varios estudios y se dice que es el método más sensible para determinar la infiltración del cuerpo cavernoso, sin embargo presenta una especificidad baja además de su alto costo. Lont y colaboradores, recientemente han comparado la precisión del examen físico, resonancia magnética y ultrasonido en la evaluación de la extensión de la lesión primaria, y concluyeron que el examen físico por si solo es un método fiable para determinar el involucro del espesor del pene. El USG e IRMN puede ser reservado sólo cuando existe duda en la exploración física.

Se puede contar con la tomografía axial computadorizada para determinar el tamaño de los ganglios linfáticos. La IRMN también puede determinar el tamaño y características. Sin embargo ninguno de esos medios puede determinar si estas adenopatías son benignas o malignas. Por otro lado la sensibilidad para detectarlas decae con el tamaño de la adenopatía. De acuerdo a los autores Tabatabaei y McDougal, la tomografía y la resonancia magnética nuclear no ofrecen información adicional posterior a un buen examen físico, especialmente en pacientes con ganglios linfáticos no palpables. Horenblas y colaboradores examinaron el papel de la linfografía, tomografía axial computadorizada y biopsia con aspiración con aguja fina para etapificar a los pacientes. En 98 pacientes con cáncer de pene, encontraron que la tomografía ofrecía una precisión para la etapificación local en un 74% de los pacientes. La linfografía se llevó a cabo en 19 pacientes para evaluar la afección ganglios iliacos e inguinales Así mismo, 6 pacientes demostraron ganglios negativos por patología y linfografía; Sin embargo, de los 13 pacientes con ganglios positivos por patología, 9 presentaron una linfografía negativa y 4 positiva. La linfografía presentó una sensibilidad del 31% y una especificidad del 100%. La BAAF se llevó a cabo para evaluar los ganglios linfáticos inguinales. Se demostró una sensibilidad del 71% y una especificidad del 100%. Además de la etapificación por imagen, Cabañas introdujo el concepto de ganglio centinela y toma de biopsia. El concepto fue basado en la creencia de que la diseminación en el cáncer de pene primeramente era hacia los ganglios localizados en el área superior y medial a la unión del cayado de la safena, en el área de la vena epigástrica superficial. Este concepto falló y ya no se recomienda.

Para establecer con precisión el diagnóstico del cáncer de pene se debe examinar la lesión primaria, los ganglios linfáticos regionales y las metástasis a distancia y someterlos a biopsia.

De la lesión primaria debe determinarse el tipo histológico, diámetro de la lesión, y áreas sospechosas, localización en el pene, número de lesiones, morfología y relación con otras estructuras (submucosas, cuerpo esponjoso o cavernoso, uretra), color y límites.

El diagnóstico histológico es esencial antes de iniciar el tratamiento; el propósito no sólo es confirmar la entidad patológica sino determinar el grado tumoral.

Los ganglios regionales se pueden evaluar clínicamente mediante tomografía axial computadorizada, linfografía y, en años recientes azul de isosulfán o sulfuro de tecnecio-99 coloidal. La profundidad del tumor a nivel peneano es difícil de establecer por métodos de imagen, pero

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

puede valorarse con resonancia magnética nuclear y ultrasonido, si bien es difícil la interpretación con estos estudios. No está indicado ningún estudio de imagen en ganglios no palpables. La presencia de metástasis a distancia se valora con radiografía de tórax, tomografía axial computadorizada, resonancia magnética nuclear, gamagrama óseo y determinaciones bioquímicas de enzimas hepáticos y calcio.

Es importante identificar estos casos y referir a la brevedad posible con el experto en oncología para su atención.

ETAPIFICACIÓN

Un sistema de etapificación ideal permite determinar el pronóstico y el debido tratamiento. Sin embargo, el sistema de etapificación del cáncer de pene no es universalmente aceptado. El sistema de Jackson se utilizó desde 1966 para estatificar el cáncer de pene. Sin embargo en 1997, el *American Joint Comité on Cancer* y la Unión Internacional contra el Cáncer establecieron el sistema de TNM con descripción más amplia que hace posible establecer el tratamiento y determinación del pronóstico.

El sistema de etapificación del TNM considera la enfermedad local, regional y metastásica. Es importante determinar el involucro ganglionar ya que juega un papel importante en la etapificación y pronóstico.

Desafortunadamente no puede llevarse a cabo la etapificación N a consecuencia de la determinación del estado ganglionar, es decir, asentar cuales son negativos o positivos. Con el sistema TNM es difícil conocer el status nodal antes de la cirugía.

A pesar de esto, el sistema TNM combinado con la determinación del grado tumoral, aporta un adecuado pronóstico para el involucro ganglionar. Considerando la baja incidencia de cáncer de pene, hacen falta estudios multicéntricos para validar este sistema.

DEFINICIONES TNM

T-TUMOR PRIMARIO

Tx No puede evaluarse el tumor primario
T0 No hay evidencia de tumor primario
Tis Carcinoma in situ
Ta: Carcinoma verrucoso no invasor
T1 Tumor invade tejido conectivo subepitelial
T2 Tumor invade cuerpo esponjoso o cavernoso
T3 Tumor invade uretra o próstata
T4 Tumor invade otras estructuras adyacentes

N-GANGLIOS LINFATICOS REGIONALES

Nx No pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales
N0 No hay metástasis a los ganglios linfáticos regionales
N1 Metástasis en un solo ganglio linfático superficial inguinal
N2 Metástasis en ganglios linfáticos inguinales superficiales múltiples o bilaterales
N3 Metástasis en ganglio(s) linfático (s) profundo (s) o pélvico (s) unilateral (es) bilateral (es)

M-METÁSTASIS A DISTANCIA

Mx No puede evaluarse la metástasis a distancia
M0 No hay metástasis a distancia
M1 Metástasis a distancia

Estadio 0
Tis, N0, M0
Ta, N0, M0
Estadio I
T1, N0, M0
Estadio II
T1, N1, M0
T2, N0, M0
T2, N1, M0
Estadio III
T1, N2, M0
T2, N2, M0
T3, N0, M0
T3, N1, M0
T3, N2, M0

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Estadio IV

T4, cualquier N, M0

Cualquier T, N3, M0

Cualquier T, cualquier N, M1

ASPECTOS GENERALES DEL TRATAMIENTO

Cuando se diagnostica temprano (en estadio 0, estadio I y estadio II) el cáncer del pene es sumamente curable. La posibilidad de curación disminuye en forma pronunciada en el estadio III y estadio IV. Debido a la rareza de este cáncer en los Estados Unidos, los ensayos clínicos específicamente para cáncer del pene son poco frecuentes. Los pacientes con cáncer en estadio III y estadio IV pueden ser candidatos para ensayos clínicos en fase I y fase II donde se evalúan fármacos nuevos, productos biológicos o técnicas quirúrgicas para mejorar el control local y las metástasis distantes.

La selección del tratamiento depende del tamaño, ubicación, invasión y estadio del tumor.

Cáncer del pene en estadio I

La escisión local amplia con circuncisión puede ser terapia adecuada de control para las lesiones limitadas al prepucio. Radioterapia (como la radioterapia de haz externo y braquiterapia). La terapia con rayo láser de Nd: YAG ha ofrecido un control/curación excelente con preservación de la apariencia cosmética y de función sexual. La disección inguinal electiva adicional de ganglios linfáticos clínicamente no complicados (negativos) en conjunción con amputación a menudo se usa para los pacientes con tumores diferenciados precariamente. Sin embargo, la linfadenectomía puede traer morbilidad sustancial como por ejemplo infección, necrosis de la piel, colapso de heridas, edema crónico e inclusive una tasa de mortalidad baja, pero finita. El impacto de la linfadenectomía profiláctica en la supervivencia es desconocido. Por estas razones, las opiniones son controversiales.

Cáncer del pene en estadio II

La amputación sea parcial, total o radical dependerá del grado y ubicación del tumor. Es necesario otorgar un buen margen, por eso se recomiendan por lo menos 2 cm. La radioterapia de haz externo y la braquiterapia son enfoques alternativos. El impacto de la linfadenectomía profiláctica en la supervivencia es desconocido.

Cáncer del pene en estadio III

La amputación sea parcial, total o radical dependerá del grado y ubicación del neoplasma. Asimismo, la adenopatía inguinal en pacientes con cáncer del pene es común pero puede ser el resultado de la infección más que de la neoplasia. Si se palpan ganglios linfáticos agrandados tres o más semanas después de la remoción de la lesión primaria infectada y después de completar un curso terapéutico con antibióticos, se deberá efectuar la disección bilateral de ganglios linfáticos inguinales.

En casos de metástasis comprobada a ganglios linfáticos inguinales regionales sin evidencia de propagación distante, la disección bilateral ilioinguinal es el tratamiento de elección. Sin embargo, ya que muchos pacientes con ganglios linfáticos positivos no se curan, los ensayos clínicos pueden ser apropiados.

Cáncer del pene en estadio IV

No hay un tratamiento estándar que sea curativo para los pacientes con cáncer del pene en estadio IV. La terapia se dirige hacia la paliación, que puede lograrse con cirugía o radioterapia ó quimioterapia. Ensayos clínicos que combinan quimioterapia con métodos paliativos de control local se consideran apropiados para tales pacientes (los fármacos quimioterapéuticos evaluados que tienen alguna eficacia son vincristina, cisplatino, metotrexato y bleomicina).

La combinación de vincristina, bleomicina y metotrexato ha sido eficaz tanto como terapia

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

adyuvante como neoadyuvancia.

Cáncer recurrente del pene

La enfermedad local recidivante puede ser tratada con cirugía o radioterapia. Los pacientes que no obtienen resultados con la radioterapia pueden recuperarse por medio de amputación del pene.

Los pacientes con recidivas ganglionares que no son controlables por medidas locales son candidatos para ensayos clínicos en fase I y fase II que evalúan nuevos productos biológicos y agentes quimioterapéuticos.

COMPLICACIONES

La mayoría de las complicaciones del tratamiento obedecen a dos sitios: La resección del primario y de las zonas linfoportadoras. Por otro lado, se adosa morbilidad si existe radiación previa de la zona. Es importante comentar que el riesgo se eleva si existen patologías previas, como por ejemplo cardiaco, renal, pulmonar, etc. En el caso de la resección del primario se observa: Estenosis del meato (0-40%), infección del sitio operatorio (10%). En el caso de la linfadenectomía: Edema de las extremidades inferiores (2-40%), necrosis del colgajo (21-29%), hemorragia (18%), infección del sitio operatorio (12%), tromboflebitis (5%), etc.

PRONÓSTICO

El riesgo de recurrencia local depende de la modalidad terapéutica utilizada, por ejemplo en el caso de la cirugía las tasas de recurrencia local son inferiores al 10% siempre y cuando el margen quirúrgico previo haya sido de 2 cm como mínimo. El riesgo de recurrencia a regional o a distancia será de 14% a 2 años. Si la modalidad fue radioterapia, las cifras de recurrencia serán del 10-50%. La sobrevida a 5 años será del 65-90% si la enfermedad es local (etapa clínica I y II) y del 30 al 50% si existe afección ganglionar. Metástasis iliacas (menos del 20%) y a distancia menos del 2%.

SCREENING/PREVENCIÓN

No hay programas de screening o cribado.

BIBLIOGRAFÍA

1. DF Jr, Pettaway CA. Tumors of the Penis. En: Walsh PC, Retik AB, Vaughn ED Jr, Wein AJ, eds. Campbell's Urology. Philadelphia: Saunders;2002,p 2945–82.
2. Council of Medical Research (ICMR), National Cancer Registry Programme. Consolidated Report of the Population based cancer registries 1990–1996, New Delhi: ICMR Publication;2001, p114–224.
3. Chesney TM, Murphy WN: Diseases of the penis and scrotum. Philadelphia:WB Saunders; 1989,p382.
4. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2006. Atlanta, American Cancer Society, 2006.
5. Abeloff MD. Oncología Clínica, Vol II. Cáncer de Pene y Uretra.España: Elsevier; 2005,p2149.
6. Richie JP.Urologic Oncology, Urethra and Penis. Philadelphia:Elsevier; 2005, p 643.
7. Vogelzang, NJ. Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins; 2006, p805.
8. De Vita VT. Cancer, Principles & Practice of Oncology, Cancer of Urethra and Penis. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001, p 1480.
9. NCI (National Cancer Institute). Cáncer de Pene. Disponible en: http:// www.Cancer.gov.
10. Harty JI, Catalona WJ. Carcinoma of the penis. En: Javadpour N, ed. Principles and Management of Urologic Cancer. 2nd ed. Baltimore, Md: Williams and Wilkins; 1983, p581-597.
11. Horenblas S, van Tinteren H, Delemarre JF, et al. Squamous cell carcinoma of the penis. II. Treatment of the primary tumor. J Urol 1992;147:1533-8.
12. Ornellas AA, Seixas AL, Marota A, et al. Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: retrospective analysis of 350 cases. J Urol 1994;151: 1244-49.
13. Perdonà S, Autorino R, De Sio M, et al. Dynamic sentinel node biopsy in clinically node-negative penile cancer versus radical inguinal lymphadenectomy: a comparative study. Urology 2005; 66: 1282-86.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

14. MJ, Reda DJ, Waters WB. Penile carcinoma: a twenty-five-year experience. Urology 1991; 38: 529-32.
15. Rubin MA, Kleter B, Zhou M, et al. Detection and typing of human papillomavirus DNA in penile carcinoma: evidence for multiple independent pathways of penile carcinogenesis. Am J Pathol 2001;159: 1211-18.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

67 CÁNCER DE PIEL NO MELANOMA

Rosalva Barra Martínez / Fabio J. Rico Morlán

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias originadas en la piel se dividen en 2 grandes grupos: el grupo que corresponde a los tumores denominados Melanoma y las neoplasias cutáneas consideradas no melanoma. El Cáncer de Piel no Melanoma es la neoplasia maligna más frecuente en el mundo. En este grupo de neoplasias consideramos al Carcinoma Basocelular y al Carcinoma Epidermoide. En este apartado nos ocuparemos de las neoplasias no Melanoma,

EPIDEMIOLOGÍA

Se reportan 600,000 casos nuevos / año en E.U. y en México, el Registro Histopatológico de las neoplasias en México, lo coloca en 3er. Lugar. Es más frecuente en hombres que en mujeres.

ETIOLOGÍA

La piel es el órgano más extenso del cuerpo y debido a la exposición a agresiones ambientales que sufre, es el sitio de asiento del más frecuente Cáncer en el mundo.

Exposición al sol: La causa más conocida es el daño ocasionado por las radiaciones UV, sin embargo es el único agente etiológico factible de modificarse, ya que existe un vínculo directo con hábitos recreativos, actividades laborales y latitud del sitio de residencia. La radiación UVB es el responsable del 75-85% de quemaduras solares, mientras que los UVA ocasionan del 15 al 25% de ellas.

La exposición intensa al sol durante los primeros 18 años de vida, pudiera alterar la capacidad de reparación del DNA, y generar neoplasias malignas. Sólo se ha asociado a factor protector en aquellos individuos que tienen capacidad de bronceado.

Fenotipo: Piel blanca (R.R.: 1-3), cabello, rubio (R.R.:2), pelirrojos (R.R.: 2-4)

Otros factores: Localización geográfica cercana al Ecuador, camas de bronceado, carcinógenos químicos, úlceras crónicas, quemaduras, VPH. Alteraciones autosómicas como el síndrome de carcinomas basocelulares. Defectos genéticos como Albinismo y Xeroderma pigmentoso, en el que existe un defecto en la reparación del DNA por daño solar.

Se mencionan con cierto efecto protector al uso de antioxidantes, retinoides y vitaminas C y E.

Lesiones precursoras

Se reconocen algunas lesiones precursoras que pueden desarrollar Carcinomas epidermoides

Queratosis actínica: Lesión benigna que se presenta comúnmente en pacientes de edad

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

media y avanzada en zonas de exposición al sol, principalmente, el área de cabeza y cuello. Generalmente son hiperqueratósicas y se asocian hasta en el 20% a Ca epidermoide.

Queratoacantoma: Tumor benigno de personas ancianas que se presenta en forma de lesión elevada de hasta 1-2cm, con un cráter cornificado, con regresión espontánea ocasional (Fig. 67-1).

Enfermedad de Bowen: Histológicamente reúne las características de una neoplasia escamosa intraepitelial (Carcinoma *in situ*), y coexiste con Carcinoma invasor hasta en un 10% de los casos. Clínicamente es papular, ligeramente elevada, eritematosa y ocasionalmente forma costras.

Queratosis arsenicales: Son de predominio en áreas sin exposición al sol, y se asocian a otros tipos de neoplasias viscerales. Clínicamente se presenta como excrecencias múltiples en forma de granos de maíz, en palmas y plantas, además que la piel circundante suele estar pigmentada de manera difusa.

Figura 67-1.Tumores cutáneos, Queratoacantoma.

CARCINOMA BASOCELULAR

Representa el mayor porcentaje de las neoplasias malignas de la piel en un 70 a 80% de los casos. Suele denominarse también: basolioma, epitelioma basocelular, ulcus rodens, o úlcera de Jacob. Se le reconoce un comportamiento de baja malignidad, crecimiento lento, y con rara tendencia a metastatizar (<0.1%). En casos avanzados tiene comportamiento localmente agresivo, con infiltración y destrucción de tejidos adyacentes. Estos tumores siempre son de origen primario, y no se han descrito lesiones precursoras a diferencia de los otros tipos de neoplasias cutáneas.

Sus formas clínicas son: Superficial, nodular, pigmentado, tipo morfea y adenoideoquístico.

Debido a que es un área de mayor exposición a los rayos solares, se presenta hasta en el 94% de los casos en el área de cabeza y cuello, la mayoría de ellas en la zona T de la cara (frente, regiones malares, nariz y labio inferior). Son lesiones de larga evolución, de predominio en edades avanzadas. El examen clínico revela lesión elevada, de bordes arrosariados, con ulceración central, costras meliséricas, prurito y sangrado frecuentes (Fig. 67-2).

Los tipos nóduloulcerado y pigmentado presentan crecimiento lento e infiltración local. El tipo

Figura 67-2.Cáncer Cutáneo. Carcinoma basocelular esclerosante.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

morfea o esclerosante es el más agresivo y de mayor dificultad terapéutica.

CARCINOMA EPIDERMOIDE

Es una neoplasia maligna derivada de queratinocitos epidérmicos. Es el segundo lugar en frecuencia y representa aproximadamente el 17 – 20 % de todos los cánceres de la piel. Tiene la capacidad de infiltrar y destruir localmente, así como de metastatizar en un 0.5 hasta 50% de los casos.

Predomina en la 7ª década de la vida y en sexo masculino 4:1. Topográficamente el área más afectada es la cara (67%), seguido por miembros superiores 12% y la extremidad inferior en el 8.2%. Se presentación clínica puede ser: ulcerado, nodular vegetante, eritemato-escamoso, hiperqueratósico. Se asocia mayormente a sujetos con queratosis actínica y el examen físico revela un tumor queratósico, elevado, de bordes irregulares, ulceración crónica (Fig. 67-3) y en los casos avanzados, los tumores son exofíticos, friables y con grandes ulceraciones (Fig. 67-4).

Esta neoplasia puede presentar diferentes grados de diferenciación, lo que está directamente asociado al pronóstico del paciente. Generalmente los tipos indiferenciados no muestran queratinización, lo que obliga a hacer diagnóstico diferencial con Melanoma y Linfoma.

Las variedades más agresivas son el tipo adenoideoescamoso y el carcinoma de células fusiformes. En general, los tumores poco diferenciados,

Figura 67-3.Carcinoma epidermoide.

Figura 67-4.Carcinoma Epidermoide.

mayores de 0.5cm de grosor, tamaño mayor de 2cm, lesiones recurrentes, presentan peor pronóstico y mayor riesgo de metástasis, por lo general a ganglios linfáticos, pero pueden diseminarse a huesos, pulmón o cerebro.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Es obligado descartar lesiones benignas o precursoras como: cuernos cutáneos, lentigos benignos, queratosis actínicas. En ocasiones esto es difícil, y debe sospecharse malignidad ante cualquier lesión cubierta de costras que no cicatrice rápidamente.

DIAGNÓSTICO

Ya que más del 90 % de los Cánceres Cutáneos se encuentran en áreas expuestas al sol, es posible realizar su detección oportuna. El diagnóstico se basa en la correcta y exhaustiva evaluación clínica. Es importante tomar en cuenta que hasta el 25% de los pacientes presentarán un cáncer sincrónico.

Es mandatorio la biopsia, que constituye el pilar diagnóstico y dependerá de la localización y tamaño de la lesión. Lesiones menores de 2cm pueden ser escindidas en su totalidad con márgenes de 0.5 a 1cm, y constituirá tratamiento definitivo si se reportan márgenes libres de tumor. En tumores mayores se recomienda biopsia incisio-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

nal. Es indispensable la planeación de la misma dentro del área del futuro tratamiento quirúrgico, respetando las zonas de drenaje linfático, realizando adecuada hemostasia y evitando contaminación de tejidos adyacentes. La biopsia por aspiración con aguja fina se recomienda para documentar metástasis ganglionares.

Los pacientes con este diagnóstico deberán ser evaluados por la posibilidad de enfermedad metastásica, así como previo a la terapéutica. Se solicitarán rutinas de laboratorio, Tele de tórax PA, y las pruebas correspondientes a enfermedades concomitantes, en caso de ser necesario.

ESTADIFICACIÓN

Propuesta por la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC), y aplica sólo para Ca Basocelular y Ca Epidermoide.

Tamaño del tumor (T)

Tx	El tumor primario no es valorable
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor menor o igual a 2cm en su dimensión mayor
T2	Tumor de más de 2cm, pero no mayor de 5 en su máxima dimensión
T3	Tumor de más de 5cm en su máxima dimensión
T4	Tumor que invade estructuras extradérmicas (cartílago, hueso, músculo)

Estado Ganglionar (N)

Nx	Estado ganglionar no valorable
N0	Sin evidencia de metástasis ganglionares
N1	Hay evidencia de ganglios linfáticos regionales

Metástasis distantes (M)

Mx	No valorable
M0	No hay metástasis distantes
M1	Existe evidencia de metástasis distantes.

TRATAMIENTO

La terapéutica del Cáncer de piel deberá basarse en el adecuado diagnóstico y estadiaje, tomando en cuenta tipo histológico, localización de la lesión, y el estado funcional del paciente. Deberá realizarse por Médicos Especialistas en Oncología y disponer de recursos tecnológicos para el mejor resultado terapéutico, ya que en ocasiones se requiere del sinergismo de las diversas formas de tratamiento.

Escisión Quirúrgica

La Cirugía constituye el eje de tratamiento de las neoplasias cutáneas. Se requiere de extirpación completa, tridimensional y con márgenes libres de tumor. Se requiere de realizar estudio histológico de la pieza escindida (márgenes quirúrgicos, factores histopronósticos).

Las lesiones menores de 1cm, de bajo riesgo, pueden ser correctamente tratadas con un margen de 0.3 a 0.6cm. Para las lesiones mayores o de subtipos agresivos, deberá obtenerse un margen mínimo de 1cm. Las incisiones se realizan siguiendo las líneas de tensión, facilitando el cierre primario. De no ser posible, se deberá realizar reconstrucción con injertos, colgajos, etc.

Se indicará linfadenectomía ante la obvia presencia de adenopatías palpables y metastásicas.

Radioterapia

El área de cabeza y cuello constituye una zona de reto para el manejo quirúrgico del Cáncer de Piel, ya que los márgenes requeridos pudieran resultar en defectos cosméticos y funcionales importantes en zonas como párpados, comisuras labiales o alas nasales, donde se justifica el uso de la Radioterapia. Sin embargo se tiene la limitante ante la infiltración a cartílago o hueso en etapas avanzadas de la enfermedad.

Otras indicaciones serían el rechazo, o la falta de condiciones óptimas del paciente para la cirugía. Como tratamiento adyuvante después de cirugía (márgenes quirúrgicos comprometidos, estrechos, ganglios metastásicos, ruptura capsular, extensión extracapsular, neural o linfática).

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Quimioterapia

En general, sólo se justifica el manejo sistémico con Quimioterapia ante la evidencia de enfermedad diseminada, y cuando esta situación está presente, el pronóstico es sombrío.

SEGUIMIENTO Y VIGILANCIA

Los pacientes deberán ser revisados e instruidos para detección de recurrencias. Las consultas se realizarán cada 3 meses en los 2 primeros años. El Cáncer epidermoide podría presentar enfermedad regional dentro de los primeros 6 meses, por lo que deberá incluirse en el examen clínico la evaluación de las zonas linfoportadoras correspondientes.

Se solicitarán estudios de extensión como la Telerradiografía de Tórax PA, en caso de tumores epidermoides de alto grado o con factores pronósticos adversos.

Se deberá informar sobre medidas preventivas para exposición innecesaria al Sol, utilizando sombreros, y protectores solares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Winship IM. Lessons from the skin-cutaneous features of familial cancer. Lancet Oncol 2008; 9: 462-72.
2. Rolz-Cruz G. Tumor invasion of the skin. Dermatol Clin 2008; 26:89-102.
3. Adebbidi H. Skin cancers at the National University Hospital of Cotonou from 1985 to 2004. Int J Dermatol 2007; 46 (suppl 1):26-9.
4. Legoupil D. Bowen's disease and squamous cell carcinoma in Haber's syndrome: two cases. Ann Dermatol Venereol 2007; 134:59-61.
5. De Melo MR Jr. Langerhans cells in cutaneous tumours; immunihistochemistry study using a computer image analysis system. J Mol Histol 2006; 37: 321-25.
6. Moussaid L. Cutaneous tumors during xeroderma pigmentosum in Morocco: study of 120 patients. Ann Dermatol venereal 2004; 131: 29-33.
7. Kovacevi P. Our experiences in treatment or squamous cell skin cancer or head and neck. Chir lugos 2003; 50: 354-57.
8. Virey-Griffaton E. Suspicious pigmented skin lesions. Screening campaing by occupational physicias in the Provence-Alpes-CA'te d'Azur region. Presse Med 2002; 31:1735-38.
9. Resendiz-Colosia JA. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with high risk squamous cell carcinoma or the skin. Gac Med Mex 2007; 143:209-14
10. Leniak W. Epigenetic control of the S100A6 (calcyclin) gene expression. J Invest Dermatol 2007; 127: 2307-14.
11. De Vita V, Hellman S, Rosenberg SE. Cancer Principles and Practice of Oncology. 8 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2008.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

68 MELANOMA MALIGNO

Rosalva Barra Martínez / Fabio J. Rico Morlán

INTRODUCCIÓN

La piel es el órgano más extenso del cuerpo y es asiento del Cáncer más frecuente en el mundo. Dentro de las neoplasias malignas de la piel, el Melanoma es el menos frecuente, siendo reportados 32, 000 casos nuevos por año en comparación a 600, 000 de los Cánceres no Melanoma. La importancia epidemiológica radica en la alta mortalidad que presenta, ya que es el causante del 75% de las muertes por Cáncer de la piel. Así mismo su incidencia ha aumentado 150% desde 1971, por lo que para el año 2000 se esperaba que ocurriera en 1 de cada 90 individuos blancos. En países como Nueva Zelanda, Australia y EU se reconocen tasas elevadas de incidencia de 56.2, 28.9 y 18.3 / 100 000 habitantes respectivamente, en relación directa con su localización geográfica cercana al Ecuador. En contraste países como Japón, India, China y Singapur, presentan tasas muy bajas de esta enfermedad.

Es de predominio en raza blanca y la mayor frecuencia se presenta en los varones. En la actualidad gracias a las campañas de pesquisa, se diagnostican tumores más delgados que permiten su oportuno tratamiento e impacto en sobrevida.

FACTORES DE RIESGO

Melanoma previo: Los pacientes que tiene historia de un melanoma previo tienen un riesgo de hasta 5% de presentar un nuevo melanoma. El 30% de ellos se presentará en forma sincrónica.

Fenotipo: Los individuos de piel blanca presentan riesgo relativo (R. R.) de 1 a 3. El R.R. en personas rubias es de 2, y en los pelirrojos es de 2-4.La exposición al sol durante la infancia puede impactar más en la capacidad de reparación del DNA; sin embargo se reconoce cierto efecto protector en los individuos de piel blanca que tiene capacidad de bronceado.

Exposición al sol: La causa más conocida de Cáncer de Piel, es la exposición a los rayos ultravioleta (UV), sin embargo es el único agente etiológico capaz de modificarse. Se asocia a los rayos UVB mayor riesgo de quemaduras solares, hasta en un 75% de los casos. Sin embargo los rayos UVA constituyen el 90% del espectro solar. La exposición está relacionada con las actividades laborales y hábitos recreativos del individuo, así como al uso de filtros solares, a los cuales los rayos UVA son transparentes, por lo que su uso pudiera permitir una exposición excesiva sin disminuir el riesgo de melanoma.

Antecedentes familiares: Los antecedentes de pecas atípicas, así como de xeroderma pigmentoso, pueden incrementar el riesgo. Hasta en 5 – 10% de los casos se identifican familiares con la enfermedad. El RR con un familiar afectado es de 2.3, y de 5 en aquellos con 2 familiares afectados.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Nevos benignos: De mayor importancia el número de nevos que el tamaño de los mismos para el riesgo de desarrollar melanoma, por lo que se consideran un marcador a considerar más no lesiones precursoras.

Xeroderma pigmentoso: Mayormente relacionado con Cáncer epidermoides y basocelulares, sin embargo, también se ha relacionado con melanoma.

Lesiones precursoras

El origen de los melanomas puede ser de novo o en un nevo preexistente. Aunque en la mayoría de los pacientes se reporta una alta preexistencia de lesiones pigmentadas (hasta el 85%), la mayoría de los estudios sugieren que sólo el 33% de los melanomas surge de un nevo preexistente, ya sea congénito, adquirido, o displásico.

Nevo congénito: Su propensión a malignidad está directamente relacionada con su tamaño. Estos se dividen en pequeños (> 3cm), medianos y gigantes (>9cm en un recién nacido o 20cm en un adulto). Este último se asocia a malignidad en un 5 a 15%. La edad de inicio es muy temprana, y cuando el sitio es extracutáneo (50% de los casos) como las leptomeninges, el pronóstico es extremadamente malo. Su tamaño y localización los hacen extremadamente difíciles de resección, sin embargo esta resección parcial, podría disminuir el riesgo de malignización.

Nevo melanocítico común adquirido: Son lesiones pigmentadas benignas que se desarrollan desde la infancia hasta la 4ª. década de la vida. El promedio de una persona caucásica es de 25 a 35 nevos. Un número mayor de 100 se asocia a RR de 10 para desarrollo de melanoma.

Síndrome del nevo displásico: También conocido como pecas displásicas. Se caracteriza por el antecedente personal o familiar de un gran número de nevos con riesgo significativo de desarrollo de neoplasia a edades tempranas. El riesgo de desarrollo de melanoma a los 70 años de edad es del 100%.

Clínicamente el nevo displásico es una mácula mayor de 6-8mm, de bordes imprecisos, discrómicos. Los casos esporádicos (sin antecedentes familiares) se diagnostican ante la presencia de 100 lesiones con o sin lesiones displásicas, o más de 50 lesiones con por lo menos una peca displásica. Las anormalidades cromosómicas estudiadas en esta entidad se encuentran en los Cr1, 6 y 9. Existe un loci para la sensibilidad familiar del melanoma en la región 9p13-p22. Se ha identificado una mutación 9p, p161 en el melanoma familiar y en el cáncer pancreático.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Se conocen 5 variedades de acuerdo a su crecimiento, características clínicas y localización de los melanomas:

Melanoma de diseminación superficial: Se conoce como la variedad más frecuente y en países sajones, representa el 70%. Predomina la fase de crecimiento horizontal de la neoplasia.

Melanoma nodular: Forma agresiva, de crecimiento vertical característico, con alta propensión a metastatizar. A diferencia de las estadísticas en E.U., en donde representa del 15-30% de los casos, en México una de las variantes más frecuente (Fig. 68-1).

Figura 68-1. Melanoma nodular.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Melanoma léntigo maligno: Presenta fase de crecimiento vertical, y es de presentación común en la cara de pacientes de edad avanzada. Su potencial metastásico es bajo, y su frecuencia es del 4 al 10% (Fig. 68-2).

Melanoma lentiginoso acral: Su localización típica son las palmas de manos y plantas de los pies, o debajo de lechos ungueales. Al igual que el tipo nodular, cuando desarrolla su fase de crecimiento vertical es muy agresivo. Es más frecuente en individuos de piel morena (35 a 60%), y en México es la presentación más frecuente (Fig. 68-3).

Figura 68-2. Melanoma lentigo maligno.

Figura 68-3. Melanoma acral lentiginoso en planta del pie.

PATRONES DE DISEMINACIÓN

Se pueden identificar dos formas de crecimiento en la lesión primaria: horizontal y vertical. El crecimiento horizontal es característico del melanoma de diseminación superficial y del melanoma léntigo maligno. Sin embargo este tipo de crecimiento no descarta la posibilidad de invasión a la dermis.

En el crecimiento vertical, los melanocitos malignos infiltran en profundidad hacia la unión dermoepidérmica. Este patrón caracteriza a los melanomas nodulares y acrales.

Las posibilidades de diseminación son la vía linfática y hematógena. Los ganglios son los sitios más frecuentes de enfermedad diseminada. Esta diseminación suele ser ordenada y generalmente precede a la enfermedad a distancia. Así mismo se requiere cierta profundidad de la lesión para que se presente la diseminación linfática.

La diseminación hematógena es características de lesiones gruesas y de riesgo alto. Frecuentemente se presentan en pulmón, tejido celular subcutáneo, cerebro e hígado.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Deben evaluarse las características de las lesiones pigmentadas en el diagnóstico presuncional de melanoma mediante los siguientes parámetros que se recordarán con las siglas ABCDE: Asimetría, bordes, color, diámetro mayor de 6mm, evolución (Fig. 68-4).

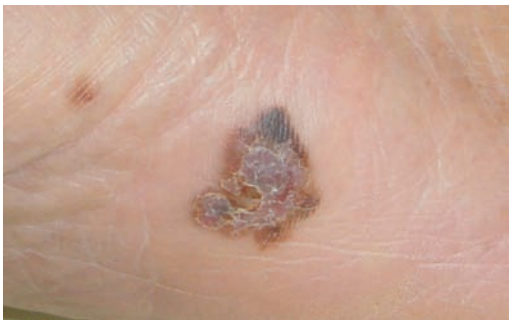


Figura 68-4. Melanoma maligno: asimetría, borde irregular, color heterogéneo, diámetro mayor de 6mm.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Figura 68-5. Adenopatías inguinales por melanoma maligno en miembro inferior.

Las lesiones benignas generalmente son simétricas, de bordes regulares y de coloración homogénea, a diferencia de las malignas que pueden tener diámetros mayores de 6mm, crecimiento progresivo, ulceración y sangrado en etapas avanzadas. Pueden presentar adenopatías regionales (Fig. 68-5).

DETECCIÓN

En los países con tasas de elevadas de incidencia, como Australia, se tienen establecidas campañas de detección incluso en playas, que impacta en el descubrimiento de lesiones muy tempranas, incluso de 1mmn de espesor. En nuestro medio se recomienda instruir a la población en la aplicación del método ABCDE.

DIAGNÓSTICO

La biopsia es mandatoria en toda lesión sospechosa de malignidad.

Biopsia incisional: En lesiones grandes o para evitar secuelas estéticas o funcionales si el resultado fuese benigno. Se deberá incluir piel sana y tejido sospechoso de la mayor profundidad de invasión. Se deberá realizar la incisión tomando en cuenta la terapéutica quirúrgica definitiva En tumores voluminosos, ulcerados o con evidencia de enfermedad diseminada, está indicada la biopsia por sacabocado.

Biopsia escisional: En lesiones con tamaño o de sitios que puedan ser escindidos en su totalidad con margen adecuado y sin deterioro funcional ni estético.

Biopsia por aspiración: Se utiliza para documentar metástasis ganglionares o en tejido subcutáneo.

Las piezas obtenidas deberán referirse a patología y debe incluir las mediciones de Clark y Breslow. Una vez establecida la profundidad de invasión, y ante tumores con profundidad mayor a 1.5mm, deberán indicarse estudios de extensión y rutinas de laboratorio que incluirán pruebas de función hepática, telerradiografía de tórax PA y ultrasonido hepático.

ESTADIFICACIÓN

El grosor es el factor pronóstico más importante de la lesión primaria, sin evidencia de metástasis. Tradicionalmente se han utilizado dos métodos que determinan el grosor del melanoma. El sistema de Clark hace referencia a la penetración de la lesión en las diferentes capas de la piel. El sistema de Breslow determina grosor en milímetros, desde la capa granular hasta la máxima invasión del tumor.

Niveles de Clark

Tumor confinado a epitelio

El tumor alcanza la dermis papilar

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

El tumor alcanza la interfase entre la dermis papilar y la reticular
El tumor invade la dermis reticular
El tumor invade el tejido adiposo subcutáneo

El sistema de estadificación de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) toma en cuenta el grosor en mm de la lesión (Breslow) y la invasión de los estratos de la piel (Clark). El uso de la "p" se refiere a la definición histopatológica.

Tumor Primario (T)

PTx E tumor primario no puede evaluarse
PT0 existe evidencia de tumor primario
PTis Melanoma in situ (Clark I) (Hiperplasia melanocítica atípica, displasia melanocítica grave o lesión no invasora)
PT1 Tumor 1mm o menos de grosor
- PT1a Clark nivel II o III, sin ulceración
- PT1b Clark nivel IV o V, o con ulceración

PT2 Tumor mayor de 1mm, pero menor de 2mm en grosor
- PT2a Sin ulceración
- PT2b Con ulceración

PT3 Tumor mayor de 2mm, pero menor de 4mm de grosor
- PT3a Sin ulceración
- PT4b Con ulceración

PT4 Tumor mayor de 4mm de grosor
- PT4a Sin ulceración
- PT4b Con ulceración

Ganglios regionales (N)

Nx Los ganglios regionales no pueden evaluarse
N0 No hay ganglios regionales metastásicos
N1 Metástasis en un ganglio linfático regional
- N1a Sólo metástasis microscópicas (Clínicamente oculto)
- N1b Metástasis macroscópicas (Clínicamente aparentes)

N2 Metástasis en 2 ó 3 ganglios linfáticos regionales o metástasis regionales intralinfáticas.
- N2a Sólo metástasis microscópicas ganglionares
- N2b Metástasis macroscópicas ganglionares
- N2c Satelitosis o metástasis en tránsito, sin metástasis ganglionares regionales

Metástasis a distancia (M)

Mx No pueden evaluarse metástasis a distancia
M0 No hay metástasis a distancia
M1 Metástasis a distancia
M1a Piel, tejido subcutáneo o metástasis ganglionares más allá de los regionales
M1b Pulmón
M1c Otros sitios, o cualquier sitio con DHL elevada.

TRATAMIENTO

Enfermedad local

La excisión local amplia tridimensional es el tratamiento de elección, que deberá incluir la totalidad de la lesión y en su caso, de la cicatriz de la biopsia previa, con márgenes adecuados. Estos dependerán de la profundidad de la lesión primaria.

- Melanomas in situ; 5mm.
- Melanomas delgado: 1cm.
- Melanoma Intermedio: 2cm.
- Melanoma Grueso (riesgo de recurrencia de 15-20%) 2cm, y deberá incluirse la fascia muscular.

Del margen quirúrgico y el sitio anatómico dependerá la opción de reconstrucción, que podrá ser: Cierre primario, injerto libre, colgajos locales, pediculados, y algunos casos colgajos libres microvascularizados.

La amputación deberá realizarse en las lesiones profundas de dedos y lechos ungueales. En las lesiones de talón y planta del pie, deberá en lo posible conservarse la fascia plantar y realizarse reconstrucción mediante injertos o colgajos de acuerdo al caso.

Es de suma importancia el referir la pieza a estudio transoperatorio, donde deberán estudiarse los bordes y el lecho previamente marcados, para definir en su caso, la amplitud de los márgenes quirúrgicos.

Enfermedad Regional Clínica

Los pacientes con ganglios clínicamente palpables se benefician de la linfadenectomía regional,

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

que será terapéutica en algunos casos pronóstica y proporcionará material para valoración de factores histopronósticos.

Enfermedad Regional Subclínica

El manejo de la zona linfoportadora clínicamente negativa es controversial, y dependerá en gran medida del grosor de la lesión primaria, que es el mayor predictor de metástasis ganglionares

En melanomas delgados, el riesgo de enfermedad micrometastásica es de 1-3%, y no se justifica la disección ganglionar electiva Su tasa de curación es de 95%.

En los melanomas intermedios (1 – 4mm), el porcentaje de micrometástasis se incrementa hasta el 60%, y la posibilidad de metástasis a distancia es del 20%. Este grupo podría beneficiarse potencialmente de la disección ganglionar electiva.

Las lesiones gruesas (> 4mm grosor) se consideran de alto riesgo por presentar posibilidad de micrometástasis ganglionares de 60%, con un alto porcentaje de posibilidad de metástasis a distancia cercano al 70%, lo que teóricamente descarta el beneficio de la linfadenectomía electiva.

Los beneficios de la linfadenectomía electiva consisten en el bloqueo de la proliferación y diseminación sistémica. La controversia se basa en que no se ha demostrado hasta el momento, beneficio en la supervivencia respecto a los pacientes que se someten a linfadenectomía realizada con ganglios clínicamente positivos.

El concepto de mapeo linfático es una alternativa a la linfadenectomía electiva.

Mapeo Linfático: Determina qué paciente tendrán enfermedad subclínica y en qué sitio, reservando realizar la linfadenectomía para aquéllos paciente que tiene enfermedad micrometastásica. Esta técnica está indicada en melanomas de grosor intermedios y ganglios clínicamente negativos. Se recurre a la linfocentellografía, utilizando un radionúclido que puede ser albúmina marcada con Tc99, obteniendo una imagen que determina la región o regiones ganglionares potencialmente afectadas por el melanoma.

Biopsia de ganglio centinela: El ganglio centinela es el primer relevo linfático, y por tanto el sitio de mayor probabilidad de afectación metastásica. La identificación del mismo puede ser por linfocentellografía, y/o aplicando un colorante que puede ser azul patente o azul de isosulfán, el cual teñirá de una manera ordenada los ganglios gradualmente. Con el método combinado se identifica el ganglio centinela en más del 80% de los casos. El ganglio es referido a patología donde se determina enfermedad micrometastásica, incluso por inmunohistoquímica, y en tal caso se realizará la linfadenectomía. Con éste método se evita la linfadenectomía en un número importante de casos, así como la morbilidad del procedimiento.

TRATAMIENTO ADYUVANTE

La posibilidad de recurrencia está asociada directamente con el grosor tumoral. El 50% de los paciente con lesiones mayores de 4mm de grosor, y del 60 a 80% de las metástasis ganglionares, presentarán recurrencia, a menudo a distancia. La adyuvancia con inmunoterapia, el levamisol, o la aplicación de BCG intralesional, no han demostrado beneficios en estos paciente.

En los melanomas de riesgo intermedio, con micrometástasis ganglionar, y aquéllos de riesgo alto, podrían beneficiarse de la aplicación de Interferón alfa a dosis altas, en protocolos de estudio, prolongando el período libre de enfermedad, recurrencia y la supervivencia.

La Radioterapia mejora el control local en pacientes con ganglios positivos, e invasión extracapsular.

TRATAMIENTO DEL MELANOMA METASTÁSICO

Debe considerarse con carácter paliativo el tratamiento cuando la enfermedad ha diseminado, y los pacientes deberán seleccionarse cuidadosa-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

mente a fin de ofrecer el mayor beneficio sin sobrepasar los riesgos y minimizando costos en lo posible; con baja morbilidad y alta posibilidad de alivio sintomático.

Los sitios más frecuentes de metástasis son el tejido subcutáneo, ganglios, pulmón y cerebro. La paliación dependerá del sitio o sitios metástásicos. La resección de metástasis beneficiará más a los pacientes con un solo sitio metastásico, período de remisión prolongado, y preferentemente, una localización no visceral.

VIGILANCIA

El seguimiento de los pacientes en el primer año debe hacerse cada 3 meses; segundo y tercer año, cada 4 meses. Cuarto y quinto año, cada 6 meses, y posteriormente en forma anual.

Deberá realizarse evaluación clínica de la piel, hígado, sistema nervioso central. Así mismo deberán solicitarse Telerradiografías del tórax, pruebas de función hepática y deshidrogenasa láctica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Leong SP. Future perspective on malignant melanoma. Surg Clin North Am 2003; 83: 453-56.
2. González Barún. Factores pronósticos en Oncología. McGraw Hill;2005.
3. Martínez Said H, et al. Primer Consenso Nacional de Expertos en Melanoma. Sociedad Mexicana de Oncología. Gaceta Mexicana de Oncología 2005; 4 (suppl 2): 11-32.
4. Khayat D, Rixe O, et al. Surgical margins in cutaneous melanoma. Cancer 2003; 97: 1941-6.
5. Morton DL. Sentinel Node Mapping and an International Sentinel Node Society. Ann of Surgical Oncology: current issues and future directions. Ann Surg Oncol 2004; 11 (suppl 3): 137S-43S.
6. Kitajima M, Kitagawa Y, et al. Universal applications of Sentinel Node Technology. Ann Surg Oncol 2004; 11 (suppl 3): 144S-46S.
7. Eggermont AM, Kleeberg UR, Ruiter D, et al. European Organization of Research and Treatment of Cancer Melanoma Group Trial. Experience with more than 2000 patients, evaluating adjuvant treatment with loe or intermediate doses of interferon alpha-2b. ASCO: Educational Book 2001: 88-93.
8. De Vita V, Hellman S, Rosenberg SE. Cancer Principles and Practice of Oncology. 8 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2008.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

69 SARCOMAS DE TEJIDOS BLANDOS

Rosalva Barra Martínez / Fabio J. Rico Morlán

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Son tumores raros de origen mesenquimatoso, que constituyen aproximadamente el 1% de todas las neoplasias malignas en adultos, pero la cifra puede alcanzar hasta el 7% en niños. Se diagnostican en promedio 6,000 casos nuevos por año en Estados Unidos. En México, el Registro Histopatológico de las Neoplasias informa 3.7 % del total de las neoplasias diagnosticadas en general. Hasta el 50% los casos se presentan en las extremidades y el resto en tronco y el área de cabeza y cuello.

SARCOMAS DE RETROPERITONEO

El porcentaje de estas neoplasias en el retroperitoneo es cercano al 15%. Se presentan con un pico de incidencia entre la 5ª. y 6ª. década de la vida, sin predominio de sexo. El porcentaje de presentación de neoplasias malignas es cercano al 82% en contraste con 18% de los tumores benignos. De los malignos, 40% son tumores de células germinales o linfomas, y el 55% es sarcoma.

Cuadro Clínico: Las características anatómicas del retroperitoneo hacen que en la mayoría de los casos los tumores sean voluminosos (95% mayores de 5cm), antes de manifestarse clínicamente. El síntoma principal es el aumento de volumen abdominal (62%), que puede ser indoloro; así mismo, síndromes compresivos, neurológicos o vasculares y obstrucción intestinal o venosa.

SARCOMAS DE EXTREMIDADES

El sitio de presentación clínica más frecuente de los sarcomas de partes blandas son las extremidades (50%), con un predominio de las inferiores (más del 60% de los casos). En etapas iniciales, las lesiones son bien circunscritas e indolentes. Al progresar la lesión puede involucrar tejidos adyacentes (piel, hueso, etc.), y dar consecuentemente síntomas compresivos, neurológicos y alteraciones funcionales de la extremidad.

En general, sitios como el muslo pueden alojar tumores mayores de 10cm antes de ser evidentes, en contraste con la extremidad superior. Deberá someterse a biopsia a cualquier tumor de reciente aparición y crecimiento rápido.

Diagnóstico diferencial: Generalmente el curso de las lesiones benignas es lento, con evoluciones largas, incluso de años. Las lesiones son bien circunscritas y carecen de la capacidad de infiltrar tejidos adyacentes, así como de metastatizar a ganglios regionales o a distancia. Frecuentemente se deberá realizar diagnóstico diferencial con lipomas, neurofibromas, hemangiomas, quistes desmoides, miositis osificantes. Se debe

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

tomar en cuenta que algunas neoplasias malignas pudieran metastatizar a tejidos blandos

ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Las causas son poco conocidas y como en la mayor parte de los sarcomas se relacionan con exposición previa a radiaciones, antecedentes hereditarios, poliposis colónica, linfedema crónico, exposición a asbesto y herbicidas La transformación maligna se ha asociado en entidades como la Enfermedad de von Recklinhausen. Se han identificado algunas alteraciones cromosómicas en neoplasias de partes blandas: liposarcomas, fibrohistiocitoma y tumores de la vaina tendinosa.

PATOLOGÍA

El origen mesodérmico de estas neoplasias puede dar lugar a una gran diversidad de variantes histológicas, derivadas de músculo liso o estriado, tejido adiposo, vascular, etc. Se identifican en orden decreciente de frecuencia en retroperitoneo: Liposarcoma, leiomiosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, schwannoma maligno, fibrosarcoma. En extremidades los más frecuentes son: fibrohistiocitoma maligno, liposarcoma, fibrosarcoma, sarcoma sinovial, rabdomiosarcoma, leiomiosarcoma, sarcoma epitelioide y angiosarcoma.

Debido a su rareza y heterogeneidad, se crea controversia entre los patólogos para su correcto diagnóstico.

Los factores pronósticos más importantes son el grado y tamaño tumoral. Los criterios para graduación de los sarcomas son: celularidad, grado de necrosis, vascularidad, cantidad de estroma y número de mitosis: Lo anterior los define como tumores de bajo, intermedio y alto grado, pero debido a que el comportamiento biológico de los de grado intermedio y alto es similar, ambos se consideran de alto agrado, incluso para fines de clasificación.

En cuanto al tamaño está directamente ligado a la posibilidad de alcanzar un adecuado margen quirúrgico, así como a la posibilidad de recurrencia local y sobrevida.

Otro factor pronóstico adverso a considerar es la profundidad de la lesión.

PATRONES DE DISEMINACIÓN

Los sarcomas diseminan a través de las fibras musculares, vainas tendinosas, nervios y vasos sanguíneos. La vía linfática es más rara, en general menor del 5%; sin embargo histologías como el fibrohistiocitoma maligno, sarcoma sinovial, rabdomiosarcoma, sarcoma de células claras, alcanzan una frecuencia de hasta el 12%, mientras que los sarcomas epitelioides, 20%.

La forma más frecuente de diseminación a distancia es la vía hematógena. El pulmón es el sitio más frecuente (35%) para los sarcomas de extremidades y el hígado (hasta 50%) para los sarcomas retroperitoneales; hueso (22%), cerebro (5 %).

CLASIFICACIÓN

La *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) y la Unión Internacional Contra el Cáncer establecieron la clasificación de los sarcomas basados en el tamaño del tumor, grado histológico, metástasis ganglionares y a distancia.

Tumor (T)

T1	Tumor < 5cm en su dimensión mayor	
	T1a	Tumor superficial *
	T1b	Tumor profundo
T2	Tumor > 5cm en su dimensión mayor	
	T2a	Tumor superficial *
	T2b	Tumor profundo

*Tumor superficial: Localizado arriba de la fascia superficial con o sin involucro de la misma. Los tumores profundos rebasan la fascia superficial. Los tumores del mediastino, retroperitoneo y pélvicos son considerados profundos.

Ganglios (N)

Nx Los ganglios regionales no pueden ser evaluados

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

N0	Sin metástasis ganglionares regionales
N1	Metástasis ganglionares regionales

Metástasis (M)

Mx	Las metástasis no pueden ser evaluadas
M0	Sin evidencia de metástasis
M1	Metástasis evidentes

Estadios Clínicos

Etapa IA	T1a	N0, Nx	M0	Bajo grado
	T1b	N0, Nx	M0	Bajo grado
Etapa IB	T2a	N0, Nx	M0	Bajo grado
	T2b	N0, Nx	M0	Bajo grado
Etapa IIA	T1a	N0, Nx	M0	Alto grado
	T2a	N0, Nx	M0	Alto grado
Etapa IIB	T2a	N0, Nx	M0	Alto grado
Etapa III	T2b	N0, Nx	M0	Alto grado
Etapa IV	Cualquier T	N1	M0	Cualquier grado
	Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier grado

DIAGNÓSTICO Y ESTUDIOS DE EXTENSIÓN

En general el diagnóstico definitivo se determina por biopsia, la cual deberá planearse en base al tamaño de la lesión y su localización. En el caso de los sarcomas retroperitoneales, se recomienda biopsia transoperatoria, y no percutánea a menos que ésta evite un procedimiento quirúrgico. Para los sarcomas de extremidades mayores de 3cm de diámetro mayor, está indicada una biopsia incisional siguiendo el eje longitudinal de la misma, en un sitio que pueda ser representativo, con poco tejido necrótico y dentro del sitio de planeación quirúrgica futura. Se evitará al máximo la contaminación y los drenajes, y deberá realizarse una exhaustiva hemostasia. La biopsia excisional se recomienda para los tumores menores de 3cm. La biopsia aspiración y con aguja de tru-cut sólo se realiza en lesiones superficiales y se tiene el inconveniente de que la escasa cantidad de tejido podría comprometer el diagnóstico. Ocasionalmente los especímenes deberán someterse a pruebas de inmunohistoquímica para confirmación histológica.

Laboratorio: Deberán solicitarse biometría hemática completa, química sanguínea, tiempos de coagulación, y pruebas de función hepática.

Gabinete: Tele de tórax PA y TAC de tórax ante sarcomas de alto riesgo y mayores de 10cm. Radiografías simples de las extremidades podrían aportar datos de infiltración ósea. La resonancia magnética es más útil en valorar las partes blandas y grupos musculares, mientras que la TAC tiene mayor sensibilidad en la afectación ósea.

TRATAMIENTO

Enfermedad Local

La cirugía constituye el eje de tratamiento de los sarcomas. Para los tumores menores de 5cm, y de bajo grado, generalmente es terapéutica única. En caso de tumores mayores y con grados histológicos altos, se recomienda tratamientos agresivos en que se debe adicionar Radioterapia(Rt). Ambos tratamientos permiten lograr un mejor control local de la enfermedad (evitar recurrencia local).

El manejo inicial dependerá de las condiciones generales y edad del paciente. Tamaño, localización, grado tumoral, histología y tratamiento previo.

Sarcomas retroperitoneales: El manejo ideal es la resección completa de estos tumores con margen adecuado, sin embargo por las condiciones anatómicas y lo avanzado de las lesiones, no siempre es posible (38-65 %), lo que constituye un detrimento en la sobrevida (8 –35% a 5 años), comparado con los pacientes sometidos a resección completa (54% a 5 años). Ocasionalmente se requiere de una resección multiorgánica, lo que conlleva a mayor morbilidad quirúrgica (14-32 %).

La utilidad de la RT no se ha demostrado en supervivencia ni control local; ocasionalmente se indica ante histologías sensibles como el liposarcoma mixoide. En el caso de la Quimioterapia (QT): Se le reconoce algún efecto paliativo, en casos seleccionados y ningún beneficio como neoadyuvante o adyuvante.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Figura 69-1. Resección Radical: Incisión en piel, se incluye cicatriz antigua.

Figura 69-2. Resección Radical: formación de colgajos.

Sarcomas de extremidades: Tradicionalmente se ha utilizado la amputación como manejo standard. La experiencia ha demostrado que la resección radical tiene un porcentaje de control local y recurrencia similar a la amputación (15-20%) .Esta técnica permite la conservación de la extremidad e incluye la excisión del compartimiento muscular afectado (Fig.69-1, 69-2, 69-3), sin embargo repercute en las secuela funcional. Ante esta disyuntiva, se ha optado por la resección amplia con margen de 2cm, para los tumores menores de 5cm y de bajo grado (Fig. 69-4). En el caso de tumores mayores y alto grado, se utiliza RT complementaria. La linfadenectomía, sólo se indica ante metástasis ganglionares palpables

La Radioterapia tiene la modalidad preoperatoria, transoperatoria, postoperatoria o la braquiterapia. En general a la RT preoperatoria se le reconoce la ventaja de esterilizar la periferia del tumor, lo que facilita obtener márgenes quirúrgicos; sin embargo, incrementa las complicaciones postquirúrgicas hasta en 40% (necrosis, fibrosis, retraso en la cicatrización, infecciones). La RT intraoperatoria se utiliza para dar una sobredosis al lecho quirúrgico de los tumores retroperitoneales y sólo se utiliza en protocolos de investigación. La braquiterapia tiene tanta utilidad como la RT externa, pero con el beneficio de limitar la aplicación a sólo 5 días, y su aplicación es intersticial (Fig. 69-5).

Figura 69-3. Pieza quirúrgica resección radical Sarcoma de Tejidos Blandos.

La RT externa postoperatoria ha demostrado superioridad en comparación a la modalidad preoperatoria, su aplicación se lleva a cabo en 5 semanas de tratamiento y la dosis es de 65-70Gy. (Fig. 69-6).

Quimioterapia: Su mayor utilidad se encuentra en los rabdomiosarcomas en niños. No se ha demostrado beneficio en sobrevida en tratamiento postoperatorio. En ensayos clínicos, se ha propuesto neoadyuvancia basada en fármacos como Adriamicina, Ifosfamida, Dacarbacina y etopósido, con evaluación posterior a 3 ciclos, para

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

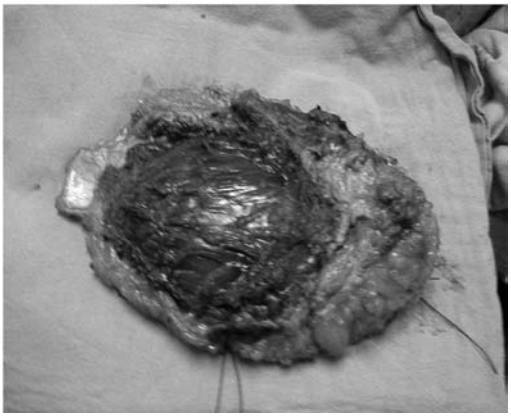


Figura 69-4. Resección amplia con márgenes negativos.

Figura 69-5. Radioterapia Sarcoma de Tejidos Blandos

Figura 69-6. Resección Radical + Radioterapia en Sarcoma de Tejidos Blandos.

posibilidad de resección quirúrgica, con RT adyuvante; y posteriormente consolidar Quimioterapia.

Recurrencia

Local: La mayor parte se presenta en los primeros 2 años (80%) y hasta el 100% a los 3 años. Esto se traduce por lo regular en sobrevida más corta y frecuente enfermedad a distancia. En casos seleccionados, se puede utilizar la re-excisión e incluso re-irradiación, de acuerdo a dosis previa.

Sistémica: La posibilidad de recurrencia sistémica de los sarcomas de grado intermedio y alto es hasta 40%, lo que constituye la causa de muerte. La mayoría se presenta dentro de los 2 primeros años. Los sitios más frecuentemente afectados: pulmón, hígado, hueso y cerebro. La resección de metástasis depende del sitio, número y el intervalo libre de enfermedad, y de ser posible realizarla, produce sobrevida del 15-50% a 5 años.

SOBREVIDA

La expectativa de vida en etapa I: 80-90%; etapa II: 65%; etapa III: 45%; y etapa IV: 10% a 5 años.

VIGILANCIA

Los pacientes deberán examinarse estrechamente en el período de mayor riesgo para la recurrencia o enfermedad a distancia, por lo que se sugiere citas trimestrales que incluyan examen físico; la tele de tórax posteroanterior y lateral, semestral. En caso de sospecha, se solicitará TAC de tórax. En lesiones retroperitoneales, o en áreas de difícil evaluación clínica, la RMN o la TAC serían de utilidad. Del 3er. al 5º. Año, el seguimiento será semestral con tele de tórax PA, y TAC ante sospecha de actividad tumoral. A partir del 5º. Año, el examen físico es anual, con tele de tórax.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schoenfeld, Gordon, Morris, Christopher G, Scarborough MT, et al. Adjuvant Radiotherapy in the Ma-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

nagement of Soft Tissue Sarcoma Involving the Distal Extremities. Am J Clin Oncol 2006; 29: 62-65.

2. Weitz J, Antonescu CR, Brennan MF. Localized Extremity Soft Tissue Sarcoma: Improved Knowledge With Unchanged Survival Over Time. J C!in Oncol 2003; 21: 2719-25.
3. Missbach-Kroll A, Sommer CH, Furrer M. Soft tissue sarcoma of the extremities and the retroperitoneum: results of treatment with special regard of impact factors for local recurrence. British Journal of Surgery 2004; 91:914-915.
4. Peiper M, Zurakowski D, Knoefel WT, et al.Malignant fibrous histiocytoma of the extremities and trunk: An institutional review. Surgery 2004; 135:59-66.
5. Davis AM, O'Sullivan B, Beil RS, Turcotte R, Catton CN, et al. Function and Health Status Outcomes in a Randomized Trial Comparing Preoperative and Postoperative Radiotherapy in Extremity Soft Tissue Sarcoma. J Clin Oncol 2002;20:4472-77.
6. Kraybill WG, Harris J, Spiro I, et al. Phase II Study of Neoadjuvant Chemotherapy and Radiation Therapy in the Management of High-Risk, High-Grade, Soft Tissue Sarcomas of the Extremities and Body Wall: Radiation Therapy Oncology Group Trial 9514. Joumal of Clinical Oncology 2006; 24: 619-25.
7. De Vita V, Hellman S, Rosenberg SE. Cancer Principles and Practice of Oncology. 8 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2008.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

70 TUMORES ÓSEOS MALIGNOS

Rosalva Barra Martínez / Fabio J. Rico Morlán

GENERALIDADES

Los tumores óseos presentan una baja incidencia, y constituyen una gran variedad de neoplasias por lo que se requiere establecer un correcto diagnóstico histológico. Por su complejidad, es necesario de un manejo altamente especializado.

OSTEOSARCOMA

Es el tumor óseo maligno más común, después del mieloma, constituye la tercera parte de todos los tumores óseos malignos. En el momento del diagnóstico, la enfermedad se encuentra confinada al hueso en el 85% de los casos y sólo el 10% presentarán metástasis a distancia. Sin embargo en la evolución de la enfermedad y sin tratamiento sistémico, la mayoría de los pacientes morirán por enfermedad metastásica pulmonar, por lo que el advenimiento de la quimioterapia ha permitido la sobrevida hasta en el 60-70% de los pacientes, así como la invaluable conservación de la extremidad.

Es más frecuente en niños y adolescentes en la 2ª y 3ª década de la vida, con predominio de varones 1.5:1, y su principal localización son los huesos largos de extremidades (70 %), siendo los huesos de la articulación de la rodilla, los más afectados, hasta en el 60%. Puede existir el antecedente de radiaciones ionizantes durante la infancia como en el retinoblastoma (osteosarcoma de órbita) o radiaciones a los fémures.

Lesiones predisponentes

Tumor de células gigantes, principalmente grado III; encondromas, solitarios y múltiples; displasia fibrosa ósea.

Patología

Está formado de fibroblastos cuya característica, principal es la producción de osteoide maligna, lo que constituye el eje diagnóstico. Por su componente histológicos predominante, las formas más frecuentes son: Osteoblástico, condroblástico, fibroblástico, rico en células gigantes, epitelioide, de células pequeñas y telangiectásico. Este último, de comportamiento sumamente agresivo, con alto potencial metastásico y pronóstico sombrío a corto plazo.

En la forma clásica, su origen principal es la cavidad medular de metáfisis, destruyendo y superando el periostio, con formación ósea debajo del mismo, lo que produce el signo denominado triángulo de Codman. En etapas más avanzadas infiltra tejidos blandos.

Son raras las metástasis ganglionares, sin embargo, la historia natural de la enfermedad describe diseminación hematógena de predominio

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

pulmonar y más raramente a otros huesos y al hígado. En una frecuencia baja (3 %) se describen metástasis " saltonas " en el mismo hueso. Al momento del diagnóstico, hasta el 10% de los pacientes presentarán metástasis pulmonares.

Osteosarcoma intracortical: Es un tipo raro que se encuentra localizado en más del 90% de su volumen en la cortical, lo que permite su diagnóstico en etapas más tempranas, condicionando un mejor pronóstico.

Osteosarcoma paraosteal: Representa 4% de los casos, se presenta en personas de 20-30 años y se localiza en la cortical (yuxtacortical). Generalmente (75 %) por radiología se descubre como una masa esclerótica, lobulada, localizada en la cara posterior y distal del fémur, con invasión medular no mayor del 50%. Su pronóstico es mejor que la forma clásica, y su tratamiento consiste en una resección amplia.

Osteosarcoma periosteal: Es una rara variedad de tumor yuxtacortical, generalmente de alto grado, que no presenta invasión medular.

Figura 70-1. Osteosarcoma de Humero

Cuadro clínico

Generalmente localizado en las metáfisis de los huesos largos. Más del 60% de los casos se presentan en la articulación de la rodilla. Menos frecuentes, destacan la pelvis, mandíbula y maxilar.

Se presenta dolor en forma lenta y progresiva, hasta meses, conforme avanza la destrucción cortical; deformidad por aumento de volumen, eritema, dilatación vascular, incapacidad funcional de la extremidad (Fig. 70-1). Ocasionalmente fractura en terreno patológico.

Diagnóstico y estudios de extensión

Se basa en el examen clínico, en el que se identifica generalmente un paciente joven, con aumento de volumen y dolor progresivo en huesos largos. Así mismo, se deberán evaluar las características radiológicas e histológicas de la lesión. Deberán solicitarse:

- Rutinas de laboratorio (Biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática, tiempos de coagulación y fosfatasa alcalina, (elevada en 30-40% de los casos).
- Radiografías simples del hueso afectado, comparativas y en 2 proyecciones.
- Radiografías de tórax PA y lateral para descartar metástasis.
- TAC de tórax: como complemento ante Tele de tórax sospechosa, o tumores de alto riesgo.
- TAC contrastada del sitio afectado para evaluar posible afección de tejidos adyacentes o metástasis saltonas.
- Arteriografía: Sólo en caso de sospecha de afección vascular mayor o valorar respuesta a Quimioterapia.
- Resonancia magnética nuclear: De mayor sensibilidad en la detección de afección a tejidos blandos, vasculares, nerviosos y canal medular que la TAC. Se consideran estudios complementarios.
- Biopsia incisional de la lesión ósea. Deberá planearse siguiendo el eje mayor de la extremidad, dentro del sitio de planeación quirúrgica y será evaluada por patólogo experto.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Características Radiológicas de Malignidad

Áreas osteolíticas y áreas blásticas a nivel intramedular; destrucción de la cortical, reacción perióstica, límites indefinidos con hueso sano, e infiltración a partes blandas en etapas avanzadas (Fig. 70-2). La descalcificación no constituye un efecto directo del tumor, sino es resultado de la estimulación osteolítica y osteoclástica que produce. En el caso del osteosarcoma clásico, la reacción cortical forma espículas en rayos de sol. Debe tomarse muy en cuenta que se requiere de una gran destrucción de hueso esponjoso y cortical antes de evidenciar modificaciones radiológicas.

Características Radiológicas de Benignidad

La cortical en lesiones benignas suele encontrarse hinchada y adelgazada. El periostio normal, con osificación compacta. Los límites con el hueso sano son definidos, a menudo esclerosos. Las partes blandas se encuentran sanas o comprimidas.

Clasificación

El sistema de Enneking es el más utilizado y tiene carácter quirúrgico.

Etapa Ia:	Grado bajo, dentro del compartimiento
Etapa Ib:	Grado bajo, fuera del compartimiento
Etapa IIa:	Grado alto, dentro del compartimento
Etapa IIb:	Grado alto, fuera del compartimento
Etapa IIIa:	Cualquiera con metástasis ganglionares dentro del compartimento
Etapa IIIb:	Cualquiera con metástasis ganglionares fuera del compartimento
Etapa IV:	Metástasis a distancia

Tratamiento

Dependerá del tamaño y grado de la lesión. Los de alto grado requerirán de manejo quirúrgico y terapia sistémica.

Figura 70-2. Radiografía simple. Osteosarcoma.

Cirugía Radical

Su objetivo es el control local, resecando todo el hueso afectado por el tumor. La amputación constituye el tratamiento de elección. En los tumores proximales del fémur y húmero, en casos seleccionados está indicada la hemipelvectomía y la desarticulación interescapulotorácica.

Cirugía conservadora

Preserva parcial o total de las funciones de los miembros afectados. Depende de la edad (desarrollo del esqueleto), localización del tumor y dimensiones del mismo. Se utiliza Quimioterapia (QT) neoadyuvante en pacientes en quienes la conservación de la extremidad es factible. Esta disminuye la posibilidad de micrometástasis distantes y la reducción del volumen tumoral, con una tasa de recurrencia del 5 a 10%. Requiere de resección en bloque del tumor, con márgenes

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Figura 70-3A. Cirugía Conservadora Resección Osteosarcoma Humero.

Figura 70-3B. Cirugía Conservadora Reconstrucción.

adecuados (Fig. 70-3 A), y reconstrucción (protésica u ósea) (Fig. 70-3 B). El procedimiento de Thickoff-Limberg limberg, está indicado en tumores de la cintura escapular.

Existen tres premisas para que se realice una cirugía conservadora: Buena respuesta a la neoadyuvancia; posibilidad de lograr margen quirúrgico adecuado; y experiencia en reconstrucción de la extremidad, con razonable función de la misma. Se contraindica cuando existe invasión neurovascular mayor; fractura en terreno patológico; contaminación por biopsia incorrecta,

Sepsis, inmadurez esquelética y pobre cobertura muscular.

Quimioterapia

El manejo sistémico es indispensable en estos pacientes, ya que produce tasas de supervivencia hasta del 70%, mientras que sin ella, sólo se alcanza el 20% de sobrevida a 5 años. La modalidad neoadyuvante está indicada en sujetos candidatos a cirugía conservadora. Los fármacos utilizados tienen como eje a la Adriamicina, ifosfamida y platino. Posterior al manejo conservador, el reporte histológico informará de necrosis tumoral, que deberá ser mayor al 90%. La histología condroblástica y los tumores voluminosos presentan las menores tasas de respuesta a la QT.

Radioterapia

De uso limitado a paliación en tumores no susceptibles de cirugía, como los localizados en el esqueleto axial. En casos seleccionados, manejo antálgico y hemostático.

Tratamiento de recurrencias

A pesar del manejo neoadyuvante, hasta el 30-40% de los pacientes desarrollarán enfermedad metastásica, y el pulmón será el sitio de presentación de las mismas hasta en el 70% de los casos.

Si la metástasis es aislada, y el primario controlado, podría evaluarse la resección quirúrgica, seguida de quimioterapia de segunda línea. Los mejores resultados se darán en los que tuvieron respuesta a la primera línea.

En casos irresecables, se indicará la modalidad paliativa.

Vigilancia

El seguimiento clínico en los 2 primeros años deberá realizarse cada 2-3 meses y posteriormente, cada 3-6 meses en los años 3 y 4. Es mandatorio realizar Tele de tórax PA y lateral, así como controles radiológicos del sitio primario por sospecha de recurrencia. La TAC de tórax se justifica ante una Tele de tórax sospechosa.

CONDROSARCOMA

Representa más del 20% de los tumores óseos y el 30% de las neoplasias óseas malignas. Su presentación es con mayor frecuencia en varones, que re-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

basan los 30 años. La mayor parte son tumores de novo, y sólo en un 10% se asocian con lesiones benignas, como los encondromas múltiples.

Patología

Se origina en el canal medular y llega a erosionar la cortical. Existen 5 variedades histológicas de condrosarcoma: Central, periférico, mesenquimatoso, desdiferenciado y de células claras. Los tipos central y periférico generalmente se presentan de novo. El tipo central se localiza hasta en el 25% de los casos en la pelvis, fémur, costillas, húmero, cráneo y omóplato.

Cuadro Clínico

A diferencia del osteosarcoma, la mayoría de los pacientes rebasan la 3ª. década de la vida. Generalmente manifiestan tumores indolentes, hasta que el volumen es importante, y llega a limitar la función del sitio afectado.

Diagnóstico y estudios de extensión

Se basará en el examen clínico completo; rutinas de laboratorio y estudios radiológicos. Debe incluirse una Tele de tórax PA y proyección lateral; ante la sospecha de enfermedad metastásica, solicitar una TAC de tórax.

Las radiografías simples, en 2 proyecciones de los huesos afectados. TAC de la región afectada para valorar extensión a tejidos adyacentes y resecabilidad del tumor. Gammagrama óseo para descartar enfermedad metastásica ósea.

La biopsia incisional debe planearse y realizarse en el sitio del procedimiento quirúrgico definitivo, cuidando evitar contaminación de tejidos adyacentes.

Diagnóstico diferencial

Debe realizarse con todos los tumores benignos y los posibles metastásicos. El aspecto radiológico que distingue a un condrosarcoma de un tumor cartilaginoso benigno puede enlistarse a continuación:

1. Generalmente son lesiones mayores que un encondroma y tienen componentes intralesiones que semejan " palomitas de maíz ".
2. El crecimiento puede ser lento, pero progresivo.
3. Adelgazamiento o engrosamiento de la lesión.
4. Puede observarse masa dependiente de tejidos blandos en un alto porcentaje (hasta 50 %).

Pronóstico

Los de tipo mesenquimatoso y desdiferenciados son de peor pronóstico. El sitio de esqueleto axial y los de cabeza y cuello, así como los de presentación con dolor, tiene pronóstico adverso.

Estadificación

Igual que para osteosarcoma.

Tratamiento

Cirugía

Es el eje del tratamiento de este tipo de neoplasias. Se deberá evaluar la posibilidad de resección en bloque con margen de tejido sano. La cirugía conservadora sólo podrá realizarse en los tumores del esqueleto apendicular no voluminosos que no involucren paquete vasculonervioso o tejidos blandos en forma masiva. En estos casos, la mejor elección es la amputación.

Dado que el sitio de mayor afectación es la pelvis, y la cirugía standard en estos casos es la hemipelvectomía, de la que se conocen 3 modificaciones: Tipo I (Resección del ala iliaca); Tipo II (Resección del acetábulo) y tipo III (Resección de ramas pubianas y piso pélvico).

Radioterapia y Quimioterapia

Se ha observado éxito en el uso de la Radiote-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

rapia como adyuvante para elevar las cifras de control, sobre todo en el área de cabeza y cuello; y en paliación de tumores inoperables. Las indicaciones son: Tumores del esqueleto axial; márgenes quirúrgicos comprometidos; tumores irresecables y recurrentes a cirugía.

SARCOMA DE EWING

Representa cerca del 30% de las neoplasias óseas malignas. En adultos, lo preceden en frecuencia el mieloma, osteosarcoma, condrosarcoma, linfoma, tumor de células gigantes. En la 1ª y 2ª década de la vida es la segunda neoplasia más común.

Antes de los 13 años no existe predilección de sexo, pero definitivamente los varones son más afectados después de los 30 años. Prácticamente no existen reportes de esta patología en raza negra y japoneses.

Se distingue un alteración cromosómica, t(11,22), y se han identificado antígenos neuroectodérmicos primitivos. Algunas neoplasias antes llamadas Sarcomas de Ewing ahora se denominan tumores neuroectodérmicos primitivos

Patología

Es una neoplasia indiferenciada de células pequeñas, redondas y azules, que deberá diferenciarse por microscopía electrónica del sarcoma, rabdomiosarcoma, neuroblastoma metastásico, linfoma y melanoma.

Patrón de diseminación

Es una neoplasia que presenta una alta agresividad y propensión a enfermedad metastásica pulmonar por vía hematógena. Hasta el 20% de los pacientes tiene metástasis pulmonares al momento de la presentación. Hasta el 85% de los pacientes fallecerán por la enfermedad a los 2 ó 3 años del diagnóstico, por lo que se requiere de un tratamiento especializado en el intento de mejorar la sobrevida de estos pacientes.

Cuadro Clínico

Se caracteriza por dolor y aumento de volumen. En los casos más avanzados, se observan síntomas generales (fiebre, fatiga, pérdida de peso), lo que infiere pronóstico grave.

Los huesos largos son los más afectados (60%), de presentación mayor diafisaria o metafisaria (33 – 44 %). Radiológicamente se puede encontrar reacción perióstica (capas de cebolla).

Diagnóstico y extensión de la enfermedad

Se basa en la clínica, imágenes radiológicas y patología.

Deberán solicitarse Radiografías simples de los sitios afectados. Rutinas de laboratorio que incluyan deshidrogenasa láctica, que puede usarse como factor pronóstico. TAC del sitio de tumor primario. TAC de tórax y gammagrama óseo.

La biopsia es de relevancia y deberá evaluar tejido tumoral viable evitando la zona necrótica y la contaminación de tejidos adyacentes.

Deberá distinguirse el sarcoma de Ewing de osteosarcoma y tumor neuroectodérmico primitivo.

Estadificación

El sarcoma de Ewing de entrada se considera un tumor de alto grado y casi siempre fuera del compartimiento al momento de la presentación, por lo que no es tan factible aplicar la clasificación de Enneking.

Tratamiento

Requiere de manejo multidisciplinario. La cirugía sola proporciona sobrevida del 10% a 5 años. El manejo actual incluye Quimioterapia, valorar respuesta después de 3 a 5 ciclos, para cirugía conservadora, y posterior consolidación. Los fármacos utilizados son: Vincristina, actinomicina-D, ciclofosfamida y adriamicina. La Radioterapia puede ser utilizada para mejorar el control local.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Pronóstico

Los factores a evaluar son: localización (distal o proximal), deshidrogensa láctica, presencia o no de enfermedad metastásica a la presentación de la enfermedad. La sobrevida esperada para pacientes con manejo sistémico sin metástasis es hasta del 73%, y de 39% para pacientes tratados con metástasis pulmonares.

TUMOR DE CÉLULAS GIGANTES

Es una neoplasia ósea benigna localmente agresiva. Dentro de los tumores óseos primarios se considera en el quinto sitio.

Histológicamente se observa proliferación de tejido vascular y células gigantes multinucleadas.

Se identifican tres grados en esta neoplasia; I, II y III. Los dos primeros se presentan de novo, y el tipo III, posterior a más de 2 recurrencias, que es una de las características de la enfermedad. Este último grado suele considerarse como un osteosarcoma por su agresividad y características histológicas.

Generalmente su presentación se da posterior a la madurez esquelética.

Clínicamente los pacientes presentan dolor y aumento de volumen en el sitio afectado, en ocasiones pueden presentarse con fracturas en terreno patológico (Fig. 70-4).

Radiológicamente la cortical se encuentra adelgazada, expandida, sin reacción cortical, y en su interior se identifican trabeculaciones que sugieren la imagen en panal de abejas (Fig. 70-5).

Figura 70-4. Tumor de Células Gigantes.

Figura 70-5. Radiografía simple. Imagen en “panal de Abejas”. Tumor de Células Gigantes.

Tratamiento

La cirugía es el tratamiento de elección. La mayor parte de estos tumores podrán ser manejados con curetaje y aplicación de injerto óseo, y mantenerse en vigilancia por la alta incidencia de recurrencias, en cuyo caso, se recomienda la resección y colocación de prótesis (Fig. 70-6).

Sólo se justifica el manejo sistémico en los casos de osteosarcomas grado III.

Pronóstico

Ya que se trata de una neoplasia benigna en la mayoría de los casos, su pronóstico es bueno

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Figura 70-6. Cirugía Tumor de Células Gigantes. Resección y colocación de prótesis.

para la vida, a excepción de los casos de tumores grado III. El pronóstico de la función del sitio afectado puede verse afectado dependiendo del avance de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Greenspan A, Remagen W. Tumores de huesos y articulaciones.Lippincott. 2002.
2. OKU, Musculoskeletal tumor society. Tumores osteomusculoesqueléticos. 2003.
3. Bacci G, Ferrari S., Bertoni F. Long term outcome for patients with non metastaticos of extremity treated at the Instituto Ortopédico Rizzole. J Clin Oncol 2000, 18; 4016-4027.
4. Kennedy J, Frelinghuysen P. Ewing Sarcoma: current concepts in diagnosis and treatment. Current Opinion in Pediatrics. 2003,15:53-57.
5. Bacci G, Mercuri M, Rosito P. Neoadyuvant chemotherapy for Ewing's tumor of bone:recent experience at the Rizzoli orthopedic Institute. Eur J Cancer 2002,38;2243-51.
6. De Vita V, Hellman S, Rosenberg SE. Cancer Principles and Practice of Oncology. 8 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2008.
7. National Comprehensive Cancer Network NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology.v2. 2008. Disponible en: http://www.nccn.org

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

71 TUMORES ÓSEOS BENIGNOS

Jesús Carmona Cervantes

DEFINICIÓN

Una tumoración ósea benigna esta constituida por tejido maduro, bien diferenciado y se componen de cualquiera de los tejidos del mesenquima que se encuentran en el interior o alrededor del hueso como el tejido osteoide, cartílago, tejido fibroso, adiposo, vascular y nervioso. Las lesiones óseas benignas poseen una transición bien definida entre el hueso normal y la lesión con un margen esclerótico. Su aspecto es homogéneo y puramente lítico aunque en ocasiones se aprecia mineralización de la matriz. La mineralización del cartílago suele adoptar el aspecto de puntos densos y bien definidos que forman círculos o anillos incompletos. La mineralización osteoide es más amorfa y nubosa cuando se asocia a una reacción perióstica es uniforme e ininterrumpida. La cortical que las recubre está intacta.

ETIOLOGÍA

La biología molecular ha explicado muchas de las características fenotípicas de los tumores. Algunos rasgos pueden atribuirse a la expresión, la ausencia de expresión o la mutación de un gen concreto, pero este enfoque tan simplista no aclara todo el fenómeno. Aunque, en última instancia, la fisiología depende de la expresión génica, los efectos sobre un paciente concreto también están relacionados con la interacción entre éste y el tumor, que no sólo depende de los genes concretos expresados por el paciente, del tumor y de la interacción dinámica entre sus productos proteicos, sino también del estado inmunitario y nutricional del paciente y de determinados fenómenos, como el aumento de la presión intersticial dentro del tumor.

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones iniciales habituales son: dolor y la presencia de una masa, la cuál debe medirse, considerarse su ubicación, forma y consistencia (Fig. 71-1). Deben explorarse: arcos de movilidad,

Figura 71- 1. Tumor óseo benigno

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

sensibilidad a la presión, temperatura local, si existe atrofia muscular, derrames y estado neurovascular. Son detectados fortuitamente en alguna exploración de imagen solicitada por otras razones o bien descubrirse en una fractura patológica.

CLASIFICACIÓN

a) Tumores óseos benignos formadores de hueso

a.1) Osteoma
a.2) Osteoma osteoide
a.3) Osteoblastoma

b) Tumores formadores de cartílago (condroma)

b.1) Encondroma
b.2) Periostal yuxtacortical
b.3) Osteocondroma (exostosis osteocartílaginosa)
Solitario
Múltiple hereditario
b.4) Condroblastoma
Condroblastoma epifisiario

c) Tumores vasculares

c.1) Hemangioma
c.2) Linfangioma
c.3) Tumor glómico (glomangioma)

d) Lesiones pseudotumorales

d.1) Quiste óseo solitario (simple o unicameral)
d.2) Quiste óseo aneurismático
d.3) Quiste oseo yuxta-articular (ganglión intraóseo)
d.4) Defecto fibroso metafisiario (fibroma no osificante)
d.5) Granuloma eosinófilo (solitario)
d.6) Disiplasia fibrosa y displasia osteofibrosa
d.7) Miositis osificante
d.8) Tumor pardo del hiperparatiroidismo
d.9) Quiste epidermoide intraóseo
d.10) Granuloma de células gigantes (reparativo) de manos y pies

DIAGNÓSTICO

La radiografía simple es el método diagnóstico inicial de los tumores óseos primarios (Fig. 71-2), para precisar más las imágenes se requiere de una Tomografía Axial Computarizada (TAC) que detecta la mineralización de las lesiones y las anomalías corticales (Fig. 71-3); o una Resonancia magnética nuclear (RMN) la cual revela edema medular o de los tejidos blandos (Fig.71-4), facilita el diagnóstico de lesiones óseas aisladas como el osteoma osteoide, el osteoblastoma y el condroblastoma. Para determinar la enfermedad multifocal se utiliza la Gammagrafía ósea con difosfonato de metilo marcado con Tecnecio 99m (99Tc-MDP) (Fig. 71-5); en las lesiones activas se aprecia rotura completa de la cortical. Estas características junto con la edad y los síntomas del paciente permiten diferenciar las lesiones benignas de las malignas y facilitan el diagnóstico diferencial.

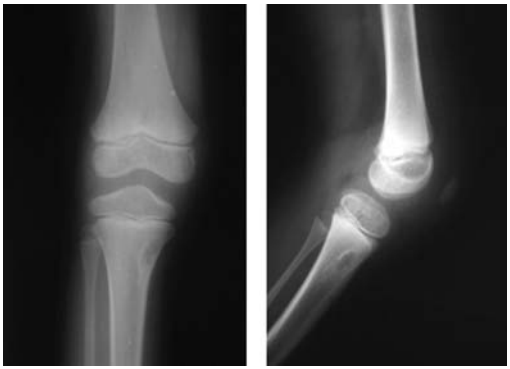


Figura 71-2. Radiografía simple, tumor óseo primario.

Laboratorio

Los exámenes a solicitar en una tumoración ósea benigna son: Biometría hemática, velocidad de sedimentación globular, calcio, fosforo, magnesio, fosfatasa alcalina, proteínas y examen general de orina.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

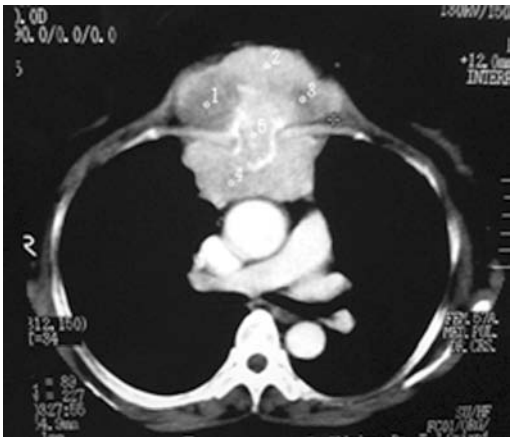


Figura 71-3. TAC mineralización de la lesión, anomalías corticales.

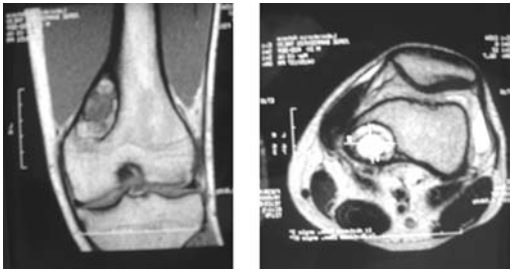


Figura 71-4. RMN Lesión ósea primaria.

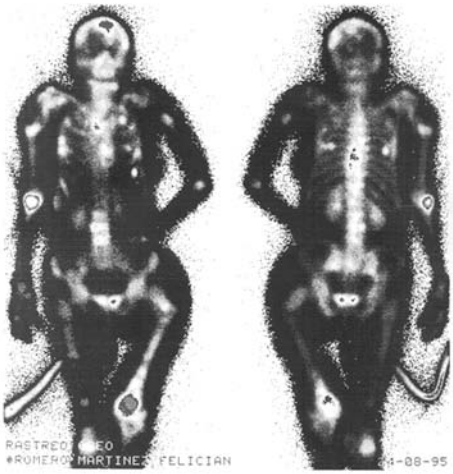


Figura 71-5.Gammagrafía ósea

Biopsia

Constituye la técnica diagnóstica final para la evaluación de neoplasias y puede ser obtenida mediante aspiración con aguja o mediante un procedimiento quirúrgico abierto.

ESTADIFICACIÓN

Estadio

- I Son lesiones latentes, no crecen o se curan de forma espontánea
- II Son lesiones activas, crecen, se expanden y deforman la cortical, pero se limitan al hueso
- III Invaden y destruyen el hueso y se extienden a los tejidos blandos

Este sistema de estadificación se basa en la actividad y la ubicación de la lesión, pero no en su histología, su velocidad de crecimiento ni su tendencia a dar metástasis.

TRATAMIENTO

Las lesiones de tipo I no requieren de ningún tratamiento, las lesiones tipo II requieren una extirpación intralesional y las tipo III requieren un extirpación intralesional o en bloque, además de una reconstrucción ósea amplia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Peabody TD, Gibbs CP Jr, Simon MA: Evaluation and standing of musculoskeletal neoplasma. J Bone Joint Surg Am 1998;80:1204-1218.
2. Mehta M, White LM, Knapp T, Kandel RA, Wunder JS, Bell RS. MR imaging of symptomatic osteochondromas whit pathological correlation. Skeletal Radiol 1998;27:427-433.
3. Greenspan A. Bening bone-forming lesions: Osteoma, osteoid osteoma, and osteoblastoma: Clinical, imaging, pathologic and differential considerations. Skeletal Radiol 1993;22:485.
4. Seeger LL, Dungan DH, Eckardt JJ, Bassett LW, Gold RH: Nonspecific findings on MR imaging: The im-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

portance of correlative studies and clinical information. Clin Orthop 1991;270:306-312
5. Wetzel LH, Levine D, Murphey MD: A comparison of MR imaging and CT in the evaluation of musculoskeletal masses. Radiographics 1987;7:851-874
6. Gitelis S, Wilkins R, Conrad EU III: Bening bone tumors. Insstr course Lect 1996;45:425-446
7. Lokiec F, Wientroub S: Simple bone cyst:Etiology, classification, pathology, and treatment modalities. J Pediatr Orthop Br 1998;7:262-273
8. Peabody TD, Gibbs CP Jr, Simon MA:Evaluation and staging of musculoskeletal neoplasms. J Bone Joint Surg Am 1998:80:1204-1218

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

72 CARCINOMA BRONCOGÉNICO

Irma Flores Colín / Bonifacio Caballero Nóguez

EPIDEMIOLOGÍA

El carcinoma bronco génico es una de las causas principales de defunciones en el mundo en ambos sexos, tanto en países desarrollados como en los subdesarrollados. A pesar de los nuevos métodos diagnósticos y los tratamientos más novedosos, no se ha logrado reducir su presentación y se ha optado por la prevención. En México tuvo el primer lugar en mortalidad en 1994, actualmente está precedido por el cáncer de próstata y estómago en el hombre y en el caso de las mujeres por el cáncer de mama y el cervicouterino.

La sobrevida de esta neoplasia a 5 años varia de 49% en los tumores localizados, de 16% en los avanzados regionalmente y de 2% en los diseminados.

Por mucho el hombre sigue siendo el que lo presenta con mayor frecuencia, y aunque en los dos sexos se asocia más a tabaquismo, se ha visto que en el caso de las mujeres el consumo del cigarrillo se inicia una o dos décadas después que los hombres.

En cuanto a la raza se ha visto con mayor frecuencia en hombres afro-americanos que en los blancos y en las mujeres entre estas razas no hay mayor diferencia.

Se habla mucho de que esta patología prefiere a la pobreza y esto es cierto debido a factores como dieta, tabaquismo, exposición a carcinógenos en el trabajo y el medio ambiente. Así mismo la distribución geográfica indica que es mayor el número de casos en Europa y Norte América que en África y Sur América.

Cada año hay 1.2 millones de nuevos casos de carcinoma broncogénico, siendo el tipo más común el de células no pequeñas en el 80% de los casos; más del 50% se diagnostica en mayores de 65 años y el 30% en los de 70 años. La sobrevida a 5 años es menor en los mayores de 65 años

Cada año hay 1.2 millones de nuevos casos de carcinoma broncogénico, siendo el tipo más común el de células no pequeñas en el 80% de los casos; más del 50% se diagnóstica en mayores de 65 años y el 30% en los de 70 años. La sobrevida a 5 años es menor en los mayores de 65 años.

ETIOLOGÍA

El riesgo de esta enfermedad debe conceptualizarse en: la exposición a agentes etiológicos (o protectores) y la susceptibilidad individual a estos agentes.

Se ha propuesto como teoría que la ruptura del material genético intranuclear o de los elementos del sistema regulador celular, debido a factores físicos (radiaciones), químicos (carcinógenos ambientales y ocupacionales) y virales

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

consiguen la transformación de células normales en células de características neoplásicas en el epitelio respiratorio.

Los factores de riesgo se han clasificado en dos:

1. Factores modificables (tabaco, ocupación, ambiente, dieta).

2. Factores no modificables (sexo, raza, genética).

Tabaco: principal agente asociado al carcinoma broncogénico, el cual se asocia a cualquier tipo de consumo de tabaco, no sólo el cigarrillo. Personas con Índice Tabaquico [IT= (Número de cigarros por día X número de años)/20] mayor de 10 paquetes/año, tienen 20 veces más riesgo que él no fumador, y éste riesgo se reduce a 1.5 posterior a suspender por 10 años el cigarro. El uso del filtro se ha relacionado a una aparente disminución del riesgo. El principal agente carcinógeno del tabaco es el alquitrán. El fumador pasivo también eleva su riesgo de la enfermedad después de estar expuesto a esta forma de tabaquismo por 20 a 40 años. (35% vs 100% de riesgo en el fumador activo).

Otros carcinógenos: Incluye asbesto, arsénico, cromos, níquel, gas mostaza, clorometil éter, uranio, radiación, polonio, berilio, etc…

La tuberculosis también ha llegado ser parte del riesgo de presentar carcinoma broncogénico, sobre todo en las lesiones ya fibróticas.

Dieta: Rica en frutas y verduras se asocia a un riesgo muy bajo.

SÍNTOMAS Y SIGNOS

Los síntomas producidos por el crecimiento de un tumor dependen de su localización: el principal síntoma se considera la fatiga.

Localización central (tráquea, bronquios principales): tos (75%), sibilancias, hemoptisis (50%), neumonía, broncorrea (carcinoma bronquioloalveolar), expectoración, estridor laríngeo, disnea (20-60%)

Invasión local en estructuras extrapulmonares: pleura (derrame pleural), pared torácica, mediastino, ganglios linfáticos: dolor torácico (20-45%) pleurítico, disnea, tos, Síndrome de Pancoast (dolor, debilidad en hombro y brazo afectados y Síndrome de Horner), Síndrome de vena cava superior (SVCS), disfonía

Metástasis a distancia (cerebro, hueso, hígado, suprarrenales) que ocurren vía linfática o hematológica, como síndromes paraneoplásicos que son manifestaciones sistémicas: caquexia, osteoartropatía hipertrófica, endocarditis no bacteriana trombótica, tromboflebitis migratoria, síndromes neurológicos y cutáneos, hipercalcemia por secreción ectópica de hormonas por el tumor, secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH), síndrome de Cushing, ginecomastia, acromegalia.

Síndromes neurológicos como miopatía carcinomatosa, neuropatía periférica, degeneración cerebelar aguda, síndrome miasténico de Eaton Lambert, polimiositis y encefalomielopatía.

Síndromes dermatológicos como acantosis nigricans, esclerodermia, dermatomiositis.

Vasculares como tromboflebitis migratoria, endocarditis no bacteriana y trombosis arterial.

El 10% con tumores periféricos está asintomático.

EXPLORACIÓN FÍSICA

La exploración puede ser normal, sin embargo debemos poner atención en los signos vitales ya que pueden tener taquicardia, taquipnea, hipotensión dependiendo del sitio del tumor y el tamaño. En cuello siempre hay que buscar crecimientos ganglionares, estridor. A nivel de la cara anterior del tórax, datos de síndrome de vena cava, buscar síndromes pleuropulmonares (derrame, condensación, atelectasia), palpar tumores en pared torácica o metástasis en cráneo; así como hepatoesplenomegalia. Las extremidades pueden presentar síndromes paraneoplásicos.

Alteraciones sugestivas de metástasis:

Pérdida de peso >10 kg, dolor musculoesquelético localizado, cefalea, síncope, convulsiones, debilidad en extremidades, alteraciones del

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

estado mental, ganglios >1cm, síndrome de vena cava superior, disfonía, huesos bandos, hepatomegalia >13cm, papiledema, masas palpables, hematocrito <40% en hombres y <35% en mujeres, fosfatasa alcalina elevada, TGG y TGO elevadas, hipercalcemia.

CLASIFICACIÓN

CLASIFICACIÓN HISTOPATOLOGICA (OMS 2001):

1. Carcinoma de células escamosas
   - Papilar
   - Células claras
   - Pequeñas células
   - Basaloides
2. Carcinoma de células pequeñas
   - Carcinoma mixto de células pequeñas
3. Adenocarcinoma
   - Adenocarcinoma, subtipo mixto
   - Adenocarcinoma acinar
   - Adenocarcinoma papilar
   - Carcinoma bronquioloalveolar
     - No mucinoso
     - Mucinoso
     - Mucinoso y no mucinoso o indeterminado
   - Adenocarcinoma sólido con producción de mucina
   - Variantes: Adenocarcinoma fetal
     - Carcinoma mucinoso (“coloide“)
     - Cistoadenoma mucinoso
     - Adenocarcinoma en anillo de sello
     - Adenocarcinoma de células claras
4. Carcinoma de células grandes
   - Carcinoma de células grandes neuroendocrino
   - Carcinoma neuroendocrino de células grandes combinado
   - Carcinoma basaloide
   - Carcinoma asociado a linfoepitelioma
   - Carcinoma de células grandes con diferenciación rabdoide
5. Carcinoma haden escamoso
6. Carcinomas pleomórficos
   - Carcinoma sarcomatoide
   - Carcinoma pleomórfico
   - Carcinoma en anillo de sello
   - Carcinoma de células gigantes
   - Carcinosarcoma
   - Blastoma pulmonar
7. Tumor carcinoide
   - Carcinoide típico
   - Carcinoide atípico
8. Tumores de glándulas salivales
   - Carcinoma mucoepidermoide
   - Carcinoma adenoideo quístico
10. Carcinoma no clasificados

En general consideraremos 5 tipos como los más importantes:

Adenocarcinoma

Corresponde aproximadamente al 50% de los casos. Es asociado a tabaco y en lesiones de tipo cicatriz como tuberculosis, infarto pulmonar, neumonía intersticial, esclerodermia bronquiectasias. Forman estructuras glandulares y papilares. Con tinción mucicarmin tiñen el moco de las glándulas. Localización frecuente como masa subpleural, periférica con invasión a pleura, generalmente en lóbulos superiores, invade el hilio y desplaza estructuras; bordes redondeados o pobremente definidos, puede rodear al pulmón al invadir pleura, puede presentar broncograma aéreo, puede crecer nodularmente cerca de una bula, engrosar la pared de una bula o presentar neumotórax. El adenocarcinoma se considera la neoplasia más frecuente en mujeres fumadoras y no fumadoras. La incidencia varía de acuerdo a la localización geográfica.

Bronquioloalveolar

El bronquioloalveolar (2 a 6%), es una variedad del adenocarcinoma. Histológicamente es bien diferenciado. Se presenta periférico con células cuboidales o columnares en las paredes bronquiales distales, pueden tener diseminación traqueobronquial. Producen mucho moco. Se presenta como nódulos periféricos bien delimitados a veces cavitados, lesiones heterogéneas con broncograma, mal delimitadas sugestivas de neu-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

monía en varios lóbulos, por TAC se observa como atenuación de aire, pseudocavitación en nódulos (pequeños bronquios y quistes).

Carcinoma epidermoide

Represente el 25% de los casos, está asociado a tabaquismo, secundario a metaplasia escamosa del epitelio por la inflamación crónica causada por el humo de tabaco, progresando a displasia y carcinoma *in situ*. Se asocia a hipercalcemia (el tumor produce hormona paratiroidea) presenta puentes intracelulares entre las células con queratinización (eosinofilia intensa en las células) y la formación de perlas de queratina. Se localizan centralmente en bronquios principales, lobares y segmentarios. Se observan por endoscopia como crecimientos irregulares o tumores, al invadir el epitelio, invaden pared bronquial, ganglios y parénquima. Se necrosan y presentan cavitaciones. Pueden presentar neumonía postobstructiva, atelectasia, engrosamiento de pared bronquial, masa hiliares o parahiliares. Un tercio de casos puede ser una masa periférica. Causan tumor de Pancoast: invasión al plexo braquial y ganglio estelar mostrando tumores en ápices, engrosamiento pleural apical, destrucción ósea.

Carcinoma indiferenciado

Es menos del 5%. Crecen rápidamente y metastatizan igual. Se asocian a tabaquismo. Células largas con grandes núcleos, nucléolos prominentes y cantidad moderada de citoplasma. Tiene un subtipo el carcinoma de células gigantes, que tiene células pleomórficas gigantes, multinucleadas color blanco y rojo, agresivos y de mal pronóstico. Son mayores de 3 cm, blandos, con necrosis. Se localizan periféricamente como masas de tamaño moderado a grande.

Carcinoma de células pequeñas

Representa el 15% casos, asociado a cigarro, de rápido crecimiento y metástasis (pequeñas células ovoides con escaso citoplasma el núcleo rodeado de cromatina y sin nucléolo, con numerosas mitosis y áreas de necrosis). Puede causar SIADH y Cushing. El 90% son centrales, tienden a crecer en la submucosa e invaden el tejido peribronquial. Se observan masas hiliares y parahiliares. El tumor primario puede no ser evidente y ya se observan crecimientos ganglionares, neumonía postobstructiva, atelectasias, causa síndrome de cava superior por trombosis o invasión o compresión extrínseca.

ESTADIFICACIÓN

La importancia de estadificar el cáncer broncogénico es porque se puede determinar el curso clínico de la enfermedad. La sobrevida a 5 años (1997) es E I 68.5%, EII 46.9%, EIIIA 26.1%, EIIIB 9% y E IV 11.2%.

Puede reestadificarse si se realiza cirugía y entonces será designado como pTNM.

Es importante determinar la extensión del tumor, ya que de ello dependerá el tratamiento así como el pronóstico del paciente. Si el tumor es localizado, o asintomático se relacionan a mejor pronóstico y aquel con síntomas sistémicos o por metástasis tendrá peor pronóstico. La sobrevida a 5 años es de 10 a 15% en general.

Usamos TNM (tumor, ganglios, metástasis) para estadificar:

T-Tumor

TX: Tumor primario detectado por células malignas en expectoración o lavado bronquial. No se ve por broncoscopia.

T0: Sin evidencia de tumor primario

Tis: Carcinoma in situ

T1: Tumor < 3cm, rodeado de pulmón sano, con invasión por broncoscopia no más allá del bronquio lobar

T2: Tumor > 3cm, invasión del bronquio principal a más de 2 cm de la carina, invade pleura visceral o causa atelectasia o neumonía postobstructiva que se extiende hasta región hiliar sin invadir todo el pulmón

T3: Tumor de cualquier tamaño que invade pared torácica (incluyendo el ápice) diafragma, pleura de me-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

diastino, pericardio; invasión a menos de 2 cm de la carina o atelectasia o neumonitis postobstructiva del pulmón entero

T4: Tumor de cualquier tamaño que invade mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, esófago, cuerpos vertebrales, carina, derrame pericárdico o pleural positivo o tumores satélites en el lóbulo afectado

N-Ganglios

NX: No se pueden valorar los ganglios linfáticos

N0: No hay metástasis a ganglios regionales

N1: Metástasis en ganglios peribronquiales ipsilaterales y/o ganglios hiliares ipsilaterales y ganglios intrapulmonares invadidos por extensión directa

N2: Metástasis a ganglios mediastinales ipsilaterales y/o subcarinales

N3: Metástasis a ganglios contralaterales mediastinales, contraterales, hiliares, ipsilatreales o contralaterales esclaenos o supraclaviculares

M-Metástasis

MX: No se pueden valorar la metástasis a distancia

M0: Sin metástasis

M1 Metástasis a distancia

Se divide en estadios:

ESTADIO	TNM	SOBREVIDA	TX
A	T1N0M0	50%	Qx
IB	T2N0M0	50%	Qx
IIA	T2N0M0	30%	Qx
IIB	T2N1M0	30%	Qx
	T3N0M0		
IIIA	T1N2MO	17%	Qx + QT
	T2N2M0		
	T3N1M0		
	T3N2M0		
IIIB	T1N3M0	5%	QT, QT +RT
	T2N3M0		
	T3N3M0		
	T4N0M0		
	T4N1M0		
	T4N2M0		
	T4N3M0		
IV	M1,cualquier T,N	Prácticamente nula	QT Tx sintomático

El carcinoma de células pequeñas se estadifica como enfermedad localizada y enfermedad extensa.

ENFERMEDAD LIMITADA: localizada en el hemitórax afectado y ganglios linfáticos regionales hiliares y mediastinales), con o sin afección a los ganglios supraclaviculares ipsilaterales. Incluso los ganglios contralaterales.

ENFERMEDAD EXTENSA: metástasis extratorácicas que se observa al momento del diagnóstico hasta en un 70%. Los sitios de metástasis son los mismos que para el cáncer de células no pequeñas.

El procedimiento para estatificar y decidir el tratamiento del paciente es:

Paciente con sospecha o alto riesgo de carcinoma bronco génico debe solicitarse:

- Rx de Tórax PA y Lateral.
- Exámenes generales, incluyendo el filtrado glomerular (la función renal debe ser normal o mayor de 50% para administrar con menos riesgo la quimioterapia ya que ésta puede ser nefrotóxica).
- Realizar tomografía de Tórax principalmente simple y contrastada para valorar el T (tumor), N (ganglios) y M (metástasis). Decidir si se extiende la TAC a cráneo y abdomen dependerá si el paciente refiere síntomas sugestivos de metástasis a distancia, y también se considera necesario si el paciente puede ser candidato a resección quirúrgica y curación.
- Solicitar gamagrama óseo principalmente si se refiere dolor óseo y hay evidencia de elevación de fosfatasa alcalina y calcio.
- Solicitar Fibrobroncoscopia (FBC) para lavado y cepillado bronquiales, y/o biopsia (en caso de tumor endobronquial) principalmente en las lesiones de localización central (cerca de bronquios principales) o periférica (distal a bronquios principales, cerca de pared torácica). Esto es para estudio histopatológico. Solicitar citología seriada de expectoración con fijador de Carbowash.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

- En caso de presentar derrame pleural debe realizarse toracocentesis diagnóstica y enviar de ser posible dos o tres muestras.
- Espirometría y pletismografía si se planea realizar resección quirúrgica.
- En caso de tener ganglios periféricos (cuello, axilas) realizar biopsia escisional y enviar a estudio histopatológico. Si la lesión está cerca de la periferia realizar biopsia por aguja fina (BAAF: lesiones pequeñas), o biopsia con trucut (lesiones de mayor tamaño) dependiendo del tamaño de la lesión.

Ya estatificado el paciente se refiere a oncología para el tratamiento.

La resección quirúrgica la realiza cirugía de tórax.

La radiografía de tórax puede detectar en un 70 a 80% un tumor, y en un adenopatía hiliar en el 47 a 60%.

Las imágenes sugestivas de carcinoma broncogénico, en la Rx de tórax son:

1. Lesiones nodulares de cualquier tamaño, principalmente si son mayores de 3 cm.
2. Lesiones nodulares de bordes espiculados,
3. Lesiones que aumentan su tamaño al doble entre 1 y 18 meses.
4. Derrame pleural mayor del 50%, que aumenta rápidamente
5. Consolidación que resuelve muy lento, o de presentación cerca de los hilios
6. Atelectasias lobares, totales o segmentarias.
7. Opacidades heterogéneas de bordes mal definidos dentro de las cuales se observe destrucción de los arcos costales (Fig. 72-1, 72-2).
8. Ensanchamiento del hilio, borramiento del especio aortopulmonar, elevación del hemidiafragma donde se observe una lesión.

Las imágenes observadas en tomografía son:

Opacidades heterogéneas u homogéneas con densidades de atenuación de 30 a 40 UH y que refuerzan con la aplicación del medio de contraste, incrementando hasta 20 UH. Entre 47 y 92 UH sugieren malignidad. De bordes mal definidos, con afectación pleural como especulas o

Figura 72-1. Radiografía PA opacidad heterogénea de bordes bien definidos, lobulada en región basal derecha.

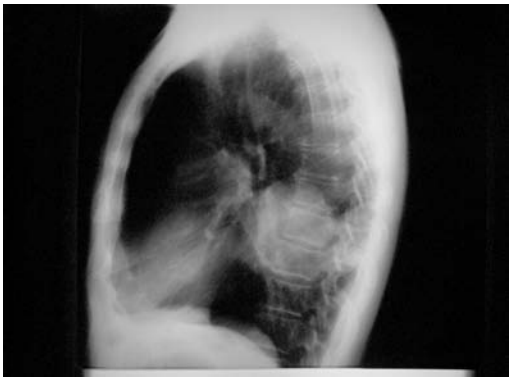


Figura 72-2 Radiografía lateral de tórax que muestran una opacidad heterogénea en región basal derecha sugestiva de carcinoma broncogénico.

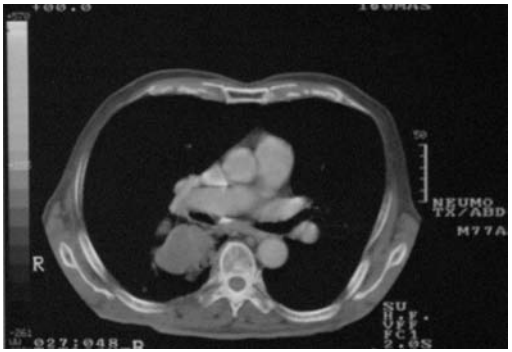


Figura 72-3.La tomografía de tórax muestra la misma lesión en el segmento posterobasal derecho, con necrosis en su interior.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

bandas o derrame pleural. Crecimientos ganglionares mayores a 10 o 15 mm. Zonas de atelectasia y obstrucción o reducción de la luz bronquial (Fig. 72-3).

Resonancia magnética se solicita si se duda de la afección a vasos o en tumores del ápice pulmonar.

La tomografía por emisión de positrones se reserva para los casos:

1. En cáncer de células no pequeñas para planear la radioterapia y valorar la quimioterapia de inducción.

2. Evaluar nódulos y masa y estatificar local o extratorácicamente.

3. Valorar respuesta post radioterapia, seguimiento y recurrencia, obtener información pronostica.

TRATAMIENTO

Dependerá de las condiciones del paciente (valoraciones de ECOG y Karnosfky) y de la decisión que tome de seguir su tratamiento.

Los estadios I y II es quirúrgico.

Estadio III: el tumor de Pancoast (de la cisura superior) se trata con radioterapia preoperatorio con o sin quimioterapia y posteriormente resección quirúrgica si es que es posible. La radioterapia preoperatorio es 3000 a 4000 cGy, a diferencia de la paliativa que es de 6000 cGy. Los casos no resacables como el EC IIIAo IIIB se tratan con quimio y radioterapia. No hay un esquema específico, pero la mejor respuesta a la quimioterapia se observa en los esquemas basados en cisplatino.

Para el estadio IV la finalidad es intentar controlar la enfermedad y paliar los síntomas. Pueden tener una respuesta en un 10 a 30% de los casos, prolongando la vida de 3 a 9 meses. Los nuevos agentes como paclitaxel, docetaxel, irinotecan, vinorelbina y gemcitabina han aumentado la sobrevida a 30 o 40% al año. La respuesta a la quimioterapia se observa después de 2 a 3 ciclos. Para casos muy seleccionados hay tratamientos endoscopios como el láser Nd:YAG, terapia fotodinámica, braquiterapia y colocación de stents.

El carcinoma de células pequeñas en estadio limitado presenta respuesta favorable al tratamiento con remisión hasta en un 50 a 60% con radio y quimioterapia. Para la enfermedad extensa la respuesta es de 60 a 80%, pero con sobrevida a 9 meses. Los esquemas son con cisplatino, ifosfamida, etopósido, carboplatino.

Los adultos mayores pueden manejarse con etopósido (VO) o vinorelbina más gemcitabina.

Etopósido y cisplatino en SCLC se observa con respuesta favorable y sin efectos colaterales importantes. Principalmente en enfermedad extensa. Cisplatino + irinotecan mostraron mejor sobrevida en un estudio japonés (420 días vs 300) comparado con cisplatino+etopósido. Platino, etopósido y paclitaxel incrementan la toxicidad por lo que no se recomiendan. Si presentan remisión pueden recibir Radioterapia craneal profiláctica.

Motivos de poca sobrevida en el Carcinoma Broncogénico

Los adultos mayores tienen daño progresivo de órganos y sistemas además de comorbilidad, algunos cambios en la función hepática son disminución del flujo hepático, masas hepáticas enzimas de citocromo p450 disminuyendo la depuración de sustancias del organismo, aumentando las interacciones de fármacos (polifarmacia). La función renal se ve afectada por la excreción de metabolitos, hay también disminución de flujo renal, disminución del filtrado glomerular y depuración de creatinina que afecta la farmacocinética y farmacodinamia. La toxicidad del cisplatino sobre todo se ve afectada por el daño hepático, renal y de médula ósea. Más de la mitad tienen artritis reumatoide, 32% trastornos visuales y 28% disnea de esfuerzo. Las comorbilidades más frecuentes son cardiovasculares y pulmonares asociadas a tabaquismo. Se recomienda según estudio *Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study* (ELVIS) la vinorelbina ya que muestra mejoría de la calidad de vida y sobrevida. Si esta avanzado el cáncer considerar quimioterapia paliativa sin incluir cispla-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

tino, como gencitabina + vinorelbine o solos ya que el estudio MILES (Multicenter Italian Lung Cancer in the Eldarly Study) muestra no hay diferencia en la respuesta con la combinación y solos los fármacos. De ahí fuera de las contraindicaciones que implica puede usarse platino.

Tratamiento adyuvante

Hay un estudio (ANITA) que reporta mejor sobrevida en pacientes con NSCLC estadios II a IIIA tratados con cisplatino + vinorelbine, pero sin beneficio en estadio I. Los mayores de 75 años tienen más corta la sobrevida.

PREVENCIÓN

La mejor prevención es evitar el consumo de tabaco.

Si el paciente consume más de 20 paquetes/año, realizar radiografías anuales para detectar cáncer tempranamente. Indicar dieta con suplementos de beta caroteno.

No está recomendado el uso de vitamina E, retinoides, N-acetilcisteina, oltipraz, selenio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vansteenkiste JF. Imaging in lung cancer:positron emission tomography scan. Eur Respir J 2002: 19(S35):49s-60s.
2. Official Publication of the American College of Chest Physicians. Diagnosis and management of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition) CHEST 2007,132839.supplemento to CHEST.
3. Lardinois D, et al. Staging of non.small-cell lung cancer with intégrate positron-emission tomography and computed tomography. N Engl J Med 2003;384:2500-07.
4. Arcasoy SM, et al. Superior pulmonar sucus tumours and Pancoast´s Syndrome. N Engl L Med 1997;337: 1370-76.
5. Banerjee AK, Rabbitts PH, George J. Lung cancer 3: Fluorescence bronchoscopy: clinical dilemmas and research opportunities. Thorax 2003; 58:266-271.
6. Spiro S. Cancer Pulmonar: En donde estamos hoy? Avances actuales en estadificación y tratamiento no quirúrgico. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166.
7. Patz EF. Imagenología en carcinoma broncogénico. CHEST 2000;117:90s-95s.
8. Gridelli C, et al. Adjuvant chemotherapy in elderly patients with non-small-cell lung cancer. Cancer control 2007;14:57-62.
9. Naruke Tsuguro, et al. Implications of staging in lung cancer. CHEST 1997;112:242-48.
10. Rosado ML, et al. Bronchogenic Carcinoma: radiologic-pathologic correlacion. RadioGraphics 1994; 14:429-446.
11. Visovsky C, Schneider SM. Cancer-related fatigue. Online J Issues Nurs 2003;8(3):8.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

73 MESOTELIOMA

Luis Ramón Díaz Rodríguez

DEFINICIÓN

Se conoce con el nombre de mesoteliomas a los tumores primarios que se originan en las cubiertas serosas de la pleura (Fig. 73-1), pericardio y cavidad peritoneal (Fig. 73-2).

EPIDEMIOLOGÍA

Se considera que los mesoteliomas son poco frecuentes, se estima que en E.U. se presentan de 2,000 a 3,000 nuevos casos por cada año y se observa disminución en su frecuencia con la reducción del uso de asbestos. En Gran Bretaña se considera un aumento desde la primera descripción en 1960, con cifra anual de 1300 casos por año y actualmente se están presentando más de 3,000 nuevos casos. Se supone que los niños afectados son los nacidos en 1940 y por cada 100 muertos uno es por mesotelioma.

ETIOLOGÍA

La conclusión actual es que las fibras de asbesto son la causa de la mayoría de los mesoteliomas. Los mesoteliomas espontáneos se supone ocurren 1 x 10,000 muertes; sin embargo el mesotelioma se cree puede ser inducido por heroinita encontrada en las rocas de Turquía, también se menciona una predisposición genética y la presencia de partículas virales de mono (SV 40) que se encuentran en el tejido tumoral y que fueron adquiridas por el hombre durante la preparación y aplicación de vacunas cuando fue necesario depender de la participación biológica del mono.

Está demostrado que todos los tipos de asbestos pueden causar mesotelioma (crysolite, amosita, tremolite) solo se requiere un tiempo aproximado entre 15 –67 años después de la primera exposición al asbesto. Existen miles de trabajadores que estuvieron expuestos a las fibras de asbesto, suficiente motivo para vivir con ansiedad y se está llevando un control mediante estudios radiológicos del tórax anualmente.

Figura 73-1. Radiografía de Tórax. Mesotelioma pleural.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

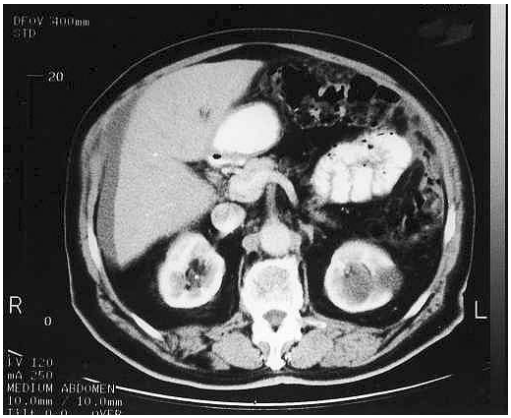


Figura 73-2. TAC Abdomen. Mesotelioma peritoneal: engrosamiento del epiplón y raíz del mesenterio.

PATOLOGÍA

En su forma inicial el mesotelioma aparece como pequeños nódulos en la pleura parietal o visceral, los nódulos se hacen confluentes y aumentan de tamaño ocupando el espacio pleural y pleura mediastínica y el pericardio, ocasionando constricción y encarcelamiento de los órganos afectados y la muerte del paciente por insuficiencia respiratoria (Fig. 73-1).

Los mesoteliomas se derivan de células mesoteliales que tienen capacidad para diferenciarse en epitelial o mesenquimatoso y se pueden encontrar mezcladas éstos tipos de células en el mismo tumor.

El mesotelioma maligno también conocido como difuso se divide en epitelial, sarcomatoso o mixto. El de tipo epitelial comprende múltiples subtipos: tubulopapilar, epitelioide, células grandes, adenoideoquístico, glandular y de células en anillo de sello. El diagnóstico histopatológico por razonas expuestas previamente resulta en ocasiones muy difícil para los patólogos confundiéndose principalmente con adenocarcinoma. Los mesoteliomas de tipo sarcomatoso deben distinguirse de los fibrosarcomas, histiocitoma fibroso maligno (HFM), schwannoma, hemangiopericitoma, sarcoma sinovial y carcinosarcoma.

Es muy importante realizar un buen estudio clínico de los pacientes e investigar la posibilidad de un tumor primario pulmonar, mama, ovario, estómago riñón, cáncer de próstata –que frecuentemente metastatizan a pleura y simulan mesotelioma–. Se requiere del apoyo de inmunohistoquímica y microscopía electrónica habitualmente.

SÍNTOMAS Y SIGNOS

El curso del mesotelioma en su inicio es completamente asintomático y la edad de presentación habitual es aproximadamente a los 60 años. Al momento de su presentación el 60-80% de los pacientes presentan disnea, dolor torácico irradiado al hombro o al epigastrio de predominio en el lado derecho; en su evolución el cuadro doloroso tiende a localizarse al invadir nervios intercostales y frecuentemente se acompaña de tos y fiebre. En casos de enfermedad muy avanzada se agrega al cuadro clínico caquexia, ascitis, deformidad del tórax y del abdomen. En la presencia de mesotelioma se describen algunos síndromes paraneoplásicos que, desde luego, son infrecuentes como: Inapropiada secreción de hormona antidiurética, anemia hemolítica, hipercoagulabilidad, hipercalcemia y trombocitopenia. La exploración del paciente con mesotelioma es totalmente inespecífica, por lo general se encuentra hipoventilación del campo pulmonar, síndrome de derrame pleural (Fig. 73-3, 73-4); como clínicos es muy importante en todo paciente viejo pensar en mesotelioma ante un derrame pleural y/o engrosamiento de la pleura y si sólo ocasionalmente se presenta dolor inexplicable en el tórax con radiología del tórax normal.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial debe establecerse con todo tipo de pleuresías y enfermedad metastásica tomando muy en cuenta el contacto con asbestos que existe entre 50-80% de los casos, la edad, cuadro clínico, laboratorio, los estudios de imagen y la biopsia. Cualquier biopsia o estudio cito-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

lógico negativo no excluye que exista mesotelioma y se requiere de agotar la investigación.

Diagnóstico diferencial entre mesotelioma pleural y adenocarcinoma.

Histología	Mesotelioma	Adenocarcinoma
PAS	Negativo	Positivo
Mucicarmina	-	+
CEA	-	+ (75%)
Leu M-1	-	+
Vimentina	-	-
Citokeratina	+	-
Microscopía electrónica	Microvellosidades largas	M. Cortas

ESTADIFICACIÓN

Por lo general el sistema de etapificación de las lesiones pleurales resulta difícil y poco práctico para el médico que no se dedica a la oncología, por tal motivo mencionaré cuándo nos referimos a lesiones relativamente tempranas y tardías o avanzadas.

Sistema de Etapificación del Grupo Internacional interesados en Mesotelioma, basado en el Sistema TNM.

T-Tumor

- TIa Tumor que afecta pleura parietal, mediastinal y diafragmática.
- TIb Tumor que afecta pleura parietal, mediastinal, diafragmática y visceral.
- T2 Invade además parenquima pulmonar.
- T3 Tumor que además invade peritoneo, pared torácica con destrucción costal, pleura contralateral.

N Nódulos positivos

- Nx No pueden demostrarse nódulos
- N0 No existen nódulos metastásicos.
- N1 Significa invasión de los ganglios del hilio pulmonar
- N2 Invasión e los ganglios mediastinales o subcarinales
- N3 Invasión de ganglios mediastinales contralaterales, mamarios internos y/o supraclaviculares.

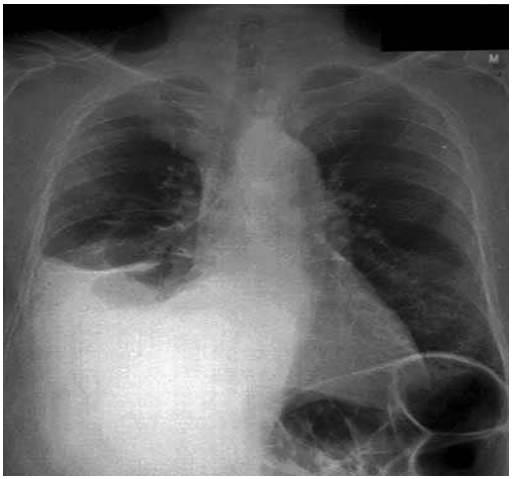


Figura 73-3. Radiografía de Tórax. Mesotelioma pleural: derrame pleural, engrosamiento de la pleura, disminución del volumen torácico.

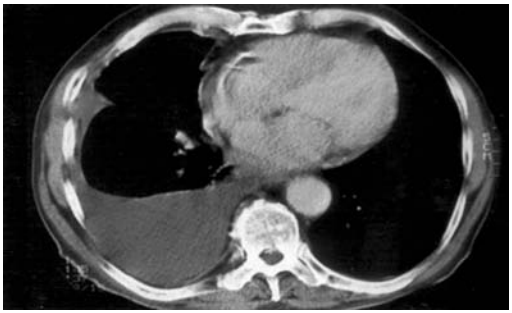


Figura 73-4.TAC Tórax. Mesotelioma pleural: Engrosamiento de la pleura, derrame pleural, lesiones nodulares en pleura.

M Metástasis-Enfermedad metastásica a distancia.

- Mx No puede demostrarse enfermedad metastásica.
- M0 No existen metastasis a distancia.
- M1 Enfermedad metastásica presente.

Etapas clínicas tempranas

Etapa Ia T1N0 M0
Etapa Ib T1b N0 M0
Etapa II T2 N0 M0

Etapas clínicas tardías

Etapa III T3(NI- N2) con M0
Etapa IV T4 cualquier N3 cualquier MI

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

TRATAMIENTO

Para llevar a cabo un tratamiento en pacientes con mesotelioma se debe saber que la sobrevida es corta y depende en gran parte, de sus factores de riesgo como: histología sarcomatosa, histología mixta, deficientes condiciones físicas, el sitio de la pleura afectada, dolor torácico, trombocitosis (+ 400,000) encarcelamiento pulmonar, niveles de hemoglobina, leucocitosis, edad mayor a 75 años, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, e hidrotórax. La muerte de los pacientes generalmente sobreviene por insuficiencia respiratoria, neumonía o involucro del miocardio.

Tratamiento quirúrgico del mesotelioma difuso

Es difícil la resección en un bloque, a diferencia de lo que sucede en el mesotelioma localizado sin derrame pleural. Actualmente existe mucho interés en tratar las etapas tempranas de mesoteliomas (I-II) mediante pleuroneumonectomía que incluye (pulmón, pleura, diafragma y pericardio). Este tipo de cirugía tiene un resultado mejor a los que se reportan con solo pleurectomía; actualmente la sobrevida es de un 50% a 5 años. Los resultados tienden a mejorar sobre todo en mesoteliomas de la variedad epitelioide.

Es necesario confirmar el diagnóstico con biopsia tomada por toracoscopia durante el procedimiento debe confirmarse la extensión de la enfermedad. Los pacientes que en la pieza quirúrgica se reportan ganglios positivos subcarinales mediastinales la sobrevida es únicamente del 15% a cinco años (EC III). Cuando al realizar el estudio de toracoscopia se confirma que se trata de una enfermedad más avanzada, se puede realizar pleurectomía con finalidad citorreductiva y para control del derrame pleural y se advierte que la morbilidad y mortalidad resulta alta, hasta del 30% en la pleurectomía abierta, por lo que actualmente se tiende a realizar en forma video asistida cuya mortalidad es de 1.5%.

Tratamiento multimodal

La pleuroneumonectomía remueve la mayor cantidad de tumor pero se admite la presencia de residual tumoral microscópico o en ocasiones macroscópico que requiere de terapia de ayuda con radioterapia y QT con drogas del tipo de la doxorubicina, ciclophosphamida, procarbarzina etc. Tratamiento que se encuentra bajo investigación.

Tratamiento con radioterapia

El tratamiento con radioterapia en combinación con quimioterapia se encuentra en investigación, la radioterapia generalmente resulta con finalidad paliativa en los casos que existe respuesta disminuye el volumen tumoral hasta en un 30% de los pacientes, en otros casos su utilidad es aliviar el dolor, mejorar o prevenir recurrencias a nivel del sitio en que se efectuó la herida para toracoscopia o pleurodesis, influyendo también en el control del derrame pleural; hasta el momento no se ha visto que mejore el problema de insuficiencia respiratoria ni el síndrome de vena cava superior.

Tratamiento con quimioterapia

El tratamiento con quimioterapia solo ha mostrado respuestas de un 20%, empleando doxorubicina, epirrubicina, mitomicina, ifosfamida, platino, carboplatino, folatos y ciclofosfamida. El uso de la quimioterapia cae en el terreno experimental.

Tratamiento paliativo

En etapas clínicas avanzadas en donde existe mucho volumen tumoral o enfermedad metastásica es importante mejorar la sintomatología del paciente con mesotelioma, que básicamente consiste en insuficiencia respiratoria por derrame pleural o encarcelamiento pulmonar, dolor por invasión, compresión o involucro principalmente de estructuras nerviosas. Se considera la importan-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

cia de intervención de diversos especialistas para llevar a cabo el manejo con finalidad paliativa como lo son: el cirujano cardiotorácico, el oncólogo, y el especialista en cuidados paliativos.

El manejo paliativo del derrame pleural debe realizarse mediante toracoscopia y pleurodesis con 2–5 gr. de talco. En caso de no obtener mejoría del cuadro de insuficiencia respiratoria debe pensarse en la posibilidad de compresión pulmonar, neumonía o embolismo pulmonar. El manejo del cuadro respiratorio mientras se realiza un diagnóstico preciso debe manejarse con opiaceos y benzodiazepinas. El uso de oxígeno en estas condiciones es discutible y cuando el paciente se encuentra muy grave requiere de manejo con midazolan.

COMPLICACIONES

Cuando se realizan pleurectomías se pueden presentar fístulas que duran más de 7 días en resolverse, éstas requieren de manejo con pleurovac y esto ocurre en el 10% de los pacientes. En los pacientes que son sometidos a pleuroneumonectomía extrapleural, las principales complicaciones son: arritmia, fístula broncopleural, muerte por infarto del miocardio, embolia pulmonar y recurrencia tumoral. Las complicaciones que se presentan con el uso de radioterapia son poco frecuentes y generalmente consisten en esofagitis y hepatitis post radioterapia.

PRONÓSTICO

El promedio de la sobrevida de un paciente no tratado es aproximadamente de un año y en ocasiones de meses. Los pacientes tratados con cirugía radical en etapas tempranas ofrecen la mejor sobrevida, y en algunos casos posibilidad de curación.

BIBLIOGRAFÍA

1. British Thoracic Society Standars of Care Committee. Statement on Malignant Mesothelioma in the United Kingdom. Thorax 2001; 56: 250-65.
2. Edwuards, JG, Abrams KR, et al. Prognostic factors for malignant mesothelioma in 142 patients:Validation of CALGB and EORTC prognostic systems. Thorax 2000; 55: 731-35.
3. Alfonso HS, et al. Effects of asbestos and smoking on the levels and rates of change of lung funtion in a crocidolite exposed cohort inWestern Australia. Thorax 2004;59:1052-56.
4. Antunes G, Neville E. Management of Malignant Pleural effusion. Thorax 2000;55: 981-83.
5. Muers MF, et al. BTS randomised feasibility study of active symptom control with or without chemotherapy in malignant pleural mesothelioma. The British Toracic Society Mesothelioma Group. Thorax 2004; 59:144-88.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

74 TUMORES DE MEDIASTINO

Irma Flores Colín / Bonifacio Caballero Nóguez

El mediastino es un compartimiento central del tórax que se encuentra entre el esternón, los pulmones y la columna vertebral. Se divide a su vez, en tres compartimentos donde cada uno presenta procesos patológicos distintos. El mediastino está limitado anatómicamente adelante por la cara posterior del esternón, lateralmente por las pleuras y detrás por la parte anterior de los cuerpos vertebrales. Para fines de estudio se divide en tres compartimientos trazando líneas imaginarias por delante del corazón y vasos, y posteriormente otra por detrás del esófago.

La parte anterior se comunica con el cuello. Se denominan mediastino anterior, medio y posterior. Una tercera parte de estos tumores cursa asintomático hasta que el tamaño del tumor ocasiona síntomas.

El **mediastino anterior** está situado entre el esternón y el pericardio y contiene el timo, ganglios linfáticos, tejido conjuntivo y tejido adiposo.

El **compartimiento medio** o visceral contiene el corazón, los grandes vasos, la tráquea, el esófago, ganglios linfáticos y tejido fibroadiposo.

El **mediastino posterior** o surco paravertebral contiene los vasos y nervios intercostales proximales, la cadena simpática, ganglios linfáticos y tejido fibroadiposo.

Las patologías asociadas son:

Mediastino anterior (59%)	Timoma Teratoma Lesiones tiroideas Lesiones paratiroideas Bocio intratorácico
Mediastino medio (29%)	Quistes pericárdicos y broncogénicos Linfomas Lesiones vasculares: aneurismas
Mediastino posterior (16%)	Tumores neurogénicos Neurofibromas Neurilemomas Ganglioneuromas Neuroblastomas Ganglioneuroblastomas

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

TUMORES DEL MEDIASTINO ANTERIOR

1. Timo

Se clasifican como:

LESIONES BENIGNAS

- DISPLASIA TIMICA: hay depleción de células linfoides, pérdida de límites entre corteza y médula, son estructuras lobulares con aspecto embrionario. Se asocia a inmunodeficiencias.

- HIPERPLASIA TIMICA: se divide en VERDADERA: aumento de la glándula por tejido tímico (posterior a recibir quimioterapia en Enfermedad de Hodgkin y tumores de células germinales, quemaduras e interrupción de esteroides de uso crónico) y la LINFOIDE: donde hay folículos linfoides con centros germinales en una glándula que puede estar aumentada de tamaño, atrofiada o con una neoplasia (como en miastenia, lupus eritematoso, esclerodermia, artritis reumatoide, vasculitis, tirotoxicosis).

LESIONES MALIGNAS

Los tumores del timo se clasifican:

1. Timolipoma y tumores hamartomatosos
2. Tumores originados en el epitelio tímico
3. Timoma
   a. circunscrito
      - encapsulado
      - no encapsulado
   b. invasor
4. Carcinoma tímico
5. Tumores compuestos de otros tipos celulares
6. Tumor carcinoide
7. Tumores de células germinales
8. Linfomas

- TIMOLIPOMA: el lipoma es un tumor frecuente en mediastino, situado en cualquier parte, tiene células adiposas maduras y el timolipoma es un tumor grande, de aproximadamente 500 mg a 2 kg, en mediastino anterior que suele cursar asintomático, es muy raro y puede observarse a cualquier edad. Histológicamente tiene lóbulos por tejido fibroso como el lipoma, con nódulos blancos e irregulares de tejido tímico, tiene grasa madura y corpúsculos de Hassall.

- TIMOMA; es un tumor benigno o de bajo grado de malignidad del epitelio tímico, asociado a población variable de células T inmaduras no neoplásicas. Es la neoplasia más frecuente del mediastino, entre los 50 y 60 años. Se observa en mediastino anterior pero puede ser ectópico desde cuello hasta diafragma. Se asocia a miastenia en aproximadamente 25% de los casos, también se asocia a lupus eritematoso, aplasia o hipoplasia de eritrocitos, hipogammaglobulinemia, artritis reumatoide. Son encapsulados, entre 2 y 20 cm. Son redondos u ovales, lobulados por paredes de tejido fibrosos, con quistes de tamaño variable con contenido color claro, marrón, amarillento o hemático; pueden tener focos de necrosis coagulativa. Hay tres tipos: de predominio linfocítico, el mixto o linfoeptelial y el predominantemente epitelial. En ocasiones se maligniza e invade estructuras cercanas y ganglios.

- CARCINOMA TIMICO: son tumores epiteliales con alto grado de anaplasia, atipia recidivante y son proliferativos. Son poco frecuentes, principalmente en hombres, de 3 a 5 o más cm, firmes mal definidos, marfil, sin lóbulos, áreas centrales escleróticas, sin quistes ni necrosis. Pueden ser de células escamosas, adenoescamosas, de células pequeñas, células claras. Se diseminan a ganglios del mediastino, axila, cuello, hueso, pulmón, hígado y cerebro (orden de presentación).

- TUMOR CARCINOIDE DEL TIMO: entre los 15 y 60 años, de origen a partir de células neuroendocrinas propias, poco frecuentes. Pueden tener producción ectópica de ACTH (Sx. de Cushing), hiperparatiroidismo e hiperplasia de paratiroides. Son encapsulados marrón pálido o blanco grisácea, con necrosis, hemorragia, frecuentemente se adhieren a pleura, pericardio, pulmón o grandes vasos. No tienen bandas de fibrosis.

2. Tumores de células germinales

Son los segundos en frecuencia después del los tumores del timo en mediastino anterior, de los

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

que el 75% corresponde a teratoma maduro; solo el 25 % son malignos.

Clasificación de tumores germinales
Tumores de células germinales
Neoplasia intratubular de células germinales, no clasificable
Otros tipos
Tumores de un tipo histológico (Formas puras)
-Seminomatosos
Seminoma
Seminoma con células sincitiotrofoblásticas
Seminoma espermatocítico
- No seminomatosos
Carcinoma embrionario
Tumores trofoblasticos
Coriocarcinoma
Neoplasias trofoblasticas y otros coriocarcinomas
Coriocarcinoma monofásico
Tumor trofoblastico de sincitio placentario
- Teratoma
- Quiste dermoide
- Teratoma monodérmico
- Teratoma con malignidad
Tumores de uno o más tipos histológicos (formas mixtas)
Carcinoma embrional mixto y teratoma
Teratoma mixto y seminoma
Coriocarcinoma y teratoma/ carcinoma embrional

La mayoría de tumores de testículo se originan de las células germinales, pueden verse en la etapa pospuberal en el 82% de los casos que tienen tumor, son células largas pálidas, citoplasma con glicógeno, uno o dos nucleolos, se localizan en la periferia de los conductos seminíferos entre las células residuales de Sertoli, tienen una respuesta linfocitaria. Por inmunohistoquímica se identifica fosfatasa alcalina placental (PLAP) en el 99% de casos, con CD117a (c-kit) y OCT3/4 (POU5F1) positivos, otros tumores asociados tienen estos dos últimos y también 43-9F y TRA 1-60.

Los SEMINOMAS se ven más frecuente entre los 30 y 50 años, corresponde del 35 al 70% de los tumores de células germinales; son raros en mujeres y siempre hay que descartar que haya localización retroperitoneal o en testículo. Tienen grandes células pálidas con abundante citoplasma dependiendo del contenido de glicógeno, nucléolos prominentes, muestran infiltrado linfocitario y reacción granulomatosa, tienen marcadores con anticuerpos para PLAP y CD117a OCT4 en el núcleo, otros son VASA y CD143 y citoqueratinas ocasionalmente..

El 25% de los seminomas pueden contener células gigantes de sincitiotrofoblasto presentando reacción positiva a hCG, lactogeno placentario humano (hPL) y 1-glicoproteína específica del embarazo, así como niveles elevados de hCG.

El SEMINOMA ESPERMATOCITICO ocurre en un 1.2 a 4.5%. El 20% tienen PLAP en pocas células, CD117a (c-kit), no tienen alfafetoproteína (AFP) ni gonadotropina coriónica humana (hCG), reaccionan a anticuerpos VASA NY-ESO-1. Se presentan en hombres mayores de 40 años, el 5% son bilaterales; sólo se presentan en el testículo a diferencia de los demás que pueden presentarse en retroperitoneo, ovarios, mediastino, etc. Son de color amarillo, blandos. Tienen 3 tipos de células: células multinúcleadas o mononucleadas, células con abundante citoplasma, intermedias y células pequeñas con núcleos hipercromáticos, con mitosis frecuentes. Tiene una variante ocasionalmente asociado a sarcoma indiferenciado, algunos son diferenciados como rabdomiosarcoma o condrosarcoma, observándose con pleomorfismo nuclear. Si se asocia a éstos, son muy metastásicos.

El CARCINOMA EMBRIONAL es del 3 al 4% de los tumores, en la forma pura, pero en la mixta se ve hasta el 40% de los casos, entre los 20 y 40 años (algunos 15 a 20 años), no elevan AFP, son pequeños, localizados, son blanco grisáceos con sitios de hemorragia, no encapsulados. Células largas y embrionicas en apariencia, con citoplasma eosinófilos, borde bien definidos, ensolapados en el núcleo, núcleos vesiculares, nucléolos prominentes, mitosis comunes, su tipo de crecimiento es papilar, acinar, tubular y formas sólidas,

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

pueden observarse como un sinciciotrofoblasto al degenerar las células, tienen invasión vascular y linfática y al tejido paratesticular y epididimo. Los marcadores son AFP 13%, hPL se eleva, OCT4, Cd30, citoqueratinas; no tienen vimentina ni antígeno de membrana epitelial (EMA). Tiene células sincitiotrofoblásticas que producen hCG y glicoproteia 1 especifica del embarazo.

Los TUMORES TROFOBLASTICOS (<1%), se presentan como enfermedad diseminada, son pequeños y hemorrágicos. Tienen células de sincitiotrofoblasto, citotrofoblasto y células trofoblasticas intermedias. Tienen hemorragia intensa, son células grandes, con citoplasma eosinófilo, vacuolado, algunas veces con eritrocitos, núcleos grandes e hipercromaticos, con 1 o 2 nucléolos. Las células citotrofoblasticas tiene bordes celulares irregulares, tiene varias sustancias como hCG, Plap, citoqueratinas, etc.

3. Teratoma

El TERATOMA en adultos y niños son el 35%. Presentan el mismo curso clínico de la clasificación maduro e inmaduro. En adultos son de 2.7 a 7% en forma pura y en 47 a 50% en forma mixta. Pueden dar metástasis en 29% malignas, son encapsulados, pueden adherirse a estructuras adyacentes, uniloculares o multiloculares, muestran áreas quísticas con material mucoso o mucinoso, color marrón y en ocasiones con grasa. Las áreas sólidas son cartílago o hueso, principalmente en las paredes y representan 3 capas de células germinales (endodermo, ectodermo y mesodermo): tejido de glándulas entéricas o salivales, epitelio respiratorio, músculo y esqueleto, grasa, cartílago, hueso, glía, tejido neuroectodérmico. El teratoma tiene unas variantes los monodérmicos que son muy raros con tejido solo de una capa neuroectodérmica. Los quistes dermoides consisten en quistes de epitelio escamoso queratinizante, conteniendo tejido glial, hueso, dientes u otros. Es raro en testículos, no así en ovario. Teratomas con diferenciación maligna tiene mal pronóstico. Tienen áreas indistinguibles de rabdomiosarcoma, adenocarcinoma y nefroblastoma.

Los TUMORES MIXTOS contienen 59% seminoma, 47% carcinoma embrional, y teratoma. Generalmente presentan ganglios retroperitoneales como metástasis, excepto el seminoma espermatocítico. Tumores de testículos derechos diseminan a ganglios interaortocava, precava y paraórticos, los izquierdos a los paraaórticos y preaórticos. Los coriocarcinomas metastatizan vía hemática a pulmón y sistema nervioso central. La quimioterapia y la radiación causan disminución del tumor, causando fibrosis y puede quedar tumor residual.

Se necesita seguir al paciente ya que hasta 32 años después se han vistos visto metástasis.

4. Linfomas

Los LINFOMAS pueden ser primarios del mediastino anterior o medio; o ser extensión de otro sitio de proliferación linfoproliferativa, afectan a los jóvenes, generalmente mujeres. Las variedades son esclerosis nodular y linfoma linfoblástico que se presentan en mediastino anterior.

La variedad esclerosis nodular corresponde al 60%, en pacientes jóvenes. Son masas con bandas redondeadas que limitan nódulos bien definidos. En su interior células de red Sternberg en su variante lacunar.

La variedad linfoblástico es más frecuente en niños, adolescentes y varones, con afección visceral, linfática y de médula ósea, SNC y gónadas. Las células neoplásicas tienen un tamaño mediano, límites mal definidos y cromatina en grumos pequeños, muchas mitosis, invadiendo el tejido glandular. Existe un alto índice de mitosis y las células neoplásicas invaden completamente al parénquima glandular.

Los linfomas no Hodgkin se diferencian del Hodgkin en que suelen afectar a muchos ganglios periféricos, no se extienden por continuidad, afectan a ganglios mesentéricos y el anillo de Waldeyer y tienen frecuente afección extraganglionar.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

5. Otros tipos de tumores del Mediastino Anterior

Hay neoplasias que invaden secundariamente al mediastino.

Los carcinomas que con más frecuencia invaden el timo son los de pulmón. La invasión la producen tanto los tumores centrales como los periféricos y se produce por infiltración. Otros tipos de tumores pueden invadir el timo por vías diferentes. El carcinoma de tiroides y de la cabeza y el cuello invaden el timo por crecimiento hacia abajo del tumor. Los carcinomas de mama pueden infiltrar la pared torácica y llegar al mediastino anterosuperior y al timo.

El timo puede también resultar invadido a partir de las metástasis linfáticas. Las neoplasias que producen metástasis en los ganglios mediastínicos son de pulmón, mama, de cabeza y cuello, órganos abdominales y pelvis.

Los patrones histológicos que pueden manifestarse en el timo son idénticos a los del pulmón (carcinoma de células escamosas, adenoescamoso, mucoepidermoide, de células pequeñas, sarcomatoide y carcinoide).

La relación topográfica del tumor con los dos órganos y la localización del área con estroma más abundante o necrosis de coagulación son de ayuda para distinguir el lugar de origen del tumor. Los mesoteliomas pleurales de tipo difuso invaden el timo por contigüidad aunque esta afectación es casi siempre superficial.

TUMORES DEL MEDIASTINO MEDIO

Corresponden a los linfomas, malformaciones vasculares y a las lesiones quísticas (raros).

Incluye los quistes broncogénicos, pericárdicos, entéricos. Son en un 20% los congénitos; el 50 a 70% corresponde a los broncogénicos. El epitelio que reviste a éstos quistes depende de su etiología como epitelio respiratorio (células ciliadas, glándulas bronquiales y placas de cartílago en quistes broncogénicos), células mesoteliales pericárdicas (quistes pericárdicos), epitelio de vía digestiva (mucosa gástrica o tejido pancreático en quistes entéricos) y tejido entérico y neural en el caso del quiste neuroentérico. Pueden estar llenos de moco, pus, sangre o líquido seroso, pueden romperse por la presencia de enzimas digestivas y sangrar.

Los quistes neuroentéricos generalmente se observan en el sexo masculino, en la infancia y se asocian a otras malformaciones como espina bífida, escoliosis, hemivertebras y fusión vertebral. Su tamaño es variable y la sintomatología depende de su tamaño y la compresión a estructuras vecinas.

Las lesiones vasculares más frecuentes son los aneurismas.

TUMORES DEL MEDIASTINO POSTERIOR

Se originan en:

VAINA NERVIOSA: benignos (schwannoma: neurofibroma, neurilemoma); maligno (schwannoma maligno: neurilemoma).

SISTEMA SIMPÁTICO: benigno (ganglioneuroma); malignos (ganglioneuroblastoma, neuroblastoma).

SISTEMA PARAGANGLIONAR: benignos (feocromocitoma, quemodectoma); malignos (feocromocitoma maligno, tumor neuroectodérmico periférico.

Corresponden al 20 y el 40% de los tumores mediastínicos.

NEURILEMOMA O SCHWANNOMA: Es el más frecuente, son masas nodulares encapsuladas y pegadas a la superficie del nervio pero sin englobarlo. De consistencia firme, blanquecinos o amarillenta, con áreas de degeneración quística.

NEUROFIBROMA: Segundo tumor más frecuente y se presenta como una masa única en forma de huso y engloban a todo el nervio, son no encapsulados y no presentan degeneración quística.

GANGLIONEUROMA: Se presentan en la infancia o hasta los 30 años, encapsulados en teji-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

dos blandos paravertebrales. Tienen neuroblastos que pueden hacer que se malignice.

NEUROBLASTOMA:El mediastino es la segunda localización más frecuente de este tumor después de la médula suprarrenal, pero es muy raro. Se observa en niños menores de 5 años. Son tumores grandes, encapsulados, blandos, con áreas hemorrágicas, con septos fibrosos por lo que se observan lobulados.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Síntomas

La mayoría de los tumores del mediastino no da síntomas, sin embargo al momento de darlos su tamaño es importante.

Hay síntomas por invasión y por compresión de las estructuras adyacentes. Hay síntomas generales. En términos generales son disnea, dolor torácico, tos, edema de la parte superior del tórax.

Los timomas pueden presentar también pérdida de peso, tos, fiebre, disfagia, disfonía, crecimientos ganglionares y derrame pleural. Ginecomastia en coriocarcinoma (producción de hCG).

Dolor óseo, ganglios, hepatoesplenomegalia (linfomas).

Cefalea, náuseas, vómito, parálisis de nervios craneanos (SNC).

Debilidad muscular (miastenia), aumento de volumen de la cara anterior de tórax (tumores de mediastino anterior).

Exploración física

De los datos clínicos encontrados, podemos mencionar: sibilancias, estridor, patrón respiratorio anormal, ingurgitación yugular, pulso paradójico, hepatomegalia, edema en esclavina.

Podemos orientar la exploración general:

INSPECCIÓN: alteraciones de tegumentos, abombamientos localizadas, pulsaciones anormales, ingurgitación venosa, circulación colateral, prominencias localizadas (aneurismas muestran prominencia en parte superior del esternón a la derecha con movimientos pulsátiles), adenopatías cervicales.

PALPACIÓN: puntos dolorosos, crecimientos ganglionares, masas tumorales, pulsaciones.

PERCUSIÓN: en casos de aneurisma de aorta, timoma, bocio endotorácico y otros tumores, la sonoridad del manubrio esternal es reemplazada por submatidez que puede extenderse a ambos lados del esternón. En ocupaciones del mediastino posterior se encuentra submatidez de la 2ª a la 5ª vértebras dorsales a cada lado de la columna.

AUSCULTACIÓN signos dependientes de la compresión de tráquea, bronquios, pulmones o signos resultado de las condensaciones mediastínicas.

Pueden encontrarse también los síndromes mediastínicos:

SÍNDROME MEDIASTÍNICO SUPERIOR: por compresión de vena cava, hay cianosis intermitente que se acentúa con esfuerzos y la tos, después es permanente y acentuada, abotagamiento facial, quemosis conjuntival, edema en cuello y brazos duro, sin fóvea, acentuado, circulación colateral e ingurgitación yugular. Despiertan con cefalea que mejora durante el día al mejorar el retorno venoso, vértigo, acufenos y epistaxis. La circulación colateral desvía la sangre a la cava inferior desarrollándose las venas de la cara anterior del tórax, venas epigástricas y subcutáneas del abdomen. Si la compresión esta debajo de la ácigos es muy escasa la red venosa, pero si es en su desembocadura la circulación es prominente.

SÍNDROME MEDIASTÍNICO MEDIO: Hay compresión de tráquea, ocasionando disnea, tiros, tos ronca por compresión y cianosis, murmullo vesicular disminuido, sibilancias localizadas, disminución de los movimientos respiratorios, si hay compresión del nervio laríngeo recurrente izquierdo hay parálisis de cuerda vocal izquierda y voz bitonal; si se lesiona además el derecho hay tos ronca, afonía, disnea, la compresión del nervio frénico causa hemiparesia del diafragma, hipo y dolor neurálgico. Si hay compresión de la arteria

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

pulmonar hay frémito y soplo sistólico en la base de la arteria y cianosis periférica, la compresión del tronco braquiocefálico o de subclavia da frémito, soplo y pulsos radiales diferentes, la compresión de las venas ocasiona derrame y estasis de circulación pulmonar, la compresión del nervio vago da tos coqueluchoide, intermitente, disfagia, bradicardia, vómitos y gastralgias.

SÍNDROME MEDIASTÍNICO INFERIOR: Por compresión de vena cava inferior da hepatomegalia, edema de extremidades inferiores, esplenomegalia y circulación colateral en abdomen.

SÍNDROME MEDIASTÍNICO POSTERIOR: La compresión del esófago da disfagia; si es intermitente se comprime el vago. Afección del simpático cervical produce midriasis, exoftalmos, y aumento de la hendidura palpebral (Síndrome Pourfour du Petit) y la parálisis del mismo da miosis, ptosis palpebral y enoftalmos (Síndrome de Claude Bernard Horner) y hay transpiración en brazos, cara, congestión facial y conjuntiva; la compresión del conducto torácico forma derrame pleural y ascitis quilosos, si se comprime la ácigos puede haber derrame derecho y a veces hemoptisis, a veces dolor torácico opresivo pseudoanginoso.

El dolor torácico puede ser vago, difuso, mal delimitado, retroesternal, irradiado a la cara posterior, a veces es neurálgico o braquiálgico por afección local a nervios, o localizado por invasión.

DIAGNÓSTICO POR LABORATORIO Y GABINETE

Laboratorio

Se debe solicitar:

Biometría hemática: valorar anemia, leucopenia, trombocitopenia (linfoma).

Grupo y RH. Si presenta anemia para trasfusión.

Tiempos de coagulación: para toma de biopsia.

Marcadores tumorales como deshidrogenasa láctica (DHL) y B2 microglobulina en sospecha de linfoma.

Anticuerpos antirreceptor colina en casos de timoma para descartar miastenia gravis asociada.

AFP y GCH se elevan en tumores no seminomatosos, y rara vez en tumores seminomatosos.

Fracción B de gonadotropina coriónica en tumores no seminomatosos.

Filtrado glomerular para valorar uso de quimioterapia en las patologías malignas.

Gamagrama de tiroides, ultrasonido de cuello si se sospecha bocio intratoracico

TAC (tomografía axial computada) de tórax para valorar situación anatómica e invasión y características que sugieran etiología.

FBC (fibrobroncoscopia), pruebas de función respiratoria en compresión de vía aérea.

Angiografía si se sospecha aneurisma de aorta u otra patología vascular.

Esofagograma por síntomas de disfagia (opcional).

Ecocardiograma si se sospecha compresión del corazón y disfunción del mismo, así mismo para valorar derrame pericárdico.

Si hay derrame pleural debe puncionarse con estudio citológico, químico, anatomía patológica, bacteriología, marcadores inmunológicos y citogenética.

Radiológico

El estudio radiológico no nos dirá qué tipo de tumor es, pero nos orientará.

RADIOGRAFÍA DE TORAX: Los estudios radiográficos muestran grandes masas redondeadas u ovales localizadas en el mediastino anterosuperior o anterior que desplazan e invaden a las estructuras adyacentes tales como la tráquea, el pulmón y los grandes vasos. Pueden verse áreas calcificadas y en los casos de tumores malignos es frecuente observar líquido en la pleura.

Cuando los tumores infiltran la pared traqueal o de un bronquio principal, puede advertirse aire en el seno de la masa tumoral.

Hay empastamiento o pérdida de nitidez de las estructuras mediastinales; tumor o masa en mediastino o en campos pleuropulmonares en re-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

lación anatómica con el mediastino; elevación diafragmática uni o bilateral o derrame pleural en radiografías PA y lateral de tórax. Asimismo ayudan a establecer la extensión, contorno y densidad del tumor, su relación con los órganos vecinos y permite además realizar diagnóstico diferencial con procesos pleurales y parenquimatosos. Las masas que conservan su nitidez por encima de las clavículas son de localización posterior y las que pierden sus contornos por encima de ellas son de localización anterior.

Las lesiones del mediastino conservan los signos de lesiones extrapleurales mostrando ángulos obtusos en su contorno con la silueta cardiovascular (signo de la mujer embarazada) y bordes nítidos como "dibujados a lápiz". Otros signos son como el signo del ocultamiento hiliar y el signo de la convergencia hiliar.

El signo de la silueta también resulta útil: Aquellas lesiones localizadas en el mediastino anterior hacen perder la silueta cardiovascular, las situadas en los mediastinos medio y posterior respetan la silueta.

Las masas originadas en el mediastino y que se proyectan hacia el pulmón tienen bordes nítidos y regulares ya que se encuentran delimitadas tanto por pleura parietal como visceral, mientras que las lesiones pulmonares que se ponen en contacto con el mediastino, tienen bordes menos nítidos y espiculados. Otra forma de diferenciación en las radiografías con contraste vascular es que las masas mediastínicas indentan las caras mediales de los vasos y los desplazan hacia afuera, mientras que las masas pulmonares indentan la cara lateral y los desplazan hacia adentro.

Figura 74-1.Radiografía PA de tórax que muestra ensanchamiento del mediastino.

TOMOGRAFÍA DE TORAX: Debe realizarse con contraste, para definir su localización, extensión e invasión de estructuras mediastínicas.

La tomografía muestra un tumor con densidad de partes blandas relativamente homogéneo, si es pequeño pero un tumor de diámetro mayor tiene áreas de baja atenuación debido a hemorragia y necrosis. Se observan también calcificaciones.

Debemos considerar los siguiente:

- El adenoma de paratiroides se impregna menos de medio de contraste que los vasos.
- El bocio intratoracico: Son lesiones que presentan intensa impregnación del medio de contraste presentando densidad heterogénea, (calcio y áreas de menos intensidad que son lesiones quisticas).

Figura 74-2.Tomografía correspondiente a la radiografía previa donde se observa una tumoración en mediastino anterior, paratraqueal derecha de bordes bien delimitados por una cápsula y con varias niveles de atenuación de tejido blando y calcificación, así como necrosis que sugieren tumor de tiroides con extensión intratorácica. Desplaza la tráquea a la izquierda y la comprime.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

- Los teratomas son esféricos, lobulados y bien encapsulados, contienen un mezcla de tejidos; grasa, partes blandas, calcio y un componente quístico en su mayoría multiloculados. La TAC del teratoma maduro muestra la localización prevascular de la masa en estrecha relación con el pericardio y el origen de los grandes vasos. La elevada sensibilidad de la tomografía en la detección de grasa, liquido y calcificación ayuda en él diagnostico, posterior a la administración del medio de contraste se identifica impregnación de los septos.
- Los linfomas: El tumor puede tener un patrón infiltrativo difuso o presentarse como grupos de linfonodos aglomerados aumentados de volumen.
- Quiste pericárdico: Se localiza a lo largo del pericardio, preferentemente mediastino medio (lateralmente). Su contenido es líquido. Los otros tipos de quistes se observan en mediastino medio y de contenido aire-líquido o líquido, mostrando cambios al modificar la posición del paciente.
- Lipomatosis mediastinal, la grasa da densidad de –30 a –130 UH, Es una condición benigna con cantidad abundante de grasa no encapsulada, histológicamente normal. Puede determinar ensanchamiento del mediastino superior. No ejerce comprensión en estructuras vecinas. La lipomatosis mediastinal puede estar asociada el síndrome de Cushing, obesidad, corticoterapia.

Figura 74-4. Tomografía correspondiente a la radiografía previa donde se observa tumoración de gran tamaño que se encuentra en mediastino anterior, comprimiendo y envolviendo estructuras vasculares y traqueales, así como el esófago el cual se encuentra obliterado. La tumoración se observa encapsulada, heterogénea, con niveles de atenuación que sugieren tumor sólido y necrosis, tiene también algunas calcificaciones.

Figura 74-3.Radiografía PA de tórax donde se observa ensanchamiento mediastinal con signo de la silueta cardíaca (sugiere tumor anterior). Festón pleural en el hemidiafragma derecho.

Figura 74-5.Radiografía PA de tórax donde se observa una lesión redondeada de bordes bien definidos en región intercleidohiliar interna derecha.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

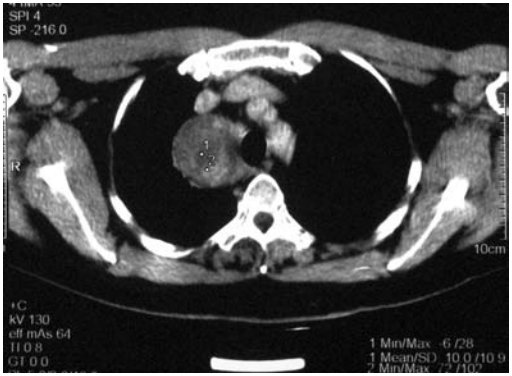


Figura 74-6.Tomografía que corresponde a la radiografía previa, donde se observa una lesión redondeada bien delimitada por una cápsula de paredes delgadas, con niveles de atenuación principalmente de líquido, no compromete vasos ni tráquea. Reporte histopatológico posterior a su resección completa de bocio coloide intratorácico.

RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RNM): está indicada cuando la TAC no ha dado información anatómica o caracterización de tejido, o cuando hay alergia al contraste, permite valorar la relación del tumor con los vasos, si existe invasión de vasos, nervios o médula espinal. Además define mejor las adenomegalias. La Resonancia Magnética ayuden en el diagnóstico de los quistes congénitos mediastinales por su gran potencial de identificar masas quísticas o con líquido.

TOMOGRAFÍA DE EMISIÓN DE POSITRONES: es una técnica novedosa, excelente para detectar tumores malignos en mediastino, se basa en la detección de áreas con un metabolismo muy aumentado respecto a los tejidos normales. Es de utilidad en los casos tratados y que se sospeche recidiva del tumor, principalmente los linfomas.

La GAMMAGRAFÍA CON I^{123} O I^{131}, $GALIO^{67}$, $TALIO^{201}$ Y $TECNECIO^{99}$ también pueden ser utilizados para el estudio de los tumores. Puede ser útil cuando se sospecha enfermedad tiroidea, timo ectópico o feocromocitoma.

DIAGNÓSTICO CITOHISTOLÓGICO:En algunos casos se pueden realizar biopsias de médula ósea, de ganglios periféricos, de ganglios mediastinales o de la masa por aspiración transbronquial o transesofágica.

La punción-aspiración con aguja fina (BAAF) guiada por imagen, es un método sencillo pero tiene sus limitaciones por la escasez de material para el examen microscópico.

En los tumores de mediastino anterior y medio el diagnóstico puede obtenerse por medio de la biopsia escisional en caso de no tener ganglios periféricos por mediastinoscopía, mediastinostomia o toracoscopia, dependiendo de la localización. En los tumores de mediastino posterior se realiza toracotomía postero lateral o toracoscopia con biopsia y eventual resección. En los casos con contraindicación quirúrgica se puede indicar biopsia por punción dirigida por TAC o ultrasonido.

Se requiere estudio inmunohistoquímico para identificar con precisión algunos tumores mediastinales:

Tipo de tumor	Anticuerpos de células germinales
Células germinales intratubulares malignas (neoplasia intratubular no clasificada)	PLAP, CD117a OCT4. 43-9F, TRA 1-60
Seminoma	PLAP, CD117a, OCT4, VASA, citoqueratinas VASA, NY-ESO-1, citoqueratinas (PLAP, CD117a)
Seminoma espermatocitico	AFP, OCT4, CD30, citoqueratina, PLAP, hPL
Carcinoma embrional	AFP, PLAP, citoqueratinas, AAT,albumina, ferritina
Tumores trofoblásticos	HCG, hPL, SP1, PLAP, Mel-CAM, HLA-G, citoqueratinas
Teratoma	AFP, PLAP

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

TRATAMIENTO

El timoma se cura resecándolo, el timoma invasor tiene mal pronóstico, este puede tratarse con etoposido, cisplatino y radioterapia concomitante.

Las lesiones quísticas deben resecarse. Los teratomas son resecables la mayoría de ocasiones.

Yodo radiactivo en bocio tirotóxico.

Si se requiere procedimiento anestésico quirúrgico (biopsia o resección) el cual es muy riesgoso o el estado es crítico del paciente se comenzará empíricamente con prednisona a 60mg/m2 o 2mg/kg/día dividido en tres tomas diarias. Este no altera los resultados histológicos siempre que se haya utilizado menos de 36 hrs antes de tomar la muestra de células o tejido.

El linfoma requiere tratamiento a base de quimioterapia o radioterapia (35 a 50 Gy). Los esquemas utilizados son: MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbacina, prednisona), ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbacina)

Los tumores seminomatosos responden favorablemente a la quimioterapia.

Se puede dar radioterapia a altas dosis en casos de tener un síndrome mediastínico superior (Síndrome de VCS) que ponga en peligro la vida del paciente)

En tumores seminomatosos se da quimioterapia (cisplatino, bleomicina, etopósido, vincristina, metotrexato, actinomicina, ciclofosfamida, doxorrubicina) y si hay tumor residual se realiza resección quirúrgica.

Los seminomatosos son muy sensibles a radioterapia, puede darse también radioterapia y después resección. La quimioterapia basada en cisplatino también ofrece buena respuesta en 92% de los casos.

Los tumores neurogénicos también se curan con una resección completa, pero también en caso de no ser resecables deben manejarse con quimio y radioterapia.

COMPLICACIONES

Existen cuatro complicaciones secundarias al tumor mediastinal o linfadenopatías torácicas centrales. Estas son el Síndrome de Vena Cava Superior (SVCS), la compresión tráqueo bronquial (CTB), el Síndrome de Mediastino Superior (SMS) (el cual es un conjunto de SVCS y CTB), y el taponamiento cardíaco.

SÍNDROME DE MEDIASTINO SUPERIOR: Es una emergencia pediátrica por compresión de vía aérea y vasos. Pueden predominar los síntomas de alguna, los cuales también pueden ser exacerbados por posición supina y flexión, ejercicio, estrés emocional, sedación, inducción y anestesia general. Pueden presentarse durante intubación y extubación.

Disnea, ortopnea, edema y cianosis de cara, cuello y parte superior de tórax, ingurgitación de venas de cuello, aumento de presión intracraneana.

El manejo es: Posición semisentada, vía intravenosa, diagnostico para el tratamiento y pudiera usarse esteroide para reducir el edema del SVCS.

BIBLIOGRAFÍA

1. Echarte Martínez JC, Rodríguez Salgueiro F, Barrera Sardury JD, Fonseca Cruz. ¿Tumoración mediastinal o aneurisma aórtico? Presentación de un caso diagnosticado por vdieotoracoscopia y operado con cirugía mínimo acceso. Rev Cubana Cir Cardiovasc 1996;10:1
2. De Giorgi U, Papiani G, Severini G, Fiorentini G. Marangolo M, Rosti G. High-dose chemotherapy in adult patients witn germ cell tumors. Cancer control 2003;10:48-56
3. Sesterhenn IA, Davis CJ. Pathology of germ cell tumors of the testis. Cancer Control 2004;11:374-87.
4. Arce Quezada JM, Valverde Robert R. Tumores de mediastino. Acta Med Costarric 2003;45:1.
5. Torre GC, Ansaldo GL, Borgonovo G, Varaldo E, Meola C, Bottaro P, Minuto M, Mattioli P. Cervicomediastinal extensión of thyroid cancer. The American Surgeon 2000;66:487-90.
6. Schmoll HJ. Extragonadal germ cell tumors. Eur Soc Med Onc 2002; 265-72.
7. De Giogi U, Pupi A, Fiorentini G, Rosti G, Marangolño

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

M. FDG-PET. Ann Onc 2005;16(suppl4):iv90iv94.
8. Fukai I, Masaoka A, Yamakawa Y, Niwa H, Eimoto T. Mediastinal malignant epithelioid schwannoma. CHEST 1995;108:574-75.
9. Chen F, Bando T, Hanaoka N, Terada Y, Ike O, Wada H, Hitomi S. Mediastinal Thoracic duct cyst. CHEST 1999;115:584-85.
10. Patané AK, Poleri C, Omedo C, Nieva B, Rosenberg M, Rojas O, Abdala O. Tumores primarios del mediastino. Rev Arg Med Resp 2006;1:47-50.
11. Teves JJ, Pared JR, Martínez MA, Meza AF. Patología del mediastino y síndrome mediastinal. Rev Posg Via Cat Med 2006;157:26-29.
12. Sharma A, Fidias P, Hayman A, Loomis SL, Tbar K, Aquino S. Patterns of lymphadenopathy in thoracic malignancies. Radiographics 2004;24:419-434.
13.Tsilchorozidou T, Menko FH, Laloo F, Kidd A, De Silva R, Thomas H, Smith P, Malcolmson A, Dore J, et al. Constitutional rearrangements of chromosome 22 as a cause of neurofibromatosis 2. J Med Genet 2004;41:529-34.
14.Ueno T, Tanaka YO, Nagata M, Tsunoda H, Anno I, et al. Spectrum of germ cell tumors from head to toe. Radiographics 2004;24:387-404.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

75 TUMORES DE PARED TORÁCICA

Juan Fernando Aragón Sánchez

DEFINICIÓN

Se trata de una gran variedad de tumores tanto benignos como malignos, originados de cualquiera de los componentes tisulares de la pared torácica (hueso, cartílago, músculo, tejido graso o bien metastásicos).

EPIDEMIOLOGÍA

En cuanto a la epidemiología, no se hallan registros específicos de su incidencia o mortalidad ya que este tipo de tumores se especifican en conjunto con otro tipo de tumores que surgen del tórax propiamente dicho (es decir, pleura o parénquima pulmonar). Estos tumores surgen entre la quinta y sexta década de la vida, con igual distribución entre hombres y mujeres (rel.1:1)[1]. Sin embargo este tipo de datos varia entre las publicaciones, lo que si se entiende es que los tumores malignos se presentan a edades más tardías que las benignas.

PATOLOGÍA

Si bien los tumores de pared torácica no son muy frecuentes, estos representan aproximadamente de un 2 a un 5% de todos los tumores del tórax y 50% de ellos surgen de los tejidos blandos; estos tumores se pueden clasificar en a) benignos, b) malignos y c) metastásicos.

Figura 75-1. TAC Tórax. Lesión sólida localizada en la pared torácica lateral derecha, posterior al músculo pectoral y anterior a la escápula. El reporte histológico: Tumor desmoide.

a) Tumores benignos: 20- 50% de los tumores de pared torácica corresponden a tumores benignos, siendo el osteocondroma y la displasia fibrosa los más frecuentes (60 % a 70 %).[2]

El resto de los tumores primarios benignos son originados del tejido conjuntivo, hematopoyético o las partes blandas del tórax, siendo el más frecuente el desmoide, este ultimo considerado más bien como un sarcoma de bajo grado (maligno) (Fig. 75-1. 75-2).

b) Tumores malignos: 50 a 80% de los tumores en pared torácica, son malignos más aún si la lesión corresponde a esternón o cintura escapular, (90%).[3] Si mencionamos a los tumores óseos, estos ocurren en un 8% en la pared torácica y de ellos el más frecuente es el condrosarcoma,

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Figura 75-2. RM Cérvico-torácica. Tumor de tejidos blandos. Tumor desmoide.

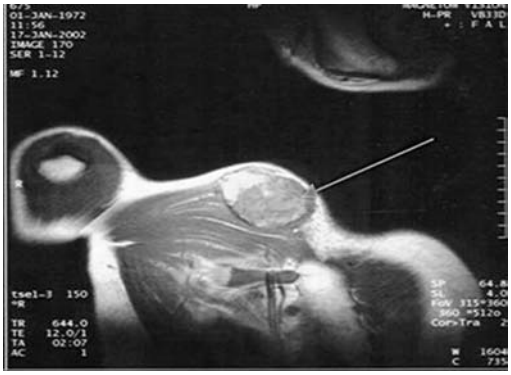


Figura 75-3. RM. Sarcoma de tejidos blandos, infiltración del musculo pectoral.

siendo escápula y esternón sitios de predilección en su presentación; por otro lado, un 10% de los sarcomas de la economía aparecen en este sitio y de ellos el fibrosarcoma se menciona como el más frecuente.

Otros tumores malignos son: plasmacitoma, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, rabdomiosarcoma, sarcoma de Swing, y tumor de Askin. En general los tumores malignos más frecuentes de la pared torácica son los sarcomas (Fig. 75-3).

c) Tumores metastásicos: Las lesiones más frecuentes son las metastásicas de mama, riñón, próstata y pulmón que se manifiestan con lesiones osteolíticas de las costillas de origen hematógeno.[4]

A continuación se mencionan generalidades de los principales tumores de pared torácica.

DISPLASIA FIBROSA: Es la lesión quística primaria de costilla más frecuente. Se caracteriza por lesiones focales en expansión dentro del hueso en las cuales la estructura ósea normal es sustituida por tejido fibroso y trabéculas óseas mal formadas. La localización más frecuente es en la cara posterior o lateral de una costilla como masa de crecimiento lento e indolora. En la radiografía se encuentra imagen de expansión con adelgazamiento de la cortical y trabeculado central.

OSTEOCONDROMA (EXOSTOSIS): Son propios de la corteza de una costilla, de crecimiento lento y están cubiertos por cartílago. Pueden ser únicos o múltiples y algunos autores lo consideran más como una aberración congénita que una lesión tumoral. Su importancia radica en que pueden convertirse en un sarcoma osteogénico o condrosarcoma. En el estudio radiológico del tórax óseo se encuentra una corteza distorsionada con una masa suprayacente que presenta un borde delgado de calcificación.

FIBROSARCOMA: Se origina de los tejidos blandos de la pared costal o del periostio. La relación de hombre a mujer es de 3:1. Son lesiones de adultos jóvenes, mal encapsuladas, invaden los tejidos vecinos y se manifiestan por dolor progresivo.

CONDROSARCOMA: Representan el 20% de los tumores malignos primarios de los huesos. Son de crecimiento lento y aparecen con mayor frecuencia en la cara anterior del tórax. Predomina entre los 20 y los 40 años. Se consideran condrosarcomas secundarios aquellos que nacen de lesiones benignas como encondromas, exostosis, displasia fibrosa o enfermedad de Paget y representan sólo el 10% de este tipo de lesión.

SARCOMA OSTEOGÉNICO: Es menos frecuente que el condrosarcoma pero a su vez más maligno. Su componente predominante puede ser cartilaginoso, fibroso u óseo. Puede manifes-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

tarse tanto por destrucción como por producción ósea. Da metástasis pulmonares tempranas. La radiografía puede presentar esclerosis de la cortical o un patrón en sol naciente.

SARCOMA DE EWING: Rara vez es primario de costillas. Con frecuencia las ataca de manera secundaria. Predomina en hombres. Se acompaña de síntomas sistémicos tales como fiebre, leucocitosis y masa palpable. A la radiografía se encuentra una imagen descrita como "bulto de cebolla".

SÍNTOMAS

Los síntomas más frecuentes de presentación son la sensación de aparición de masa y el dolor local o referido,[5] que a veces pasan desapercibidos por el médico tratante, o son minimizados por el paciente, sin embargo están presentes hasta en un 40%. También se pueden presentar síntomas neurológicos derivados de la compresión del plexo braquial.[6]

Puede existir historia de trauma reciente, que se asocia incidentalmente; los datos clínicos que sugieren malignidad son: lesiones de crecimiento reciente, que se fijan a la piel o los que se acompañan de síntomas generales.

ESTUDIOS PARA EL DIAGNÓSTICO

Siempre se debe buscar o descartar que se encuentre un tumor pulmonar subyacente, o uno lejano, (mama, riñón, colon y sarcomas), siendo estos tratados solo como paliación de los síntomas.

La radiografía de tórax y de parrilla costal es el estudio base para estas lesiones y el contar con radiografías antiguas es muy útil pues nos aporta datos de la evolución de estos tumores. La TAC de tórax muestra la relación de la lesión con los tejidos adyacentes como pleura, pulmón, mama y mediastino; la Resonancia Nuclear Magnética da una excelente información de la relación del tumor con planos musculares y vasculares adyacentes (Fig. 75-4).

Es importante el papel que desempeña el diagnostico preoperatorio de la lesión con fines de planeamiento quirúrgico, para esto se requiere de espécimen de la lesión para estudio histopatológico,[4,7] lo cual se consigue por medio de la biopsia de la lesión, la cual puede ser obviada en caso de enfrentarse ante una lesión metastásica; la biopsia por aspiración con aguja fina casi nunca es utilizada debido al poco material que se obtiene para estudio, es entonces, que la biopsia insicional en lesiones grandes (>3cms) es la de elección, mientras que en lesiones menores la biopsia escisional es la opción. En caso de que la lesión sea evidentemente maligna, es conveniente diferir el estudio de patología después de la cirugía, debido a los márgenes adecuados que se deben obtener.[8]

Las pruebas de función pulmonar, son especialmente útiles para evaluar la enfermedad pulmonar que ya posea el paciente, aunque aún con resecciones de pared mayores a 400 cm^2, no hay variación significativa en la función pulmonar postoperatoria. La gamagrafía ósea es importante sobre todo cuando la lesión en estudio es sospechosa de ser metastásica.

ESTADIFICACIÓN

Como ya se mencionó las lesiones malignas mas comunes de la pared torácica son los sarcomas,

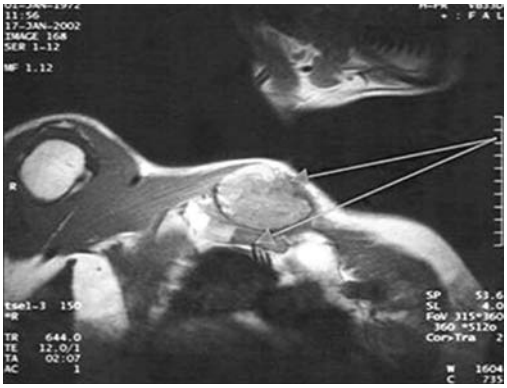


Figura 75-4. RM. Sarcoma de tejidos blandos, infiltración de arco costal.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

por lo tanto, la estadificación se observa en el capitulo correspondiente.

TRATAMIENTO

El tratamiento de elección de este tipo de tumoraciones es la cirugía; para tumoraciones benignas bastara con la reseccion de la lesión; para sarcomas de bajo grado se debe realizar la escisión de la lesión y al menos 2 cm de margen; para sarcomas de alto grado o neoplasias óseas (condrosarcoma, osteosarcoma) está indicada una resección amplia, que en muchas ocasiones incluye el esternón, la unión condrocostal, varias costillas, pleura y pulmón subyacente.

La reconstrucción de la pared torácica debe ser inmediata para permitir la estabilidad y evitar la hernia pulmonar o la respiración paradójica sobre todo cuando se resecan mas de dos cartílagos costales o el esternón, en general la localización mas difícil de manejo es la parte anterior y lateral.[9]

Si la resección es pequeña la inestabilidad es menor y puede tolerarse sin que se presente respiración paradójica. En la reconstrucción de la pared torácica podrá ser necesario recurrir a colgajos de todo tipo, autoinjertos de costillas, soportes de acero, mallas de Marlex unidas a prótesis de metilmetacrilato y la utilización de otros materiales rígidos e inertes que cumplan una función similar.[10] La recidiva, o la resección incompleta deben tratarse quirúrgicamente, siempre que no exista otro medio oncológico de tratamiento.

En caso de osteosarcomas y sarcomas de Ewing, la quimioterapia es de utilidad, ya sea preoperatorio o postoperatoriamente o ambas; a la vez, la radioterapia con o sin quimioterapia puede ser utilizada en sarcomas con el fin de disminuir el tamaño de la lesión en caso de grandes tumoraciones,[11] que implicarían una resección muy mórbida o en el caso de resecciones con márgenes cercanos a la lesión, sin embargo, esta nunca sustituirá a la escisión amplia con márgenes adecuados de resección.

PRONÓSTICO

Dependerá del tamaño de la lesión, el tipo histológico y el grado de diferenciación, así mismo como el estado de los márgenes después de la resección este último, es el principal factor de pronostico pobre para la recurrencia local.

Pacientes con sarcomas menores de 5 cm. y de bajo grado de diferenciación presentan mejor sobrevida; márgenes estrechos al momento de la resección aumentan 3 veces el riesgo de recidiva tumoral; tumores pobremente diferenciados aumentan 6.5 veces el riesgo de metástasis a distancia.[12]

BIBLIOGRAFÍA

1. Burt M, Fulton M, Wessner-Dunlap S, Karpeh M, Huvos AG, Bains MS, Martini N, et al. Primary bone and cartilaginous sarcoma of chest wall: results of therapy. Ann Thorac Surg 1992; 54:226–32.
2. Sabanathan S, Salama F, Morgan E, Harvey JA. Primary chest wall tumors. Ann Thorac Surg 1985;39: 4-15.
3. Marco Rojas G, et al. Tumores pared torácica Rev Chilena de Cirugía 2004;56: 182-84.
4. Marco Herrera-Rodríguez, et al. Tumores Pared Torácica. Acta Méd Costarricense 2003; 45 (Suppl 1): 1.
5. Stelzer P, Gay WA. Tumors of the chest wall. Surg Clin North Am 1980;60: 779-91.
6. King RM, Pairolero PC, Trastek VF, Piehler JM, Payne WS, Bernatz PE. Primary chest wall tumors: factors affecting survival. Ann Thorac Surg 1986; 41: 597-601.
7. Farley JH, Seyfer AE.Chest wall tumors: experience with 58 patients. Mil Med 1991; 156: 413-15.
8. Incarbone M, Pastorino U. Surgical treatment of chest wall tumors. World J Surg 2001;25: 218–30.
9. Dolores-Velázquez R, et al.Tumores primarios benignos de la pared torácica. Resultados del tratamiento quirúrgico. Cir Ciruj 2007; 75:419-424
10. Per Joènsson, Erik Gyllstedt, et al. Chest wall sarcoma: outcome in 22 patients after resection requiring thoracic cage reconstruction. Sarcoma 1998;2:143-47.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

11. Thierney JT. Adjuvant chemotherapy for localized resectable soft tissue sarcoma of adults: a meta-analysis of individual patient data. The Lancet 1997;350:1647-54.
12. Jefferson Luiz Gross, et al. Soft-Tissue Sarcomas of the Chest Wall: Prognostic Factors. Chest 2005; 127; 902-908

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

76 CÁNCER DE PARATIROIDES

Juan Felipe Tinajero Morales / Omar Méndez Martínez

INTRODUCCIÓN

Las paratiroides son dos pares de glándulas endocrinas localizadas en los polos de la glándula tiroides generalmente en su cara postero-medial. Pueden existir glándulas adicionales que presentar variaciones en su localización (intratiroideas, mediastinales, etc).

Se originan del 3 y 4to arco branquial, pesan aproximadamente 30 gr y miden hasta 8 mm en su diámetro mayor. Histológicamente están compuestas de 2 tipos de células: las principales en un 95% y las exofílicas. Su principal función es la secreción de PTH (Parathormona) que es importante en la regulación del calcio corporal.

El primer reporte de cáncer de paratiroides fue descrito por Quervain en 1909, Aunque patología de esta glándula es relativamente frecuente, las neoplasias malignas son uno de los tumores más raros en el ser humano.

EPIDEMIOLOGÍA

En una revisión de la literatura inglesa desde 1933 hasta 1991, solo se habían descrito 270 casos. Y un reporte reciente del National Cáncer Database identifica 286 casos en Estados unidos en un periodo de 1985 a 1995 dando una incidencia de 0.015x 100,000 habitantes. Normalmente esta patología se expresa en el contexto de hiperparatiroidismo primario considerándose la causa en un 0.5 a 4%. En México no se cuenta con una estadística reportada.

No hay diferencia en la presentación con respecto al sexo, la edad de diagnostico es muy variable (19 a 81 años) y se ha reportado una frecuencia mayor en blancos (76.2%) en comparación con afroamericanos (12.2%) y latinos (7.3%).

ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

No se ha determinado una etiología pero algunas series han reportado la asociación del Cáncer de paratiroides con NEM 1 (neoplasia endocrina múltiple tipo 1) aunque en general este síndrome se relaciona solo con hiperplasia de estas, también se ha visto una asociación entre las radioterapia externas con las tumoraciones paratiroides pero en su mayoría se trata de adenomas. Desde el punto de vista molecular se ha visto una sobreexpresión de ciclina D en adenomas y una hiperactividad de la misma en los carcinomas. Otras mutaciones asociadas son la del gen del retinoblastoma y BRCA2 los cuales se encuentran en el cromosoma 13. El HRPT-2 es un nuevo gen supresor que ha sido identificado recientemente asociado con el carcinoma paratiroides y el síndrome de hiperparatiroidismo - tumores mandibulares (HTP-JT).

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

PATOLOGÍA

Como en el resto de las neoplasias endocrinas el realizar un diagnostico histológico de malignidad es muy difícil, por lo que se deben correlacionar tanto los hallazgos micro y macroscópicos así como los quirúrgicos y clínicos para poder definir un diagnostico de certeza. En 1973 Catleman y Schantz describieron los criterios patológicos para distinguir los carcinomas paratiroideos del resto de lesiones, tomándose en cuenta la consistencia aumentada, formación de bandas fibrosas, pleomorfismo células con patrón trabecular y una alta incidencia de mitosis. La invasión vascular y capsular también orientan a la malignidad pero ninguno de estos hallazgos es patognomónico. Generalmente la hipercalcemia es mayor en los casos de malignidad, así como una marcada sintomatología de hiperparatiroidismo. Desde el punto de vista quirúrgico los datos que orientan a la malignidad son lesiones grandes aumentadas de consistencia, de color grisáceo-café y lo más importante es la invasión a estructuras vecinas.

CUADRO CLÍNICO

Como regla todos los carcinomas paratiroides son funcionales produciendo una elevada cantidad de PTH (5 veces su valor), por lo que la sintomatología va acorde al exceso de esta hormona. Generalmente la hipercalcemia está en rangos de 15 a 16 mg/dl y la sintomatología asociada a ella es de tipo renal en un 90% de los casos (litiasis renal, cólico renal, nefrocalcinosis e insuficiencia renal), esquelética en el 55% (osteoporosis y dolor óseo) así como otros en menor frecuencia (ulcera péptica 18%, masa palpable 2%).

DIAGNÓSTICO

Estos pacientes generalmente son estudiados debido a la hipercalcemia y la sintomatología agregada como un hiperparatiroidismo primario, aunque de no corresponder a este también es necesario descartar otras patologías relacionadas

Figura 76-1.USG Paratiroides. Adenoma paratiroideo.

mas infrecuentes como hipertiroidismo, feocromocitoma, osteoporosis, hipercalcemia familiar, tuberculosis infección por VIH, insuficiencia renal, causantes de hiperpartiroidismo secundario. Hay tumores malignos que pueden ocasionar como síndromes paraneoplasicos la hipercalcemia hasta en un 10% de los casos como son el cáncer de mama, pulmón, colon, esófago y carcinomas epidermoides de cabeza y cuello.

Una vez que se corrobora un hiperparatiroidismo primario se deben descartar la afeccion endocrina adicional tal como la NEM.

Los casos sintomáticos de hipercalcemia deben ser sometidos a resección paratiroidea, mientras que los asintomáticos tienen una indicación quirúrgica cuando son menores de 50 años y con valores de calcio 1 a 1.5 mg/dl arriba del valor normal.

ESTADIFICACIÓN

Debido a la rareza del mismo no se ha establecido clasificación por la AJCC.

TRATAMIENTO

El único tratamiento efectivo para el cáncer de paratiroides es la resección quirúrgica, preferentemente cuando los hallazgos clínicos y quirúrgicos sugieren que se trate de una neoplasia, esta resección se debe llevar a cabo en bloque, lo cual

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

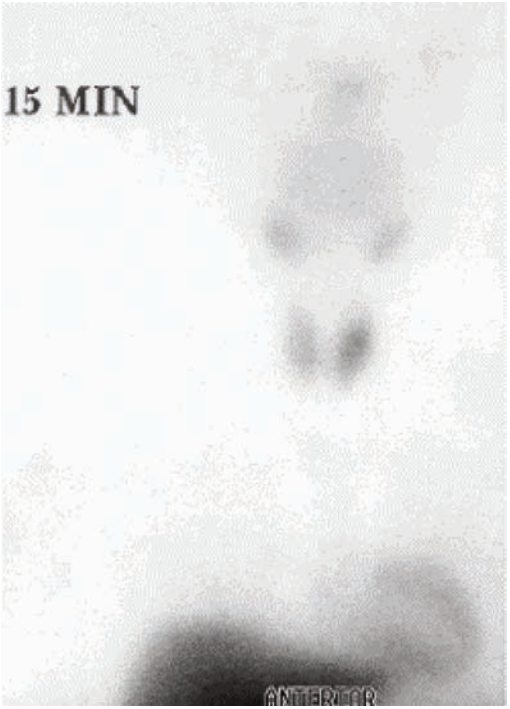


Figura 76-2. Gammagrafía de un adenoma paratiroideo fase captación precoz del trazador.

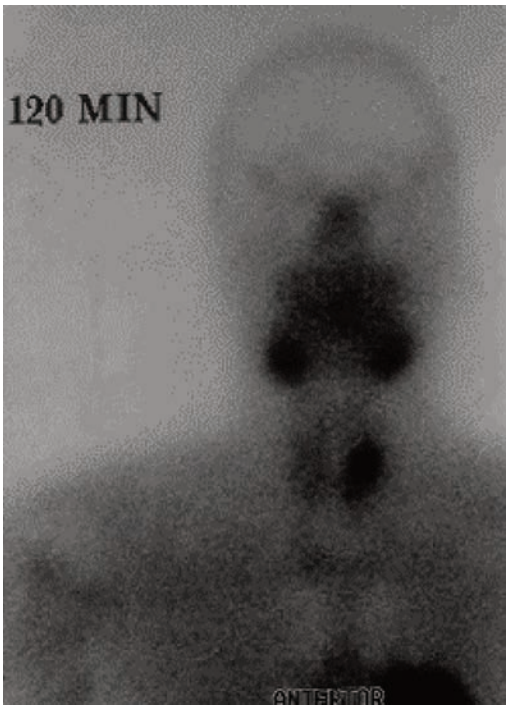


Figura 76-3. Gammagrafía de un adenoma paratiroideo fase captación tardía.

significa que se deben extirpar las áreas que potencialmente se encuentren infiltradas. La linfadenectomía está indicada solo cuando hay ganglios clínicamente sugestivos de malignidad siendo los niveles más afectados el III, IV y VI.

Cuando se trata de una lesión recurrente se debe llevar a cabo una cirugía agresiva con la salvedad de respetar el Nervio laríngeo recurrente ya que no se ha demostrado que su resección mejore el control local y si la morbilidad.

Las terapias no quirúrgicas han mostrado pobres resultados, por lo que en casos seleccionados la metastasectomía pulmonar y ósea está indicada.

Este tipo de tumores ha mostrado una respuesta pobre a la radioterapia, por lo que se reserva solo para recurrencias cervicales no resecables.

Se ha reportado el uso de la dacarbazina como monodroga o combinada con 5FU y ciclofosfamida con respuestas objetivas e incluso completas en metástasis pulmonares sin embargo debido a la rareza del tumor no se ha podido obtener evaluaciones sistemáticas de los diferentes esquemas utilizados.

El segundo aspecto más importante en estos pacientes es el control o mejoría de los niveles de calcio, los cual se debe de tratar igual que cualquier crisis hipercalcemica, teniendo que manejarlos con hidratación, diuréticos.

Actualmente se están los bifosfonatos en el control de la hipercalcemia los cuales son agentes que inhiben la reabsorción ósea. El más utilizado en nuestro país es el palmidronato aunque hay otros fármacos como el etidronato, plicamicina, nitrato de galio que también son efectivos.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

PRONÓSTICO

Diferentes series reportan sobrevidas de 18 a 78%. En las últimas series se reporta una sobrevida a 5 años de 55.5% y a 10 años de 49.1%. Para pacientes en los que se lleva a cabo cirugía por recurrencia únicamente del 0 al 15% se pueden llevar a cabo un control de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Devita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 8th Edition 2008 Lippincott Williams & Wilkins.
2. Abeloff M. Oncologia Clinica. 3a ed. Editorial Elsevier; 2005, p1611-1629
3. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. Two hundred eighty-six cases of parathyroid carcinoma treated in the U.S. between 1985–1995. A National Cancer Database Report. Cancer 1999;86:538.
4. Cetani F, Pardi E, Borsari S, et al. Genetic analysis of the HRTP2 gene in primary hyperparathyroidism: Germline and somatic mutations in familial and sporadic parathyroid tumors. J Clin Endocrin Metabol 2004;80:5583.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

77

TUMORES DE GLÁNDULAS SUPRARRENALES

Juan Fernando Aragón Sánchez

DEFINICIÓN

La glándula adrenal, es un órgano retroperitoneal que se encuentra en el polo superior renal, cubierto por la fascia de Gerota y que histológicamente se divide en corteza y medula. La corteza adrenal, se divide en una zona glomerular, fascicular y reticular las cuales respectivamente son productoras de mineralocorticoides, corticoesteroides, y andrógenos; la medula por su parte, es el componente central de la adrenal y productor de catecolaminas; por lo tanto, el hablar de este tipo de tumores es hablar de un grupo heterogéneo de entidades, que se caracteriza según la localización dentro de la glándula, así como de la producción o no, de componentes endocrinos activos.

El termino incidentaloma, se otorga aquellos tumores suprarrenales, descubiertos en protocolos de estudio, por cualquier causa ajena a la propia adrenal, es decir son descubiertos "accidentalmente", siendo consecuencia de los grandes avances en los estudios radiológicos no invasivos (TAC,RMN, USG etc.)

Para fines prácticos hablaremos de este tipo de tumores por separado, iniciando por los tumores que se presentan en la corteza (incluyendo el carcinoma de adrenales) y por ultimo, los tumores de adrenal (feocromocitoma).

La incidencia de este tipo de tumores es baja, ya que la mayoría de las veces estos tumores pasan desapercibidos; en México,[1] el registro histopatológico de neoplasias malignas reporto 25 casos para el 2002. La prevalencia de los adenomas suprarrenales aumenta con la edad: es más raro en jóvenes (0,2% en personas de 20 a 29 años) y llega hasta un 7% en personas mayores de 70 años. La edad de presentación es entre la quinta y séptima década de la vida con un pico de incidencia a los 58 años y siendo más frecuentes en mujeres.[2]

Sin embargo, por sarcástico que parezca, es en estudios postmortem, en donde la incidencia de tumores adrenales es mayor llegando a un 32%. La hipertensión arterial, diabetes mellitus y obesidad, han sido descritos como entidades relacionadas con estas tumoraciones, resultado muchas veces, de la cantidad de estudios llevados a cabo en estos pacientes que llevan al hallazgo, de este tipo de tumores.

TUMORES DE LA CORTEZA SUPRARRENAL

74% de los tumores adrenales son adenomas benignos no hipersecretores y en su minoría corres-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

ponden a adenomas secretores (corticoesteroides 9.2%), mineralocorticoides (1.4%), andrógenos), carcinomas adrenales 4%) o tumores metastastasicos (0.7%). Otros tumores benignos como los miolipomas, son encontrados en 3% de los casos de tumoraciones adrenales y quistes en un 1.9%.

En las siguientes líneas se hablara de los tumores con mayor relevancia en este órgano.

Enfermedad de Cushing: Es consecuencia de un adenoma hiperfuncionante secretor de cortisol ubicado en la zona glomerular de la corteza adrenal (también se denomina enfermedad de Cushing a los adenomas secretores de ACTH por la hipófisis), hay que hacer hincapié que el término "Síndrome de Cushing" se otorga al hipercortisolismo derivado de la administración exógena de esteroides o de cortisol. Hablando propiamente de los adenomas funcionantes de la suprarrenal, la secreción de cortisol es independiente de la secreción de ACTH, por lo que la secreción de esta última por la adenohipófisis se encontrara disminuida o nula.

Clínicamente son pacientes con el clásico síndrome de Cushing: Hipertensión, edema, intolerancia a la glucosa, estrías cutáneas, fragilidad capilar y obesidad troncular (fascies en luna llena, cuello de búfalo), acne, hirsutismo y amenorrea. El diagnostico de esta entidad es enteramente bioquímico, la prueba estándar confirmatoria de hipercortisolismo es la medición urinaria de cortisol libre y es diagnostico al presentarse cifras urinarias de cortisol mayores de 100mcg/ml en 2 muestras aisladas; otra prueba ha utilizar es la supresión con dexametazona (1mg previo a la noche del estudio) en pacientes sanos, disminuirán las cifras de cortisol sérico a -5 mcg/ml, por el contrario en los pacientes con esta enfermedad la cuantificación de cortisol plasmático se encontrara por arriba de 5mcg/ml (No hubo supresión).[3] Los niveles normales de ACTH van de 15-500 pg/dl, por lo que cifras de ACTH menores a 5pg/dl son diagnosticas de tumores adrenales.

Hiperaldosteronismo primario: Dos terceras partes de este síndrome es causado por un adenoma adrenal funcionante que en la mayoría de las veces es menor a 2 cms. e involucran a una sola glándula; 30-40% son causados por hiperplasias suprarrenales bilaterales. El diagnostico se sospecha ante la evidencia de la triada hipertensión, hipernatremia, hipopotasemia y se corrobora por laboratorio ante la presencia de potasio urinario mayor de 30mEq/día, hipopotasemia plasmática espontánea -3.5mEq/dl, aldosterona sérica mayor a 15ng/dl con cortisol normal y actividad de renina plasmática menores de 3ng/ml/hr (supresión plasmática de renina con elevación plasmática de aldosterona).[4]

Carcinoma adrenocortical: Se considera una neoplasia altamente agresiva y causa menos del 0.2% de las muertes por cáncer y aunque es potencialmente curable en los estadios iniciales,[5] sólo el 30% de estas malignidades están confinadas a la glándula suprarrenal cuando se lleva a cabo el diagnóstico; afecta solamente de una a dos personas en una población de un millón y generalmente se da en adultos con una edad mediana de diagnóstico de 44 años.

Aproximadamente el 60% de los pacientes se presentan con síntomas relacionados a la excesiva secreción de hormonas, pero exámenes hormonales revelan que 60% a 80% de los tumores son funcionales, obviamente el cuadro clínico dependerá de la hormona secretada, aunque en ocasiones se pueden presentar síndromes mixtos sobretodo síndrome de cushing y virilización o feminización, que cuando se presentan en pacientes jóvenes y rápidamente progresiva hace sospechar en esta neoplasia.

Para los carcinomas no funcionales la principal sintomatología es secundaria al efecto de masa de la tumoración en crecimiento o consecuencia de las metástasis presentes. Los sitios más comunes de metástasis son el peritoneo, pulmón, hígado y hueso.

Histopatológicamente los carcinomas adrenales se pueden dividir en:

a) diferenciados (por lo general funcionales),
b) anaplásicos (poco comunes)
c) hormonales (manifiestos según la hormona hipersecretada).[6]

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

ESTADIFICACIÓN

Se basa en el sistema TNM[7]

Tumor (T)

T1: Tumor menor de 5 cm. y sin invasión local.

T2: Tumor mayor de 5 cm. y sin invasión local.

T3: Tumor fuera de la periferia del riñón en tejido adiposo

T4: Tumor con invasión de los órganos adyacentes

Ganglios linfáticos (N)

N0: No hay ganglios positivos

N1: Ganglios positivos

Metástasis (M)

M0: No hay metástasis a distancia

M1: Metástasis a distancia

Estadio	Tumor (T)	Ganglios (N)	Metástasis (M)
I	1	0	0
II	2	0	0
III	3	0	0
	1-2	1	0
IV	3-4	1	0
	Cualquier T	Cualquier N	1

Enfermedad metastásica

En la mitad de los pacientes con tumores adrenales que tienen una historia de enfermedad maligna, la causa de los mismos es la enfermedad metastásica. Los tumores que con más frecuencia producen metástasis suprarrenales (por lo general, bilaterales) son los de pulmón, riñón, colon, mama, esófago, páncreas, hígado y estómago. En estos casos, cuando se descubre el tumor adrenal, ya está hecho el diagnóstico del tumor primario; es muy raro descubrir primero el tumor adrenal.[8]

ESTUDIOS DE GABINETE EN TUMORES SUPRARRENALES

Previamente se han mencionado los estudios de laboratorio específicos para las entidades más relevantes. La tomografía axial computarizada y la resonancia magnética nuclear de las suprarrenales con cortes finos pueden identificar anormalidades en estas estructuras en un 95%.

En la evaluación tomográfica, los adenomas suelen presentar valores de atenuación menores a 18UH, así como al no pintar con la administración del medio de contraste; por el contrario las entidades malignas presentan márgenes irregulares y niveles altos de atenuación (mayores a 20UH), en cuyo caso puede ser factible la realización de una biopsia por aspiración con aguja fina para determinar la estirpe histopatológica o bien utilizarse en caso de sospecha de lesión metastásica.

Exámenes de imagen por resonancia magnética pueden agregar especificidad a la evaluación de TAC de una masa suprarrenal, siendo ligeramente más sensible en la evaluación de tumoraciones menores a 3 cm.; los carcinomas suelen mostrar hiperintensidad en T2, mientras que los tumores benignos son isointensos o hipointensos en TI o T2. Un MRI a menudo también puede demostrar claramente cualquier evidencia de invasión tumoral extracapsular, extensión a la vena cava o metástasis. Los estudios de contraste de la vena cava y las angiografías pueden proporcionar información adicional para la clasificación y permitir una evaluación más completa previa a la operación.[9]

TRATAMIENTO

Se debe tener en cuenta si el tumor es hormonalmente activo aún en la ausencia de sintomatología y por otro lado determinar si es benigno o maligno, para tumores hiperplasicos (bilaterales) solo el tratamiento médico puede ser llevado acabo, para aquellos pacientes en los que se demuestre una tumoración hormonalmente activa (previos estudios de laboratorio) la adrenelectomía unilateral es el tratamiento estándar, teniendo en cuenta el tratamiento médico antes y después de la cirugía ya sea con esteroides o espironolactona y suplementos de potasio, según sea el caso. En caso de que el tumor no sea funcional, el tamaño de la tumoración dictara la conducta; en tumores menores de 4 cm. La observación cada 3-6 meses con TAC es

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

la opción, para tumores entre 4-6cm. tanto la observación como la adrenelectomía unilateral son considerables (muchos autores prefieren esta ultima para evitar un diagnostico tardío de carcinoma), para tumores mayores a 6 cm. y/o funcionales, o bien, que durante el seguimiento haya un rápido crecimiento de la tumoración, la adreneletomía es irrevocable. Para el carcinoma en estadios I y II basta con la adrenelectomía y resección de adenopatías macroscópicas; para el estadio clínico III se puede o no agregar al tratamiento quirúrgico radioterapia a dosis de 40-50Gys,[10] en caso de no ser completamente resecable se puede administrar quimioterapia a base de mitotano a dosis de 4-8 gr/día, el cual es excelente en la paliación de los síntomas, en estadio clínico IV, la utilización de mitotano es la única opción, su acción citolitica especifica en células adrenales ayuda a disminuir los niveles de secreción hormonal y con ello disminuir los síntomas por varios meses incluso puede haber involución del tumor en 30% de los pacientes.

PRONÓSTICO

Para el caso de los adenomas, el tratamiento puede ser curativo; en aquellos pacientes con malignidad localizada, la escisión quirúrgica radical permanece como el único método mediante el cual se puede lograr una supervivencia sin enfermedad a largo plazo. La supervivencia general de cinco años se estima en un 40%. Los principales factores pronósticos: el estadio en que se encuentre la enfermedad y la reseccion completa del tumor.

Los pacientes que no muestran pruebas de que haya invasión del tejido local o que se haya extendido a los ganglios linfáticos, tendrán un mejor pronóstico; sin embargo, la supervivencia para pacientes con tumores en etapa IV generalmente es de menos de nueve meses, a menos que se logre una remisión completa.

TUMORES DE MÉDULA ADRENAL: FEOCROMOCITOMA

El feocromocitoma es un tumor el cual se caracteriza por la secreción anormal de catecolaminas derivadas de las células cromafines de la medula adrenal; un número estimado de 800 casos son diagnosticados anualmente en los Estados Unidos; 90% de estos tumores se encuentran en la medula adrenal, 10% son malignos, bilaterales, multicéntricos o son extra-adrenales (regla del 10), suelen ocurrir en cualquier grupo de edad pero su pico máximo de incidencia es entre los 30-50 años. 90% de estos tumores son esporádicos, el restante 10% son heredados de forma autosomica dominante o como parte de los síndromes de neoplasia endocrina múltiple(MEN); el MEN-2a incluye, hiperparatiroidismo, carcinoma medular de tiroides y feocromocitoma, mientras que el MEN-2b incluye, ganglioneuromas, habitus marfanoide y feocromocitoma en este ultimo es debido a un a hiperplasia bilateral. Otros síndromes relacionados con feocromocitoma son la neurofibromatosis, la enfermedad de von Hippel-Lindau, el hemangioblastoma cerebeloso, el síndrome de Sturge-Weber y la esclerosis tuberosa.

HISTOLOGÍA

No hay características histológicas que distingan los tumores malignos de los benignos. Las pruebas microscópicas de invasión local del tejido o de los vasos sanguíneos indica, sin embargo, la enfermedad metastásica (ganglionar, ósea, hepática) al momento del diagnostico, o la recurrencia de la sintomatología después de varios años del diagnostico o tratamiento son sugerentes de feocromocitoma maligno.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

SINTOMATOLOGÍA

Solamente 0,1%-0,5% de todos los pacientes con hipertensión se encontrarán que tienen un feocromocitoma. La hipertensión causada por el feocromocitoma puede ser sostenida o paroxística y a menudo es grave con ocasionales características malignas de encefalopatía, retinopatía y proteinuria. Menos comunes son las reacciones hipertensas graves que pueden ocurrir durante cirugía incidental, después de trauma, ejercicio o micción (en el caso de feocromocitoma de la vejiga) cuando el diagnóstico es insospechado. Otras características clínicas de feocromocitoma son la cefalea, sudoración, palpitación, taquicardia y ansiedad fuerte junto con dolor epigástrico o del pecho. La hipotensión ortostática está generalmente presente y se debe probablemente al reducido volumen intravascular después de estimulación adrenérgica crónica.[11]

ESTUDIOS PARA DIAGNÓSTICO

Se establece por la demostración de excreción elevada urinaria durante 24 horas de catecolaminas libres (norepinefrina y epinefrina) o de metabolitos de catecolamina (ácido vanililmandélico y metanefrinas totales), debiendo omitir la toma de antihipertensivos 24 hrs. antes del estudio. 97% de los tumores se encuentran en el abdomen, 2% a 3% se encuentran en el tórax y 1% se encuentra en el cuello.

La tomografía computarizada (TAC) del abdomen, es el estudio de elección e identifica 90-95% de las lesiones de más de 1 cm. La resonancia magnética es una opción a la TAC y se caracteriza por lesiones hiperintensas en T2. La I^{131} metayodobencilguanidina (MIBG, por sus siglas en inglés) se ha encontrado que es útil como fármaco gammagráfico de localización.

TRATAMIENTO

El manejo médico deberá iniciarse con fenoxibenzamina (o antagonistas adrenérgicos del receptor alfa-1, como la prazosina) para bloquear la actividad alfa-adrenérgica, dosis bajas de un betabloqueador como el propranolol, son complementos útiles para controlar la presión arterial y taquiarritmias cardíacas pero sólo después de establecer un alfa-bloqueo. En casos más rebeldes, la hipertensión grave y prolongada resulta de la enfermedad maligna, la alfametilparatirosina es eficaz al inhibir la síntesis de catecolamina. Este fármaco puede hacer disminuir las catecolaminas circulantes en un 80%.

La resección quirúrgica (adrenelectomía) es la modalidad curativa estándar,[12] incluso los abordajes laparoscopicos han tenido gran aceptación en el tratamiento de estos tumores sobre todo si son menores a 6 cm.

Los sitios metastásicos más comúnmente observados son los ganglios linfáticos, hígado y pulmones. La afección del hígado puede ser el resultado de extensión directa de los tumores primarios del lado derecho, en estos casos, el régimen más activo de quimioterapia parece ser la combinación de ciclofosfamida, vincristina y dacarbazina (CVD), la cual paliara la sintomatología hipertensiva; la radioterapia se utiliza solo en el caso de metástasis óseas.

PRONÓSTICO

Los datos indican que para los pacientes con feocromocitoma resecable, benigno, la supervivencia general es igual a la de la población normal correspondiente a la edad. Datos de varias series indican que la tasa de supervivencia a cinco años para pacientes con feocromocitoma metastásico, maligno, es de aproximadamente 32-60%.[14]

BIBLIOGRAFÍA

1. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas. Estadísticas de la Secretaria de Salud. México. 2002.
2. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Alì A, Giovagnetti M, Opocher G & Angeli A. On behalf of the Study Group on Adrenal Tumors of

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

the Italian Society of Endocrinology. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2000; 85: 637-644.

3. Grumbach MM, Biller BMK, Braunstein GD, Campbell KK, Carney A, Godley PA, et al. Management of the clinically in apparent adrenal mass ("Incidentaloma"). Ann Intern Med 2003;138:424-9.
4. Biglieri EG, Kater CE & Mantero F. Adrenocortical forms of human hypertension. In: Laragh JH & Brenner BM (Editors), Hypertension Pathophysiology, Diagnosis and Management. 2nd ed. Raven Press, New York, 1995, p2145-2162.
5. Latronico AC, Crousos GP. Extensive personal experience: adrenocortical tumors. J Clin Endocrinol 1997;82:1317-24.
6. Nacional Cancer Institute. "Clasificación Celular". Carcinoma de la corteza suprarrenal. 2008. Disponible en: http://www.cancer.gov/espanol/pdq/clacificación/carcinoma de corteza suprarrenal
7. Norton JA. Adrenal tumors. En: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 7th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, pp. 1528-39.
8. William F. Young, Jr., M.D. The Incidentally Discovered Adrenal Mass. N Engl J Med 2007;356:601-10.
9. Franco Mantero. Nora Albiger. A Comprehensive Approach to Adrenal Incidentalotas. Arq Bras Endocrinol Metab vol 48 nº 5 Outubro 2004.
10. Percarpio B, Knowlton AH: Radiation therapy of adrenal cortical carcinoma. Acta Radiol Ther Phys Biol 1976; 15: 288-92, 1976.
11. Nacional Cancer Institute. "Información general". Feocormocitoma suprarrenal. 2008. Disponible en: http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/feocromocitoma
12. Brennan MF, Keiser HR: Persistent and recurrent pheochromocytoma: the role of surgery. World J Surg 1982; 6: 397-402.
13. Averbuch SD, Steakley CS, Young RC, et al. Malignant pheochromocytoma: effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. Ann Intern Med 1988; 109: 267-73.
14. Kvols LK, Perry RR, Vinik AI, et al.Neoplasms of the neuroendocrine system and neoplasms of the gastroenteropancreatic endocrine system. En: Holland JC, Frei E, eds.: Cancer Medicine 5th ed. Hamilton, Ontario: B.C. Decker Inc, 2000, p 1121-1172.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

78 TUMORES CARCINOIDES

Efraín A. Medina Villaseñor / Ismael Quezada Adame / Elvia Neyra Ortíz

INTRODUCCIÓN

Los tumores carcinoides son tumores relativamente raros y de crecimiento lento, originalmente fueron considerados como neoplasias benignas. Estos tumores pueden llegar a ser agresivos y resistentes al tratamiento, secretan algunas sustancias biológicamente activas incluyendo serotonina (5-hidroxitriptamina) calicreina, histamina, prostaglandinas, hormona adrenocorticotrópica, gastrina, calcitonina y hormona del crecimiento entre otras. El tracto gastrointestinal corresponde a 2/3 de todos los tumores carcinoides. Dentro del tracto gastrointestinal, muchos tumores se presentan en el intestino delgado (41.8%), recto (2.4%) y estómago (8%). Frecuentemente existe un retraso de algunos años antes que se haga el diagnóstico.

EPIDEMIOLOGÍA

Los tumores carcinoides tienen una incidencia muy baja, aproximadamente 1.9 por 100000. La incidencia parece haber aumentado a partir de 1970 que se explica por un mejor diagnóstico y detección más temprana.

Los tumores carcinoides son los tumores endocrinos gastrointestinales más frecuentes y variados, representando el 75% aproximadamente de estas neoplasias.

ETIOLOGÍA

No existen factores predisponentes, se especula que el uso de inhibidores de la bomba de protones es un factor contribuyente para el incremento en la incidencia de esta neoplasia.

PATOLOGÍA

Proceden de las células neuroendocrinas de cualquier parte del cuerpo, pero son más prevalentes en el tubo digestivo, páncreas y bronquios. Los tumores pueden aparecer en cualquier punto desde el estómago al recto, pero son más frecuentes en el apéndice, íleon y recto (Fig. 78-1).

Constituyen el 19% de los tumores del intestino delgado, 30% son malignos y son el 25% de las neoplasias del aparato gastrointestinal (Fig. 78-2). De ellos 90% se encuentran localizados al íleon, son asintomáticos o encontrados en laparotomías y necropsias. Cuando presentan síntomas, el más común es dolor abdominal vago e inespecífico.

Los carcinoides del intestino delgado suelen ser nódulos intramurales o de la submucosa de color amarillo, marrón claro o grisáceo; originándose la mayoría de ellos en los 60cm terminales del íleon. En el 30% de los pacientes se observan múltiples nódulos sincrónicos, por lo que es obligatorio realizar una inspección meticulosa de todo el intestino delgado.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Figura 78-1. Tumor carcinoide del Apéndice.

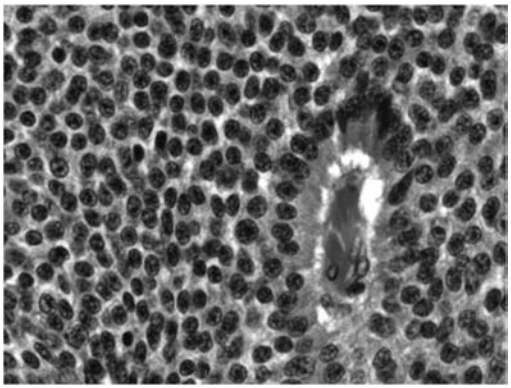


Figura 78- 2. Microscopia de Tumor Carcinoide Apéndice. HE 400x.

Estos tumores casi nunca se ulceran, y pueden infiltrar la muscular propia y extenderse a través de la serosa afectando el mesenterio o retroperitoneo, provocando una reacción desmoplásica intensa (Fig. 78-3).

Estos tumores tienen la característica de presentar una considerable morbilidad en virtud de que ocasionan una secreción hormonal excesiva: serotonina, prostaglandinas, quininas y otra variedad de hormonas, lo que produce el síndrome carcinoide, que se observa sólo en 10% de los pacientes, estas sustancias pasan directamente a la circulación sistémica, eludiendo el metabolismo hepático. Los tumores funcionales secretan mediadores bioactivos (principalmente serotonina) que son los responsables de las manifestaciones del síndrome carcinoide, se caracteriza por enrojecimiento, diarrea, broncoconstricción, palpitaciones. El exceso de serotonina es el responsable de insuficiencia cardiaca (fibrosis endomiocárdica, insuficiencia tricuspídea y enfermedad valvular pulmonar) que pueden tener consecuencias fatales.

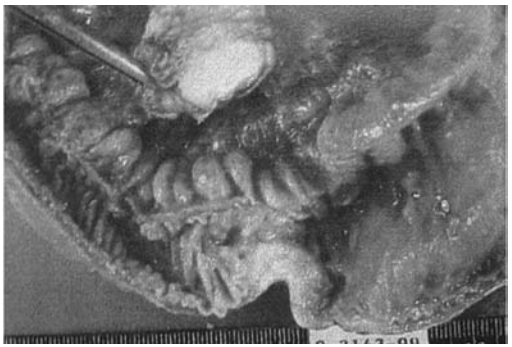


Figura 78-3. Tumor Carcinoide que obstruye la luz intestinal, metástasis ganglionares.

Se han encontrado numerosos neuropéptidos en pacientes con síndrome carcinoide, incluso se considera que la combinaciones de estos neuropéptidos pueden contribuir a la presencia de síndrome carcinoide, especialmente al enrojecimiento y otras manifestaciones vasoactivas. La severidad del síndrome carcinoide depende del tamaño del tumor, y la extensión de las metástasis.

Las metástasis pueden estar al momento del diagnostico en 12.9% de los pacientes, pero el avance en las técnicas diagnósticas han contribuido en una mejoría en el índice de sobrevida, Las metástasis indican enfermedad avanzada.

Las localizaciones más frecuentes de las metástasis a distancia son el hígado y, en menor proporción, pulmón y hueso.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

SÍNTOMAS Y SIGNOS

Los tumores carcinoides usualmente son de crecimiento lento, en localización gastrointestinal simulan el síndrome de intestino irritable. Los tumores no funcionales son encontrados incidentalmente durante la cirugía y su origen neuroendocrino es reconocido después del estudio histopatológico. Los tumores pancreáticos no funcionales provocan un efecto de masa. Los síntomas de oclusión intermitente o dolor abdominal se observa en tumores del intestino medio y se atribuye a la fibrosis mesentérica.

Los síntomas más frecuentes son diarrea acuosa, enrojecimiento, sudoración, respiración jadeante, disnea, dolor abdominal, hipotensión, insuficiencia del ventrículo derecho secundario e insuficiencia tricúspide o estenosis pulmonar provocada por fibrosis endocárdica.

ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

Aunque los tumores carcinoides pueden secretar muchas sustancias biológicamente activas, (Tabla 1) solamente existen 2 marcadores que son específicos y que pueden facilitar un diagnóstico más exacto y ayudar al seguimiento de los pacientes: Ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) y la cromogranina A (CgA).

Figura 78-4. TAC. Metástasis Hepáticas por Tumor Carcinoide de Intestino delgado.

Tabla 78-1. Sustancias biológicamente activas que pueden ser secretadas por los tumores carcinoides

Aminas
- 5-HT= 5-hidroxitriptamina
- 5-HIAA=ácido 5-hidroxiindolacético
- 5-HTP= 5-hidroxitriptano
- Histamina
- Dopamina

Taquininas
- Calicreína
- Sustancia P
- Neuropéptido K

Otras
- Prostaglandinas
- Polipéptido pancreático
- Cromogranina
- Neurotensina
- HCGa=Gonadotropina Coriónica humana
- KGB

Son de utilidad los estudios radiográficos y de medicina nuclear para el diagnóstico y manejo de los tumores carcinoides.

El ultrasonido es de utilidad para el diagnóstico de metástasis hepáticos. El ultrasonido endoscópico es de ayuda para la planeación del tratamiento de tumores primarios intestinales.

La Tomografía Axial Computarizada (TAC), la Imagen por Resonancia Magnética (IRM) y el PET (Tomografía con Emisión de Positrones) son de utilidad para detectar tumores neuroendócrinos y evaluar enfermedad metastásica (Fig. 78-4).

Los estudios de medicina nuclear, como es el caso de la centellografía (gammagrafía) utiliza un radionúclido (análogos de la somatostatina radiomarcados, [MIBG]meta-yodobencilguanidina) para una mejor evaluación y etapificación de la enfermedad.

TRATAMIENTO

Enfermedad localizada

La cirugía de citoreducción (extirpación) es el tratamiento definitivo de los tumores carcinoides pri-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

marios localizados. La extensión de la resección depende del tamaño del tumor y la sospecha de afectación de los ganglios linfáticos mesentéricos.

• Apéndice

Los tumores carcinoides del apéndice con tamaño menor de 1cm, pueden tratarse únicamente con apendicectomía porque el riesgo de metástasis es muy bajo (Fig. 78-5 A,B); considerar que en caso de afectación de la base del apéndice, se recomienda resección del ciego. Existe controversia cuando el tumor es de 1-2cm, la mayoría de los autores recomienda hemicolectomía derecha en tumores mayores de 1.5cm, o que presenten invasión del mesoapéndice, vasos sanguíneos o ganglios linfáticos regionales.

• Intestino delgado

Los tumores localizados en intestino delgado tienen un riesgo mayor de metástasis, incluso cuando el tumor primario sea de 1cm. Se recomienda resección amplia en bloque, incluyendo el mesenterio y ganglios linfáticos adyacentes. Se debe practicar exploración minuciosa de todo el intestino debido a que puede ser multicétrico (sincrónico) en el 20-40% de los casos.

• Recto

Los tumores carcinoides del recto de menos de 1cm pueden tratarse adecuadamente con sólo escisión local amplia. Los tumores de entre 1cm y 2cm deben ser resecados localmente mediante escisión de grosor completo, local y amplia. Se recomienda la resección abdominoperineal o anterior baja para el tratamiento de los tumores rectales que invadan la muscular propia. El tratamiento quirúrgico de los pacientes con tumores rectales sigue siendo un tema sujeto a debate. Se sugiere escisión local amplia y evitar cirugía radical por el riesgo de metástasis a distancia.

Tratamiento de la enfermedad avanzada

Algunos pacientes se pueden beneficiar de la cirugía, si no presentan síndrome carcinoide o alguna contraindicación para la cirugía. Se debe practicar extirpación completa, porque se ha reportado una supervivencia prolongada libre de enfermedad, así como disminución de la sintomatología. En caso de enfermedad metastásica por carcinoide se indica tratamiento médico con octreótido en el preoperatorio para evitar la crisis carcinoide. La resección de las metástasis hepáticas conlleva mejoría de los síntomas a largo plazo.

En caso de síndrome carcinoide, los pacientes deben recibir tratamiento médico. La diarrea se controla con loperamida. El enrojecimiento puede controlarse con agentes bloqueadores adrenérgicos (clonidina), o bien con la combinación de antagonistas del receptor de la histamina tipo 1 y 2. Para el alivio del broncoespasmo y respiración jadeante se aconseja un agente beta adrenérgico y la aminofilina.

En la crisis carcinoide se debe emplear un análogo de la somatostatina (octreótido) 150mcg subcutáneo tres veces al día. Se ha reportado alivio de los síntomas como enrojecimiento y diarrea. Asimismo se reporta que el octreótido es

Figura 78-5A. Imagen Macroscópica Tumor Carcinoide Apéndice.

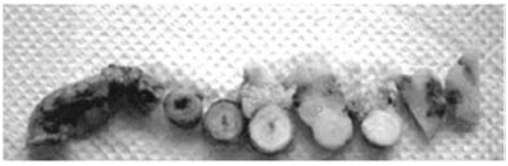


Figura 78-5B. Imagen Macroscópica al corte.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

capaz de lentificar la progresión del tumor y producir regresión tumoral.

Otras modalidades de tratamiento son la administración de interferón y/o quimioembolización de la arteria hepática para reducir el volumen del tumor, sin embargo han sido superados por el octreótido.

En caso de perforación y obstrucción de tumor carcinoide se aconseja el tratamiento quirúrgico de urgencia.

Se debe valorar la posibilidad de disminuir el volumen tumoral mediante cirugía cuando aparecen síntomas graves intratables que no responden al tratamiento médico.

Se ha llegado a emplear otras modalidades de tratamiento que requieren mayor investigación clínica como la Quimioterapia (doxorubicina, dacarbacina, estreptozotocina) con una respuesta menor del 30%.

El inteferon (interferón alfa-2b) alivia los síntomas del síndrome carcinoide, sólo en 15% de los casos.

Una alternativa para las metástasis hepáticas por tumor carcinoide es la ablación por radiofrecuencia.

La radioterapia externa tiene utilidad limitada en tumores carcinoides, se recomienda para metástasis óseas o cerebrales, es una modalidad terapéutica prometedora.

COMPLICACIONES

Se presenta insuficiencia del ventrículo derecho secundario e insuficiencia tricúspide o estenosis pulmonar provocado por fibrosis endocárdica.

PRONÓSTICO

La evolución en los métodos diagnósticos, así como los tratamientos médicos y quirúrgicos han contribuido en un avance en el manejo y pronóstico más favorable. Se ha reportado una sobrevida a 5 años de 6.2%, con mejor pronóstico para los tumores rectales (83%), broncopulmonares (73.5%) y tumor carcinoide de apéndice (71%).

La tinción inmunohistoquímica positiva para el MIB-1 (un marcador de proliferación) y el p-53 se asocia a conducta metastásica. Los niveles altos de antígeno nuclear Ki-67 parecen correlacionarse con una disminución de supervivencia en estos pacientes.

Se ha reportado un tasa total de supervivencia para enfermedad localizada a los 5 años del 69% y a los 10 años de 53%.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology: Neuroendocrine Tumours, Version 2.2005 [Web site]. Jenkintown, PA: NCCN; 2005. [Disponible en: www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/neuroendocrine.pdf; cited August 30, 2005]
2. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 50-year analysis of 562 gastric carcinoids: small tumour or larger problem? Am J Gastroenterol 2004;99:23–32.
3. Zar N, Garmo H, Holmberg L, Rastad J, Hellman P. Longterm survival of patients with small intestinal carcinoid tumours. World J Surg 2004;28:1163–68.
4. Öberg K, Kvols L, Caplin M, et al. Consensus report on theuse of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumours of the gastroenteropancreatic system. Ann Oncol 2004;15:966–73.
5. Sutcliffe R, Maguire D, Ramage J, et al. Management of neuroendocrine liver metastases. Am J Surg 2004;187:39–46.
6. Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J, et al. Surgical treatmentof neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resectionto increase survival. J Am Coll Surg 2003;197:29–37.
7. Sarmiento JM, Que FG. Hepatic surgery for metastases from neuroendocrine tumours. Surg Oncol Clin N Am 2003;12:231–42.
8. Florman S, Toure B, Kim L, et al. Liver transplantation for neuroendocrine tumours. J Gastrointest Surg 2004;8:208–12.
9. Roche A, Girish BV, de Baere T, et al. Trans-catheter arterial chemoembolization as first-line treatment for hepatic metastases from endocrine tumours. Eur Radiol 2003;13:136–40.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

10. Öberg K. Interferon in the management of neuroendocrine GEPtumours: a review. Digestion 2000;62 (suppl 1):92–7
11. Medina-Villaseñor EA, Martínez-Macías R, Díaz Rodríguez L, Barra-Martínez, Neyra-Ortiz E. Tumor carcinoide sincrónico del intestino medio. Gaceta Mexicana de Oncología 2004;3:51-54.
12. Hwangf RF, Robinson EK,Cusack JC, Tyler DS.Small bowel malignancies. En: Feif BW, Berger DH, Fuhrman GM: M.D. Anderson Surgical Oncology Handbook. 3 rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005, p203-207.
13. Coit DG. Cancer of the gastrointestinal tract, Cancer of the small intestine. En: DeVita V, Hellman S, Rosenberg SE: Cancer Principles and Practice of Oncology. 8th ed. Philladelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008, p1041.
14. Bendelow J, Apps E, Jones LE, Poston GJ. Carcinoid síndrome. Eur J Surg Oncol 2008;34:285-296.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

79 NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLE

Gregorio Quintero Beuló

DEFINICIÓN

La neoplasia endócrina múltiple (NEM) se refiere a un conjunto de síndromes actualmente bien definidos caracterizados por una predisposición familiar a desarrollar tumores no solamente en un solo órgano si no una combinación de varias neoplasias dentro de un mismo paciente, ya sea sincrónicos o metacrónicos en diversas glándulas endócrinas. Se divide básicamente este conjunto de neoplasias en dos grupos básicamente: NEM I y NEM II y este último se subdivide en dos grupos a su vez siendo el NEM IIa y NEM IIb; la diferencia entre estos tres síndromes son el grupo de glándulas que se afectan por diversas neoplasias. En la siguiente tabla se resume las diferencias en esta patología.

NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLE I (NEM I)

También conocido como síndrome de Wermer y se caracteriza por la presencia de hiperplasia paratiroidea, tumores hipofisiarios y de las células de los islotes pancreáticos y en algunos casos tumores en la piel. El tumor endócrino más frecuentemente encontrado en esta patología es el paratiroideo causando hiperparatiroidismo e hipercalcemia. La herencia en estos pacientes son de tipo autosómico dominante, desarrollándose en la tercera o cuarta década de la vida con frecuencia de 1 en 30000 personas aproximadamente en el mundo, con incidencia igual en mujeres y hombres.

	NEM I	NEM IIa	NEM IIb
Epónimo	Síndrome de Wermer	Síndrome de Sipple	Ninguno
Mutación genética	Cromosoma 11q13	Oncogén RET	Oncogén RET
Tumor	Paratiroideo Pancreático Adenoma hipofisiario Adenomas suprarrenales Nódulos tiroideos Tumores cutaneos	Carcinoma medular de tiroides Feocromocitoma Paratiroideo	Carcinoma medular de tiroides Feocromocitoma Neuromas Deformidades esqueléticas

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

La sintomatología en estos pacientes es muy variada y muy basta y todo depende de los sistemas y órganos afectados y del grado de afección de los mismos viniendo desde dolor abdominal, cefalea, mialgias, fatiga, pérdida de peso, etc.

Hiperparatiroidismo

Es la alteración genética que se encuentra con mayor frecuencia en esta patología y es la que primeramente da síntomas y se manifiesta en los pacientes y se caracteriza por la hiperplasia de las glándulas paratiroides por lo general de las cuatro más que de un adenoma paratiroideo hiperfuncionante. Los pacientes clínicamente manifiestan datos secundarios a la hipersecreción de la parathormona básicamente secundaria a la elevación del calcio sérico. Se diagnostica primeramente con la determinación del calcio sérico, fosforo y de la hormona paratiroidea, así como radiografías simples óseas y finalmente realizando un gamagrama paratiroideo con MIBG (sestamibi) que confirma el diagnóstico.

Su tratamiento es quirúrgico realizándose paratiroidectomia de las cuatro glándulas paratiroides con autotransplante de la menos hiperplásica en el musculo braquial o esternocleidomastoideo o la excisión de tres y media de ellas; es importante tratar esta patología en primera instancia antes que las demás patologías ya que la elevación del calcio interactúa con los demás tumores sobre todo los pancreáticos.

Tumores pancreáticos

En frecuencia es la segunda que se presenta en los pacientes con NEM I y pueden ser muy variados siendo los más frecuentes los gastrinomas seguidos de los insulinomas aunque se pueden encontrar vipomas, glucagonomas y somatostatinomas. Su cuadro clínico por esto mismo es muy variado y se diagnostican detectando la hormona que producen (basándose en el cuadro clínico del paciente) y siempre apoyado con una tomografía computada tóraco abdomino pélvica ya que estos tumores sobre todo los gastrinomas pueden ser multifocales. El tratamiento curativo es la cirugía siempre que pueda ser realizada además de tratamiento antihormonal específico dependiendo del tumor que se haya resecado.

Neoplasias Hipofisiarias

Los adenomas benignos son los más frecuentes que se encuentran en estos pacientes, siendo el prolactinoma el de mayor incidencia, aunque también se pueden encontrar tumores productores de hormona de crecimiento o de hormona adrenocorticotrópica. La sintomatología dependerá de la hormona que secrete el tumor y su tratamiento es inicialmente médico sobre todo en pacientes con prolactinomas pequeños, dejando la resección de la hipófisis transesfenoidal en pacientes renuentes al tratamiento o con macroadenomas.

Adenomas suprarrenales

Estas neoplasias benignas se dan en alrededor del 30% de los pacientes con secreción de glucocorticoides, mineralocorticoides, hormonas sexuales o catecolaminas. Su tratamiento es la resección de una o ambas glándulas afectadas

Tumores cutáneos

Son menos frecuentes que todos los anteriores pero el paciente con esta pueden debutar clínicamente con estas lesiones. Generalmente son pacientes con angiofibromas asociados a esclerosis tuberosa que se descubren en la cara sobre todo en la frente. Otros tumores son los colagenomas, lipomas e hiperpigmentaciones en la piel inespécifica. La excisión local constituye el diagnóstico y el tratamiento de estos pacientes.

NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLE II (NEM II)

Este grupo de neoplasias consiste en dos síndromes como ya se esquematizó en la tabla previa

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

que es el subtipo A y B, con alteraciones ambas en el gen RET.

El NEM IIa o también llamado síndrome de Sipple se caracteriza por carcinoma medular de tiroides con hiperparatiroidismo y en menor frecuencia el feocromocitoma. Por otro lado el NEM IIb además de manifestar carcinoma medular de tiroides y feocromocitomas, tiene múltiples neuromas en cavidad oral. Ambos se heredan de manera autosómico dominante.

Carcinoma medular de tiroides

Como ya se mencionó ocurre en los dos subtipos de NEM II, teniendo una forma de presentación esporádica y otra familiar siendo la primera la más frecuente. Es generalmente la primera neoplasia que se manifiesta en estos pacientes. Esta neoplasia se origina de las células parafoliculares de la glándula tiroides por lo que secretan predominantemente calcitonina aunque no todos los carcinomas son hiperfuncionantes. El cuadro clínico es diarrea, disfagia, dificultad respiratoria entre otras, agregándose otras alteraciones si hay enfermedad metastásica. Su diagnóstico es con biopsia por aspiración con aguja fina en las lesiones palpables y determinación de calcitonina en los pacientes. Es importante realizar tomografía computada en todos los pacientes y los de difícil diagnóstico y que exista diagnóstico de sospecha se deberá realizar otras pruebas con calcio, pentagastrina y serotonina para ver las variaciones en la elevación del calcio y clacitonina para llegar a un diagnóstico presuncional. El tratamiento consiste en la tiroidectomía total con disección radical de cuello por lo general bilateral ya que los pacientes con esta neoplasia tienen enfermedad metastásica precoz a ganglios linfáticos bilaterales. Esta cirugía se debe realizar después de haber controlado el problema de feocromocitoma si es que existe y junto con los problemas paratiroideos que presente el paciente.

Un punto que merece discusión es el de realizar consejo genético a los familiares de pacientes con este tipo de neoplasia, identificación del gen RET y realizar tiroidectomía total profiláctica a los familiares de alto riesgo.

Feocromocitoma

Se presenta en menor frecuencia que el carcinoma medular de tiroides pero sin duda alguna es una patología de gran importancia no sólo por la frecuencia en que se presenta si no por la sintomatología tan florida de estos pacientes. Generalmente son bilaterales, benignos y limitados a la glándula suprarrenal, aunque como es bien sabido se pueden encontrar en otras zonas del organismo sobre todo cercanos a los grandes vasos. La sintomatología es muy florida secundaria a hipersecreción de catecolaminas llegando los pacientes a tener crisis hipertensivas, llegando de manera frecuente a la emergencia hipertensiva. El diagnóstico se obtiene a base de la obtención de catecolaminas séricas y urinarias así como los productos de degradación de la misma como lo es el acido vanililmandélico. También es necesario localizar el tumor con tomografía computada y gamagrama con MIBG (sestamibi). El tratamiento consiste en la excision de la suprarrenal afectada o de la región donde se encuentra el feocromocitoma y muchos autores recomiendan la excisión de ambas suprarrenales por la alta incidencia de bilateralidad inadvertida aun con todos los estudios diagnósticos.

Hiperparatiroidismo

Es el tumor más infrecuente en el NEM II, siendo asintomático, con diagnóstico y tratamiento son semejantes al del NEM I, recordando que su tratamiento se realiza en el momento que se trate el carcinoma medular de tiroides.

Otras

El desarrollo de neuromas de cavidad oral no es tan frecuentes así como las anormalidades esqueléticas sobre todo en pacientes con NEM IIb.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

PRONÓSTICO

Dado que esta patología es muy poco frecuente los estudios estadísticos en ella no son tan vastos como en otras neoplasias que son más frecuentes. Se sabe y es bien conocido que el NEM I es de mejor pronóstico que el NEM II y que el NEM IIa es menos agresivo que el NEM IIb. Lamentablemente no existen porcentajes de sobrevida reportados en la literatura.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Cáncer Institute. Disponible en: http//: www.cancer.gov
2. Agarwal SK, Lee A, et al. Molecular pathology of the MEN I gene. Ann N Y Acad Sci 2004; 1014: 189-98
3. Asgharian B, Turner ML, et al. Cutaneous tumors in patients sith multipl endocrine neoplasm type I (MEN I) and gastrinomas: prospective study of frequency and development of criteria with high sensitivity and specificity for MEN I. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 5328-36
4. Fuleihain GH, Rubeiz N. Dermatologic manifestations of parathyroid related disorders. Clin Dermatol 2006; 24: 281-8
5. Roach ES, Sparagana SP. Diagnosis of tuberous sclerosis complex. J Child Neurol, 2004; 19: 643-9
6. Lodish MB, Stratakis CA. RET oncogen in MEN II. MEN 2B, MTC and other form of thyroid cancer. Expert Rev Anticancer Ther 2008; 8: 625-32
7. Ftize G, Seager HD, et al. Management of multiple endocrine neoplasia syndrome type II families in association with rare germline mutations of the RET proto oncogene. Klin Pediatr 2004; 215: 270-6
8. Darling T, et al. NEM revision, 2006
9. Cance WG, Wells SA. Multiple endocrine neoplasia type IIa. Curr Probl Surg, 1985; 22: 1-108

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

80 OBTRUCCIÓN DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS

Gerardo Olivares Guajardo / Omar Méndez Martínez

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia respiratoria secundaria a obstrucción de la vía aérea es una urgencia que se puede presentar en pacientes tanto en patologías benignas como malignas.

La obstrucción de la vía aérea además de ser un evento que puede presentarse en pacientes con enfermedades tanto benignas como malignas puede ser un evento súbito en presencia de cuerpos extraños, angio edema o a neoplasias que ocluyen la luz de la vía aérea de la cavidad oral, la orofaringe, la laringe, la hipofaringe, la tráquea, bronquios, tiroides y mediastino, incluso asociado a lesiones yatrogenas como lesiones de los nervios laríngeos recurrentes o hematomas postquirúrgicos.

Cuando la obstrucción de la vía aérea está condicionada por una neoplasia el pronóstico frecuentemente es malo a corto plazo ya que esta se encuentra en una etapa avanzada.

La obstrucción de la vía respiratoria se presente cuando existe disminución de la luz laríngea traqueal por debajo de 15 mm.

EPIDEMIOLOGÍA

Aproximadamente 10% de los pacientes que presentan una neoplasia maligna en cavidad oral, orofaringe, laringe, y tráquea, pueden presentar tanto al momento del diagnostico como posterior a este obstrucción de la vía aérea.

ETIOLOGÍA

La neoplasia maligna que con mayor frecuencia causa obstrucción de la vía área es el cáncer de laringe, principalmente el carcinoma Epidermoide en su variedad sarcomatoide ya que con frecuencia se presenta como una masa polipoide. La segunda causa de obstrucción por compresión directa es el carcinoma anaplásico de tiroides (Fig. 80-1) y con menor frecuencia el cáncer de la cavidad oral como el de la lengua y encía e incluso lesiones linfoepiteliales asociadas al timo.

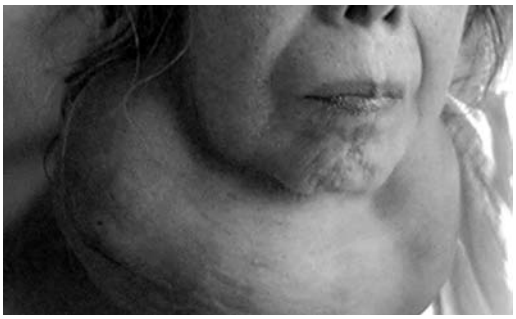


Figura 80-1.Carcinoma Anaplásico de Tiroides

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

FISIOPATOLOGÍA

En estrechamientos luminares mínimos la reducción del paso del aire puede no reflejarse en la resistencia ya que esta es inversamente proporcional a la cuarta potencia del radio del lumen, sin embargo cuando la disminución de la luz laringotraqueal disminuye hasta 5 mm hay un incremento evidente en las resistencias que puede ser hasta de 50 cm H20 o más lo que disminuye la capacidad ventilatoria y causa repercusiones clínicas.

De acuerdo a sus características clínicas y a la forma en cómo repercute en la fisiología respiratoria, la obstrucción puede clasificarse en:

- Obstrucción fija: Es aquella que no se modifica independientemente de la variación en la presión transmural, generalmente es secundaria a lesiones que disminuyen la luz en forma concéntrica como el angio edema o las lesiones secundaria a intubación.
- Obstrucción variable: No es constante y varía de acuerdo al gradiente de presión que va a favorecer la dilatación de las vías respiratorias durante la inspiración, pero que la restringe en forma acentuada durante la espiración, ese tipo de obstrucción variable es el que con frecuencia se presenta en pacientes con problemas oncológicos.

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones secundarias a la obstrucción de la vía áreas son variables y dependen de la localización y tamaño del tumor así como del porcentaje de disminución de la luz laringo-traqueal. Normalmente la luz laringotraqueal tiene un diámetro aproximado de 20 mm. Cuando hay disminución de la mitad de este diámetro generalmente no se observan manifestaciones clínicas hasta que disminuye por debajo de esta cifra y los síntomas principales que acompañan a este evento son disnea, ortopnea, taquipnea con la consiguiente cianosis y alteraciones en la gasometría como hipoxemia. Otros datos que pueden presentase y que van más en relación con la localización en realización con la laringe son el estridor inspiratorio, la disfonía, tos y hemoptisis. Además de las alteraciones en la gasometría pueden encontrarse atelectasias laminares.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Para poder proponer una etiología de la obstrucción de la vía respiratoria es necesaria distinguir entre una obstrucción de la vía respiratoria alta de la baja, esta ultima suele ser secundaria a procesos restrictivos pulmonares tanto por enfermedades crónicas como bronquitis, enfisema; debido procesos agudos como neumonías intersticiales.

Por otro lado, la obstrucción de las vías respiratorias altas produce estridor laríngeo durante la inspiración, suelen ser secundarias a presencia de cuerpo extraño y lesiones benignas, como la papilomatosis laríngea que suele ser una causa de urgencia obstructiva tanto en pacientes pediátricos como adultos (Fig. 80-2).

ESTUDIOS DE GABINETE

El protocolo de estudio del paciente incluye estudios de imagen como Radiografía simple, TC (Fig.80-3) y RM de cuello y estudios invasivos como laringoscopia, broncoscopia, lo que per-

Figura 80-2.Hiperplasia papilar de las amígdalas.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

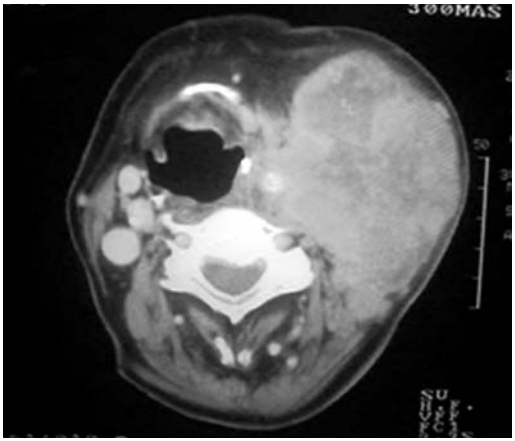


Figura 80-3. TAC. Gran tumoración de tiroides que compromete la vía aérea

mite valorar el grado de obstrucción además de toma de tejido para estudio histopatológico e incluso intervenciones terapéuticas como electrocoagulación, vaporización con láser y colocación de catéteres.

TRATAMIENTO

La finalidad es preservar la vía aérea permeable, por lo que se puede abordar la misma con un manejo medico, intubación oro-traqueal y por ultimo realización de procedimientos quirúrgicos cuando el paciente amerite apoyo ventilatorio por más de 2 semanas.

El manejo medico consta de aplicación de adrenalina racemica nebulizada para incrementar el diámetro de la luz en casos de edema laríngeo; se ha usado combinaciones de helio y oxigeno para disminuir resistencias de las vías aéreas y esteroides en pacientes seleccionados con obstrucciones no graves.

En caso que el manejo medico no sea adecuado, se procede a realizar una intubación orotraqueal que se obtiene un adecuado control de la vía aérea en poco tiempo y si el grado de obstrucción es importante por el tamaño del tumor en este caso se valora la realización de una traqueostomía ya que el paciente ameritara apoyo ventilatorio por más de 2 semanas.

La intubación oro-traqueal condiciona activación del sistema nervioso simpático y desencadenar alteraciones con repercusión hemodinámica importante que se tienen que estar monitorizando durante el procedimiento, además de que se encuentra asociado al riesgo de bronco aspiración, el cual se encuentra aumentado en pacientes que ingirieron alimentos 6 horas previas al procedimiento, causando daño directo al parénquima pulmonar por el pH gástrico y la sobre infección causando el efecto mecánico de la bronco constricción. Durante el procedimiento se debe identificar inmediatamente si se realizo una intubación esofágica ya que esto puede condicionar alteraciones en la retención de CO_2 y la Oxigenación que pueden condicionar incluso paro cardiorrespiratorio. Se han informado casos de lesión de la columna cervical así como rotura traqueal durante el procedimiento.

En los casos en que la intubación ha sido fallida se puede poner en riesgo la vida del paciente y es en estos casos donde se debe realizar un procedimiento quirúrgico de urgencia como una crocotirotomía o traqueostomía considerando este últi- mo procedimiento para pacientes que ameritan intubación prolongada y tiene ventajas en relación que previene la estenosis traqueal, preserva la integridad laríngea teniendo al pa-

Figura 80-4. Paciente con traqueostomía.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

ciente con adecuado control de las secreciones (Fig. 80-4). Siempre tener en consideración que no es un procedimiento exento de morbilidad y se pueden presentar complicaciones como Hemorragia, Enfisema subcutáneo, Neumotórax, Bronco aspiración y Trastornos de la deglución así como oclusión de la cánula.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Society of Anestesiology: practice guidelines for managment of the dificult airway. Anestesiology 1993; 78: 597-602
2. Bishop MJ, Bedford RF, Kil HK. Physiologic and pathophysiologic response to intubation. En: Benumof JL (ed) Airway management: principles and practice. St. Louis: Mosby; 1996,p 102-115
3. Fishman P. Pulmonary diseases and disorders 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 1998,p 1173
4. Ingbar DH, White DA. Acute respiratory failture in cancer patient. Crit Care Clin North Am 1988; 4:11.
5. Herrera Angel. Manual de Oncología, Procedimientos médico-quirúrgicos. 2a ed, México DF: McGraw-Hill Interamericana; 2003.
6. Natansonn C, Schelhamer JH, Parrillo JE.Intubation of the traquea in critical care setting. JAMA 1985; 253:1160-1165
7. Schwartz DE, Matac MA, Cohen NH. Death and other complications of airway managment in critical ill adults. Anesthesiology 1995;82:367-376
8. Sharar SR, Bishop MJ. Complications of tracheal intubation. J Inten Care Med 1992;7:12-23

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

81 SÍNDROME DE VENA CAVA SUPERIOR

Mario Escobar Gómez

El síndrome de Vena Cava Superior (SVCS) fue descrito por primera vez por William Hunter en 1757.

El SVCS es considerado una emergencia oncológica, que requiere rápida acción terapéutica, aún antes de que se obtenga el diagnóstico histológico.

Tiene un amplio espectro de presentaciones clínicas que van desde un leve edema facial, hasta dificultad respiratoria severa, lo cual representa una verdadera emergencia.

El desarrollo del SVCS depende no sólo de la localización del tumor sino también de su tasa de crecimiento.

La circulación colateral puede compensar en un inicio los síntomas.

Muchos autores recomiendan el inicio del tratamiento de Radioterapia como la forma inicial del manejo, aún en ausencia de resultado histológico. Aunque la mayoría de los casos del SVCS es secundario a carcinoma de células pequeñas de pulmón o Linfoma Maligno, tumores que son muy sensibles a los agentes quimioterápicos y potencialmente curables especialmente los Linfomas sí se tratan adecuadamente.

FACTORES ETIOLÓGICOS

Los tumores malignos son los responsables hasta el 46% de los casos de SVCS, como segunda causa aneurismas aórticos (36% de los casos).

Debido al incremento de la incidencia del carcinoma broncogénico, en las últimas décadas, esta entidad es responsable de aproximadamente el 85% de los casos, junto con otras malignidades tales como Linfomas no Hodgkin, Enfermedad de Hodgkin.

- Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas 65%
- Linfoma No Hodgkin 8%
- Timoma
- Tumores de mediastino de Células Germinales.
- Tumores metastásicos (Cáncer de mama)

CUADRO CLÍNICO

La pared delgada de la Vena Cava Superior es invadida, comprimida, y/o trombosada, se bloquea el flujo sanguíneo de este vaso sanguíneo, lo que provoca distensión venosa, disnea que es el síntomas más común del SVCS que ocurre hasta en el 63% de los pacientes, edema facial 46% de los pacientes, cefalea, tos 24%, cianosis 19% y plétora yugular 19%, dolor torácico 15%, edema de brazos 14%, disfagia 9%

Síndrome de Horner (Ptosis, miosis y anhidrosis).

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

El SVCS comúnmente se caracteriza como una emergencia aguda o subaguda en el que las maniobras diagnósticas conllevan un riesgo alto, ya que son maniobras invasivas (p. ej. Biopsia) y semiinvasivo (p. ej, venografía) pudiendo desencadenar "obstrucción respiratoria, aspiración y hemorragia y desencadenar en un irreversible daño en el Sistema Nervioso Central.

Los signos y síntomas asociados con el SVCS pueden ocasionalmente ser severos tales como alteraciones en el estado mental, síncope, hasta la presencia de crisis convulsivas las cuales son raras, quizá secundarias a edema cerebral.

Algunos otros síntomas menos comunes descritos son estridor por edema laríngeo o glótico.

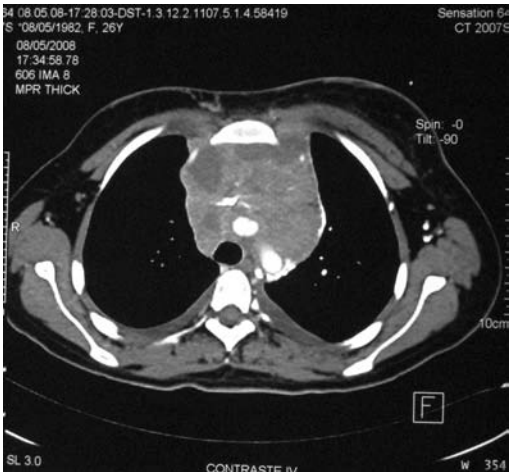


Figura 81-2. TAC Tórax. Tumor mediastinal.

DIAGNÓSTICO

Los procedimientos diagnósticos tales como broncoscopia, mediastonoscopia, mediastinotomia, toracotomia, toracoscopia, biopsia de ganglio supraclavicular, pericardioscopia, esternotomia, son procedimientos considerados arriesgados, en aquellos pacientes en que los procedimientos no ponen en riesgo la vida del paciente así como el inicio rápido de las diferentes modalidades de tratamiento deben realizarse.

La radiografía de tórax es uno de los estudios que deben tomarse de forma rutinaria en la cual el ensanchamiento mediastinal, así como derrame pleural, son los hallazgos más comunes (Fig. 81-1); masa hiliar derecha, infiltrado difuso bilateral, cardiomegalia, ganglios paratraqueales calcificados, son hallazgos menos comunes, hasta el 16% de las radiografías en pacientes con SVCS pueden ser normales.

Figura 81-1. Tele de Tórax. Ensanchamiento mediastinal.

Tomografía computada así como la Resonancia Magnética Nuclear provee de más información acerca del SVCS, tales como presencia de ganglios mediastinales, hiliares, que definen la extensión de la enfermedad, definir sitio de la obstrucción así como la existencia de trombo intravascular (Fig. 81-2).

La Venografía se utiliza de manera previa al tratamiento intravascular, determina el sitio de obstrucción y documenta si existe trombo.

El diagnóstico definitivo lo da el reporte histológico, el cual nos permite iniciar el tratamiento dirigido a la neoplasia causante del síndrome.

TRATAMIENTO

La terapia estándar para la paliación de SVCS ha sido la radioterapia, del 50 al 70% de los pacientes tratados logran mejoría sintomática en las dos primeras semanas de iniciada la terapia.

El pronóstico está en relación con el tipo de Cáncer que está provocando el SVCS.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

La cirugía y la Radioterapia como modalidades de tratamiento en carcinoma de pulmón de células pequeñas ofrecen poca ventaja en sobrevida. El uso de esquemas intensivos combinados de quimioterapia en el tratamiento de Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas ha permitido un incremento significativo en la sobrevida y aún la posibilidad de cura en este tipo de Cáncer.

La paliación de los signos y síntomas del SVCS en Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas puede también ser más efectiva con Quimioterapia combinada.

Mismos resultados terapéuticos se han logrado en Enfermedad de Hodgkin, Linfomas No Hodgkin, usando la combinación de Quimioterapia y radioterapia.

La realización de maniobras para el diagnóstico no debe retrasar el inicio del tratamiento por no más de 48 horas, el uso de medidas auxiliares en el inicio del tratamiento son de utilidad tales como diuréticos del tipo de las tiazidas, flebotomía, oxígeno, sedación, reposo, posición semifowler.

Los tratamiento para el SVCS causado por causas no neoplásicas se basa en detectar cual es la causa del síndrome en aquellos pacientes en quienes se llega a diagnosticar por algún proceso infeccioso (p. ej, granulomas por Histoplasmosis), el inicio de tratamiento con antifúngicos (Ketoconazol) es la terapia de elección.

Las obstrucciones causadas por catéteres, el mecanismo de obstrucción es usualmente la trombosis, el uso de estreptoquinasa, uroquinasa, o tejido recombinante activador del plasminógeno puede causar lisis del trombo, la Heparina y los anticoagulantes orales pueden reducir lo extenso de la trombosis y prevenir la progresión. La remosión del catéter, sí es posible debe realizarse, debe combinarse con tratamiento anticoagulante.

El uso de stents ha sido útil en aquellos problemas benignos, en la que se llega a tener la luz permeable hasta el 92% de los casos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ahmann FR. A reassessment of the clinical implications of the superior vena caval syndrome. J Clin Oncol 1984; 2: 961-69.
2. Perez-Soler R, McLaughlin P, Velázquez WS, et al. Clinical features and results of management of superior vena cava síndrome secondary to lymphoma. J Clin Oncol 1984; 2: 260-66.
3. De Vita V, Hellman S, Rosenberg SE. Cancer Principles and Practice of Oncology. 8 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2008.
4. Urban T, Lebeau B, Chastang C, et al. Superior Vena Cava Syndrome in small-cell lung cancer. Arch Intern Med 1993; 153:384.
5. Laguna del Estal P, Gazapo Navarro T, Murillas Angoiti J, Matín Álvarez H, Portero Navio JL, Moya Mir M. Síndrome de Vena Cava Superior: Análisis de una serie de 81 casos. Anales de Med Int 1998;15:470-5.
6. Lazzarino M, Orlandi E, Paulli M, et al. Primary mediastinal B-cell Lymphoma with sclerosis: an agressive tumor with distinctive clinical and patholgic features. J Clin Oncol 1993; 11:2306.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

82 DERRAME PLEURAL

Irma Flores Colín / Bonifacio Caballero Nóguez

DEFINICIÓN

Acumulación anormal de líquido en el espacio pleural.

FISIOPATOLOGÍA

La delgada capa de liquido del espacio pleural tiene la función mantener el desplazamiento del pulmón y la pared torácica para permitir los movimientos respiratorios. El área de superficie pleural es proporcional a la masa corporal, que se calcula es de aproximadamente 4000 cm2 en un hombre de 70 kg. La pleura está compuesta de una capa de células mesoteliales y una base de tejido conectivo, tales células contienen organelos, citoesqueleto, acido ribonucleico, gránulos de glucógeno, y enzimas; sintetiza macromoléculas en el tejido conectivo y moléculas biológicamente activas. La función que tiene la pleura es de transporte activo, así como para disminuir la fricción entre las pleuras a través de la glicoproteínas ricas en acido hialuronico secretadas por las células mesoteliales. Los fosfolípidos se absorben en la superficie de las células mesoteliales dando un poder de lubricación a la pleura que permite el contacto estrecho de ambas pleuras, disminuyendo así la permeabilidad mesotelial. Las células mesoteliales también tiene uniones en la parte apical por uniones complejas similares al endotelio venular que permiten la difusión de pequeños solutos. Las células también tienen numerosas vesículas citoplásmicas que le permiten la función de endocitosis.

El tejido conectivo submesotelial contiene linfáticos y vasos sanguíneos, fibras de colágeno tipo I y III y elastina distribuidas entre glucoproteínas, proteoglicanos y agua. En la pleura parietal los vasos son ramas de arterias sistémicas y en la visceral son ramas de arterias pulmonares. En la pleura parietal en la porción inferior y sobre el diafragma el sistema linfático submesotelial se comunica directamente con el espacio pleural por estomas (1 6 micras de diámetro, el cual aumenta con la inspiración) por donde pasan células y partículas. La pleura visceral no tiene estomas.

El líquido pleural incluye la cantidad de líquido adherido a las paredes de la superficie pleural y se dice que corresponde a 0.13-0.27 ml/kg $^{-2/3}$ y en humanos se ha calculado de 0.26 ml/kg $^{-1}$. La composición del líquido pleural es por filtrado de plasma del endotelio capilar y el mesotelio de la pleura parietal. Está compuesto aproximadamente de un 75% de macrófagos, 23% de linfocitos y 1% de células mesoteliales que circulan en el liquido. La circulación se debe a las fuerzas de starling que facilitan la filtración por la pleura parietal y absorción a través del mesotelio visceral; así como el drenaje linfático a través de los estomas de la pleura parietal y absorción de electroli-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

tos por ambas pleuras. La transferencia de solutos ocurre a través de canales acuosos llamados acuaporinas entre las uniones intracelulares. La absorción de líquido es mayor cerca del diafragma.

Mecanismos de producción de líquido pleural

- Incremento en la permeabilidad de la membrana pleural: aquellos causados por procesos inflamatorios que afectan directa o por contigüidad a la pleura (neumonías, absceso hepático, mediastinitis, abscesos).
- Incremento en la presión capilar pulmonar: por obstrucción del flujo sanguíneo a los capilares pulmonares por causas como insuficiencia cardíaca izquierda o tromboembolia pulmonar.
- Descenso de la presión negativa intrapleural: como en neumotórax espontáneo o yatrogenos. La presión negativa intrapleural mantenida a través del flujo capilar y linfático se pierde de forma súbita ocasionando un desequilibrio entre las fuerzas capilares intrapleurales con extravasación de líquido al espacio pleural. Se autolimitan.
- Descenso de la presión oncótica: se observa una baja producción de proteínas en plasma o hay pérdida por depleción, por efecto secundario se causa retención de líquidos en el espacio extravascular. Como en enfermedades hepáticas, renal con afección glomerular.
- Obstrucción del flujo linfático: infiltración neoplásica de vasos sanguíneos y linfáticos.

Las causas de derrame pleural son varias, pero en general se dividen en dos grandes grupos como exudados y trasudados. En el trasudado hay desequilibrio de las fuerzas hidrostáticas que esta alterado a favor de la acumulación de líquido pleural, no hay alteración en la permeabilidad de los capilares. Un exudado se caracteriza por alteración de la superficie pleural y permeabilidad capilar.

ETIOLOGÍA

Las causas de derrame pleural son varias, pero en general se dividen en dos grandes grupos como exudados y trasudados. En el trasudado hay desequilibrio de las fuerzas hidrostáticas que están alteradas a favor de la acumulación de líquido pleural y no hay alteración en la permeabilidad de los capilares. Un exudado se caracteriza por alteración de la superficie pleural y en la permeabilidad capilar.

En esta tabla se presentan las causas de cada uno:

TRASUDADOS	EXUDADOS
Insuficiencia hepática	Neoplasias (mesotelioma, metástasis pleural)
Insuficiencia cardíaca izquierda	Infarto pulmonar
Hipoalbuminemia	Derrame paraneumónico
Hipotiroidismo	Asbestosis
Síndrome nefrótico	Pancreatitis, Enf. de Whipple
Embolia pulmonar	Síndrome postinfarto, Enf pericárdica
Hiperestimulación ovárica	Síndrome de uñas amarillas
Síndrome de Meigs	Infecciones por hongos, parásitos, virus, tuberculosis
Obstrucción de vena cava superior	Fármacos
Pericarditis constrictiva	Artritis reumatoide
Urinotórax	Enfermedades autoinmunes
Diálisis peritoneal	Traumatismo y cirugía: trasplante, radiación
Estenosis mitral	Absceso subfrénico
Procedimiento de Fontan	Hernia diafragmática, perforación esofágica
Glomerulonefritis	Esclerosis de varices esofágicas
Liquido cefalorraquídeo LEAKS a pleura	Síndrome de hiperestimulación ovárica, posparto, endometriosis, Síndrome de Meigs
Sarcoidosis	Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda
	Hemotórax, quilotórax, yatrogeno

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

En la actualidad los criterios más confiables para determinar si un derrame pleural se trata de un exudado y un trasudado son los Criterios de Light: Éstos tienen una sensibilidad de 98% (S 98%), especificidad de77% (E 77%) y ACURACCY de 95.2% (A 95.2%).

CRITERIOS DE LIGHT
EL LIQUIDO PLEURAL ES EXUDADO SI PRESENTA UNO O MAS DE LO SIGUIENTE:
Proteínas del líquido / proteínas séricas >0.5
DHL del líquido / DHL sérica >0.60
DHL en líquido es más de dos tercios del limite superior del valor normal de DHL sérica

Los fármacos que pueden presentar desarrollo de derrame pleural son amiodarona, fenitoína, nitrofurantoina, metotrexate, carbamacepina, procainamida, factor estimulador de colonias de granulocitos-macrofagos (GCSF), ciclofosfamida, bromocriptina, dantrolene, metisergida, interleucina 2, procarbazina y clozapina.

SÍNTOMAS

Los síntomas originados por el derrame pleural son disnea la cual es progresiva, inicialmente al esfuerzo, pero posteriormente en decúbito, y dolor torácico de tipo pleurítico, pueden presentarse tos seca o húmeda con expectoración mucosa que son secundarios a compresión pasiva del parénquima pulmonar.

Se deberá interrogar intencionadamente intentando buscar la etiología del derrame.

SIGNOS

Los datos encontrados a la exploración física dependerán del tamaño del derrame pleural. Si es derrame es pequeño los síntomas son pocos y no hay datos de insuficiencia respiratoria. Si este ocupa todo un hemitórax y si además causa desplazamiento del mediastino al lado no afectado, puede encontrarse taquipnea y taquicardia, ingurgitación yugular, disminución de movimientos respiratorios del lado afectado con disminución de amplexión y amplexación, las vibraciones vocales disminuidas, a la percusión se encuentra matidez, y la transmisión de la vibraciones vocales disminuidas. Datos adicionales que orienten a la etiología será la búsqueda de crecimientos ganglionares en cuello, axilas, alteraciones de ruidos cardíacos, aumento de volumen abdominal por tumores, ascitis, edema de extremidades inferiores.

ESTUDIOS PARA EL DIAGNÓSTICO

Es importante realizar un adecuado interrogatorio sobre antecedentes que puedan asociarse al derrame pleural, así como procedimientos diagnósticos o terapéuticos reciente, exposiciones laborales, traumatismo, contactos, etc.

A la exploración por lo general se encuentran los signos clínicos de derrame pleural, pero en ciertos casos la localización depende de la presencia de colecciones entre las pleuras.

Se debe realizar inicialmente una radiografía posteroanterior de tórax y una lateral, principal-

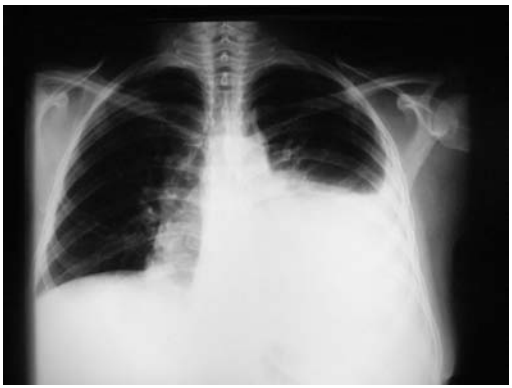


Figura 82-1.Radiografía PA de Tórax que muestra una opacidad homogénea de bordes ascendente superior, que borra los ángulos costodiafragmático y costofrénico y perfil cardíaco localizado en región basal izquierda. Sugiere derrame pleural.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Figura 82-2. Radiografía PA de Tórax que muestra cardiomegalia global, opacidad homogénea en ambas regiones basales, de borde ascendente y que borra ambos ángulos del diafragma. Sugiere derrame pleural bilateral por insuficiencia cardíaca.

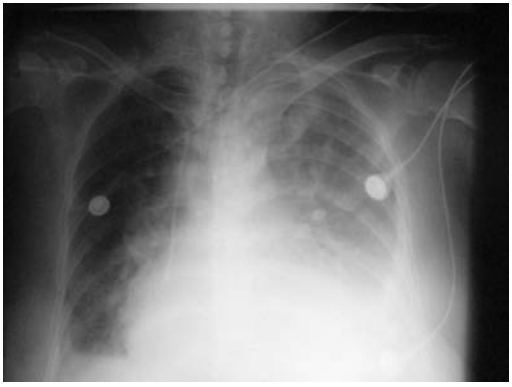


Figura 82-3.Radiografía de tórax antero posterior que muestra cardiomegalia aparente y una opacidad en velo en hemitórax izquierdo, la cual borra los ángulos costofrénico y costodiafragmático ipsilateral. Hilio y región basal derechas con bronco grama aéreo discreto. Se observa otra opacidad de menor tamaño, homogénea en región basal externa derecha que borra el ángulo costodiafragmático, de borde ascendente. Sugiere neumonía lobar izquierda y derrame paraneumónico, discreto derrame pleural derecho. La posición (AP) magnifica la silueta cardíaca.

mente para realizar diagnósticos diferenciales. Las características radiológicas son opacidad homogénea que borre los ángulos, y el perfil cardíaco, de borde ascendente bien delimitado. Podemos encontrar datos adicionales como imágenes correspondientes a atelectasias, tumores, derrames intercisurales o consolidaciones dependiendo de la etiología.

Ante datos clínicos de derrame pleural se procederá a realizar toracocentesis. Las características macroscópicas del líquido pleural nos orientarán a una posible etiología; principalmente empiema / derrame paraneumónico, hemotórax, derrame metastático o simplemente un trasudado.

Aspecto macroscópico	Causa probable
Seroso	Insuficiencias: cardíaca, renal, etc.
Serohematico	Neoplasias
	Embolia pulmonar
	Traumático
	Tuberculosis (menos frecuente)
Purulento	Empiemas
Achocolatado	Absceso hepático abierto a pleura
Lechoso	Quilotórax, pseudoquilotórax
Hemático	Traumatismo de tórax, cirugía
Turbio	Postneumónico
Amarillo claro(orina)	Lesión de uretero
Verdoso	Lesión de vía biliar
Restos alimentarios	Ruptura esofágica

Al tener el líquido pleural es necesario realizar estudios generales al líquido pleural para determinar si es un exudado o trasudado. Se solicita estudio citoquímico, citológico, cultivos, pH como estudios básicos. En cuanto a las alteraciones en el citoquímico podremos considerar lo siguiente:

- Se determina el pH tomando la muestra con jeringa bañada de heparina.
- Si el líquido obtenido es purulento no debe determinarse el pH.
- pH menor o igual a 7 se observa en artritis reumatoide.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

- pH menor de 7,2 (por acumulación de hidrogeno) sugiere derrame paraneumónico complicado o etiología neoplásica.
- La glucosa en líquido pleural es similar a la sérica; a niveles inferiores a 60 mg/dl se le asocian empiema, enfermedad reumatoidea, lupus eritematoso, tuberculosis, ruptura esofágica o neoplasias.

Para determinar si es exudado o trasudado se emplean los criterios de Light. Se recomienda enviar la muestra en un tubo con heparina (bañado) para evitar la formación de coagulo.

Se determina el hematocrito del líquido pleural si se sospecha Hemotórax. La muestra de líquido se agrega a un tubo de biometría hemática y se solicita hematocrito en líquido pleural y si éste corresponde al 50% o más del hematocrito sérico es confirmatorio de Hemotórax.

Se envía a citopatológico si se sospecha etiología neoplásica. Hasta el 60% de los líquidos enviados puede reportarse positivo, sin embargo para que el resultado sea más confiable debe enviarse aproximadamente 50 ml para centrifugar y el bloque celular tomarlo como pieza quirúrgica.

Se puede realizar PCR en líquido para tuberculosis en casos de sospecha de la misma y con un líquido seroso o turbio, incluso si es purulento.

Si se sospecha etiología tuberculosa también debe realizarse BAAR y ADA, cultivo de Lowenstein Jensen en líquido pleural. Generalmente el BAAR es negativo, y el ADA mayor de 70 U/ml a 37 ° es diagnóstica de tuberculosis pleural, valores entre 40 y 70 U/ml es muy sospechoso.

Los cultivos deben de solicitarse para bacterias y hongos.

Otros estudios orientados a ciertos problemas poco frecuentes son:

- Amilasa- sospecha de pancreatitis por ruptura esofágica: elevación por arriba del límite sérico superior en el líquido pleural se considera diagnóstico.
- Creatinina- sospecha de Urinotórax (obstrucción del flujo urinario con ascenso de orina a través del retroperitoneo hasta el espacio pleural): la Creatinina en líquido pleural mayor que la Creatinina sérica, es diagnóstica.
- Triglicéridos, colesterol, cristales de colesterol y quilomicrones- sospecha de quilotórax, para descartar pseudoquilotórax. Las causas de quilotórax son neoplasias, trauma (especialmente cirugía) y lesión del conducto torácico. Las causas infecciosas como tuberculosis, Sarcoidosis, amiloidosis son causas de pseudoquilotórax. Una forma indirecta de distinguir entre estas dos es que, si el líquido pleural se separa formando un sedimento corresponde a pseudoquilotórax, ya que el quilotórax permanece homogéneo. Esto también puede hacerse centrifugando para distinguir entre empiema y quilotórax ya que la pus se precipita. Se toman los siguientes parámetros:

ANÁLISIS	PSEUDOQUILOTORAX	QUILOTORAX
TRIGLICERIDOS	< 50 mg/dl	>110 mg/dl
COLESTEROL	>200 mg/dl	<200 mg/dl
CRISTALES DE COLESTEROL	Frecuentemente presentes	Ausentes
QUILOMICRONES	Ausentes	Presentes

En el análisis Citológico:

- Elevación de polimorfonucleares (PMN) se observa en derrame paraneumónico, embolia pulmonar, infecciones virales, tuberculosis, asbestosis pleural
- Elevación de eosinófilos (>10%) se observa en derrames paraneumónicos, tuberculosis, pleuritis por fármacos, asbestosis pleural, Sx. de Churg- Strauss, infarto pulmonar y parasitosis, aire o sangre en cavidad pleural.
- Incremento de linfocitos se observa en tuberculosis, linfoma, Sarcoidosis, enfermedad reumatoidea y quilotórax.

El estudio Citopatológico puede diagnosticar células neoplásicas en el 60% de los casos, au-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

mentando 27% más en una segunda muestra y 5% e el tercer intento.

Se considera un derrame pleural idiopático cuando no puede determinarse la causa, lo cual puede ocurrir en un 5 a 25% de casos. Estos casos donde deben seguirse ya que se han relacionado con diagnósticos hasta 18 meses después, de cáncer.

La evolución de algunos derrames es la siguiente:

Etiología paraneumónica

La etiología paraneumónica del derrame se puede presentarse en un 36 a 66% de casos. Puede presentarse después de 3 días de iniciado el cuadro de neumonía. Su incidencia aumenta si el antibiótico se inicia 48 hrs después de iniciados los síntomas. La mayoría resuelve con antibiótico; algunos requerirán toracocentesis evacuadora (si ocupa la mayor parte del hemitórax), otros menos casos requieren colocación de sonda pleural y un número menor cirugía para su resolución. El tiempo de resolución dependerá del agente etiológico desde 1 hasta 8 semanas, sin dejar secuelas pleurales. La etiología viral se presenta en 2% de los casos y resuelve generalmente en dos semanas. Los derrames de origen micótico resuelven de 1 a 8 semanas espontáneamente, pero si persisten más de 4 semanas se recomienda usar anfotericina.

Tuberculosis

La tuberculosis pleural puede ser causa del 4% de los derrames; resuelve en 2 a 4 meses, en ocasiones por sí solo si el paciente es inmunocompetente, pero generalmente es posterior al inicio del tratamiento antituberculoso el cual se debe dar siempre debido a que en el 65% de los casos pueden presentar tuberculosis pulmonar (TBP) en los próximos 5 años. Se indica prednisona de 0.5 a 1 mg/kg/día para evitar engrosamiento pleural por un mes y después iniciar dosis de reducción.

Pacientes HIV

En pacientes con HIV (Infección por virus de la inmunodeficiencia) se puede presentar derrame en 1.7 a 17% de casos (CD4+ > 200 células), siendo las principales etiologías el paraneumónico, empiema tuberculoso, tuberculosis pleural o sarcoma de Kaposi.

Insuficiencia cardiaca

En la insuficiencia cardiaca se puede presentar derrame en el 38%, puede ser bilateral o de predominio derecho, asociado a cardiomegalia; resuelve en un mes aproximadamente bajo tratamiento diurético, además del tratamiento cardíaco. Las opciones de tratamiento en caso de presentarse con frecuencia o no responder al tratamiento es realizar toracocentesis repetidas (no es muy recomendable ya que puede causarse infección del espacio pleural), colocación de sonda pleural para aplicar pleurodesis química o realizar un shunt pleuroperitoneal.

Posterior a un procedimiento quirúrgico cardiaco se puede presentar derrame en el 17 a 31% resuelve de 1 a 5 semanas post tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o prednisona. Sin tratamiento resuelve hasta 2 meses después.

Artritis reumatoide

Por artritis reumatoide se presenta derrame en 5% de pacientes, sin embargo en necroscopia se ha encontrado hasta un 40 a 70%, principalmente se observa en los hombres. Puede presentarse en cualquier momento de la evolución; en un 20% puede preceder el cuadro y en el 50% se ha presentado dentro de los primeros 5 años de diagnóstico. Generalmente son pequeños a moderados, pero resuelven de 3 a 4 meses con tratamiento a base de AINES o prednisona. En el caso del lupus eritematoso sistémico se observa en el 50 al 75% de los pacientes. Generalmente son derrames pequeños, bilaterales. Se

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

les solicita células LE que si se encuentran son diagnósticas y anticuerpos antinucleares (ANA) que se encuentran aumentados en el líquido pleural más importantemente que el suero. Este remite en dos semanas con tratamiento con corticoides.

Quilotórax

El quilotórax principalmente es secundario a trauma torácico, incluyendo la cirugía cardiotorácica y secundariamente a compresión o inmunosupresión. Éste causa perdida de líquidos, calorías y linfocitos produciendo deshidratación, desnutrición e inmunosupresión. El tratamiento es colocar sonda pleural o realizar toracocentesis repetidas para disminuir la cantidad de quilo en la cavidad torácica y mejorar la disnea que ocasiona. Puede utilizarse octreoctido (análogo de somatostatina)100 mcg subcutáneo cada 8 hrs por 13 días, o somatostatina 250 mcg por día en infusión por 12 días acompañado de nutrición parenteral y ayuno o dieta baja en ácidos grasos para disminuir la producción de quilo por inhibición circulación esplácnica y motilidad gastrointestinal, remitiendo el cuadro. Así mismo en casos de ser neoplásica la etiología debe realizarse radioterapia, principalmente en casos de linfoma. La última medida embolización del conducto torácico o cirugía, incluso pleurodesis.

Urinotórax

El Urinotórax es secundario a obstrucción del tracto urinario a nivel de ambos ureteros, en uretra o vejiga y en casos de traumatismo renal unilateral, generalmente resuelve al resolver la obstrucción: cálculos, neoplasias, generalmente son unilaterales. Ocurren por el drenaje linfático con drenaje directo al mediastino seguido de ruptura en el espacio pleural, y por medio de los poros del diafragma. Se encuentra con pH 5.0 a 7.0 glucosa $<$60 mg/dl. proteínas $<$1.6 gr/dl, DHL esta elevada inespecíficamente, elevación del CEA, creatinina en líquido pleural/creatinina sérica $>$1.

Tromboembolia pulmonar

En la tromboembolia pulmonar observamos derrame en un 10 a 50% de los casos. De menos de un tercio del hemitórax, unilaterales, no aumentan después del tercer día del evento y resuelven con el tratamiento anticoagulante en 7 días hasta el 72% de los casos.

Diálisis peritoneal o hemodiálisis

Los pacientes en diálisis peritoneal o hemodiálisis, el derrame pleural está presentan hasta un 16%, suelen ser unilaterales, de tamaño moderado, a veces son masivos, el tratamiento inicial es continuar el procedimiento dialítico: si es hemodiálisis debe ultrafiltrase al paciente y si es diálisis peritoneal alternar soluciones hipertónicas con las normotónicas, pudiendo resolver en 4 a 6 semanas. En caso de persistir se pueden realizar toracocentesis seriadas si hay disnea importante, o decidirse a colocar sonda pleural para pleurodesis y la última opción es el tratamiento quirúrgico como decorticación.

Pancreatitis aguda

En caso de pancreatitis aguda puede observarse hasta en un 20% de los casos derrame pequeño, el cual resuelve con la resolución de la inflamación pancreática, esto es aproximadamente en unas 2 semanas y muy raros casos hasta 2 meses después.

Tumores intraabdominales

La ascitis por tumores intraabdominales o por insuficiencia hepática da el mismo cuadro clínico y la presentación del derrame es por paso directo del líquido a través de los poros en el diafragma, por lo que el manejo del derrame pleural se complica en caso de tener ascitis, ya que aunque se trate el derrame, recidivará en pocos días. Es caso de insuficiencia hepática el tratamiento será con restricción hídrica, de sodio y forzamiento de

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

la uresis con diuréticos como los de Asa y los ahorradores de potasio. En caso de ser origen neoplásico abdominal se trata de igual forma que el metastásico a pleura.

DIAGNÓSTICO DERRAME PLEURAL

El diagnóstico de derrame pleural generalmente es sólo clínico y con radiografía posterior anterior de tórax, sin embargo en los casos en que se sospecha etiología neoplásica, quilotórax, derrame loculado y hemotórax en ocasiones es necesario completar el estudio con tomografía de tórax con contraste.

El ultrasonido será de mayor utilidad en los derrames pequeños donde se requiere guiar la punción para evitar lesión al parénquima pulmonar o al hígado. Otra utilidad que tiene este estudio es la cuantificación de la cantidad de líquido pleural.

Biopsia Pleural

Es otro procedimiento diagnóstico que nos será de utilidad principalmente en los casos de engrosamiento pleural para descartar mesotelioma, invasión de carcinoma bronco génico a pleura, metástasis de otro primario a pleura, tuberculosis pleural y en casos de estudio de engrosamiento pleural sin causa aparente. Debe realizarse sólo por personal capacitado mediante biopsia abierta o con aguja de Abrams o de Cope, ya que hay riesgo de causar lesión de vasos intercostales, así como de perforación del parénquima pulmonar. El tejido que se enviará a estudios histopatológico debe ser enviado en formol, y el tejido del que se pretende diagnosticar tuberculosis pleural debe guardarse en solución salina para pedir cultivo de Lowenstein-Jensen. Establece el diagnóstico en el 30 al 70% de las neoplasias y en el 60 a 95% de la tuberculosis pleural.

Toracoscopía

Es útil en caso de requerir biopsia de pleura, ya que permite seleccionar el sitio de toma de biopsia, además que es menos invasivo y con menos complicaciones que la biopsia de pleura abierta. También es de utilidad para manejo de el derrame pleural loculado.

TRATAMIENTO

Si el derrame pleural corresponde a un trasudado, la remisión del mismo será en base al tratamiento de la patología de base.

Se requiere toracocentesis evacuadora en algunos casos como el derrame tuberculoso, el derrame paraneumónico no complicado, tromboembolia pulmonar, derrame por lupus eritematoso o artritis reumatoide, etc. para mejoría de la disnea.

Las indicaciones de colocar sonda pleural son pH < 7.2, hemotórax, quilotórax, derrame paraneoplásico, derrame recidivante, derrame loculado, empiema tuberculoso, empiema, o en los trasudados persistentes sin respuesta al tratamiento de la enfermedad de base.

El procedimiento quirúrgico como decorticación y toracostomía en ventana se requieren principalmente en los casos de empiema crónico, lóculos sin respuesta al manejo con sonda y fibrinolítico.

La aplicación de fibrinolítico: estreptoquinasa 250,000 U disueltas en solución salina y aplicadas intrapleural cada 24 hrs por 3 a 10 días o uroquinasa 100,000 UI disuelto en solución salina y aplicado intrapleuralmente por la sonda, por 3 días; se reserva para los casos de hemotórax loculado, empiema loculado, derrame loculado. Está contraindicado si hay alteraciones de la coagulación o debe aplicarse en menor dosis.

La aplicación de pleurodesis generalmente se realiza en el derrame neoplásico. Cuando el pulmón ha reexpandido completamente y/o el líquido drenado por el sello de agua en las últimas 24 hrs es menor de 100ml. Se aplica intrapleuralmente a dosis de: talco 5 gr, una dosis, tetraciclina oleosa de 1 gr a 1.5 gr, bleomicina. Recientemente el uso de yodopovidona 30 a 40 ml ha dado buen resul-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

tado. El número de ocasiones que se aplica varía en base a la respuesta del paciente. Previo a la aplicación de la pleurodesis se indica xylocaína a 3mg/kg, máximo 250 mg intrapleural.

El manejo del paciente que requiere sonda pleural debe ser por el especialista.

BIBLIOGRAFÍA

1. García-Pachón E, Romero Santiago. Urinothorax: a new approach. Curr Opin Pulm Med;12:259-63.
2. Kalomenidis Ioannis. Octreotide and chylothorax. Curr Opin Pulm Med 12:264-67.
3. Davies RJO, Gleeson FV. Introduction to the methods used in the generation of the British Thoracic Society guidelines for the management of pleural diseases. Thorax 2003;58(suppl II):ii1-ii7.
4. Antunes G, Neville E, Duffy J, Ali N. On behalf of the BTS Pleural Disease Group, a subgroup of the BTS Standards of Care Committee. BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions. Thorax 2003;58(suppl II):ii29-ii38.
5. Maskell NA, Butland RJ. On behalf of the british Thoracic Society Pleural Disease Group, a subgroup of the British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS guidelines for the investigación of a unilateral pleural effusion in adults. Thorax 2003;58(SupplII):ii8-ii17.
6. Zocchi L. Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. Eur Respir J 2002;20:1545-58.
7. Alemán C, Sanchez L, Alegre J, Ruiz E, et al. Differentiating between malignant and idiopathic pleural effusions: the value of diagnostic procedures. An Inter J of Med;100(6):351-59.
8. Romero S, Candela A, Martin C, Hernández L, Trigo C, Gil J. Evaluation of different criteria for the separation of pleural transudates from exudates. CHEST 1993;104:399-404.
9. Porcel JM, Richard W L. Diagnostic Approach to Pleural Effusion in Adults. Am Fam Phys 2006;73:1211-20.
10. Alemán C, Sanchez L, Alegre J, Ruiz E, A Vazquez, T Soriano, at al. Differentiating between malignat and idiopathic pleural effusions: the value of diagnostic procedures. QJM2007;100:351-59.
11. Jerjes-Sánchez C, Ramírez Rivera A, Elizalde JJ, Delgado R, Cicero R, Ibarra-Pérez C, y cols. Intrapleural fibrinolysis nwith streptokinase as an adjuntive treatment in hemotórax and empyema. A multicenter trial. CHEST 1992;109:1514-19.
12. Chakrabarti B, Ryland I, Sheard J, Warburton Chj, Earis JE. The role of Abrams percutaneus pleural biopsia in the investigación of exudative pleural effusions. CHEST 2006;129:1549-55.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

83

URGENCIAS GASTROINTESTINALES EN ONCOLOGÍA

Efraín A. Medina Villaseñor / Ismael Quezada Adame / Juan Luis Aboites Lucero / Armando Cabrera Albarran / Elvia Neyra Ortíz

INTRODUCCIÓN

El tratamiento del paciente oncológico es multimodal, dependiendo de la etapa clínica y factores pronóstico es candidato a tratamiento quirúrgico, radioterapia o quimioterapia principalmente. Los paciente pueden presentar complicaciones asociadas a estas modalidades y no es raro que desarrollen alguna Urgencia Quirúrgica Gastrointestinal.

En el paciente con cáncer, la decisión de tratamiento quirúrgico en caso de urgencia gastrointestinal puede ser difícil, principalmente debido a modificación en la respuesta a la lesión (trauma), complicaciones asociadas al tratamiento previo y por consideraciones éticas.

El dolor abdominal es el síntoma principal, se debe investigar y evaluar el dolor en el paciente bajo tratamiento con quimioterapia /radioterapia y con tumoración abdominal.

Causas de dolor abdominal en pacientes con cáncer:

- Vincristina,
- Opiáceos
- Inmovilización
- Deshidratación
- Desequilibrio electrolítico
- Alteraciones de la Motilidad Intestinal de Origen Neuropático (Síndrome Ogilvie)
- Infiltración Hepática difusa por tumor
- Hemorragia de Metástasis Hepáticas
- Esplenomegalia
- Infartos Esplénicos
- Adenopatías retroperitoneales
- Pancreatitis por invasión tumoral o Quimioterapia
- Ascitis Maligna
- Abscesos Tuboováricos
- Hemorragia por Quiste Ovárico
- Torsión de Anexos.

Los problemas quirúrgicos gastrointestinales más frecuentes en el paciente oncológico son en orden de frecuencia Obstrucción Intestinal, Hemorragia Intraperitoneal, Perforación Intestinal e Infección. En la presencia de una urgencia verdadera, el cirujano queda con poca opción excepto la de intervenir, dado que el tratamiento conservador (no quirúrgico) tiene un pronóstico muy pobre.

Las urgencias quirúrgicas gastrointestinales se relacionan con el cáncer o la quimioterapia en el 35% casos, a complicaciones de la cirugía del cáncer 44% y por razones no relacionadas 21%,

La mortalidad intrahospitalaria en estos pacientes es del 36%

EVALUACIÓN INICIAL

Se debe evaluar cada caso en particular, revisando la historia oncológica del paciente: antecedentes médicos, intervenciones quirúrgicas, estado actual

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

del cáncer, antecedente de Quimioterapia/Radioterapia y el tratamiento médico actual, principalmente uso de esteroides.

Investigar características del dolor abdominal, síntomas asociados como vómito, distensión abdominal, constipación, obstipación, fiebre; explorar signos de irritación peritoneal y evaluación completa del abdomen incluyendo tacto vaginal y rectal (Fig. 83- 1). Se debe investigar la función Inmunológica, estado nutricional así como el pronóstico del cáncer.

Los estudios de laboratorio a solicitar son Biometría Hemática completa, Química sanguínea, Electrolitos séricos, Examen General de Orina, Pruebas de Funcionamiento Hepático. La biometría es de gran ayuda, la presencia de leucocitosis harán sospechar infección intraabdominal, recordar que la quimioterapia puede inducir neutropenia y los esteroides modifican el resultado de la biometría hemática, incluso puede no haber leucocitosis.

Las radiografías simples de abdomen de pie y decúbito, ayudan a determinar Oclusión intestinal o íleo metabólico, en caso de perforación se observará aire libre subdiafragmático.

El Ultrasonido abdominal y la Tomografía Axial computarizada son de utilidad para diagnosticas colecciones líquidas o absceso intraabdominal (Fig. 83-2).

Si las condiciones del paciente son adecuadas se solicitará otros estudios como endoscopia o arteriografía. En caso de duda diagnóstica se harán valoraciones frecuentes.[1,2]

OBSTRUCCIÓN INTESTINAL

Las neoplasias contribuyen con casi 20% de los casos de obstrucción del intestino delgado. La mayor parte de estos tumores consiste en lesiones metastásicas que obstruyen el intestino como consecuencia de implantes peritoneales que se han diseminado desde un tumor primario intraabdominal, como los cáncer de ováricos, de páncreas, cáncer gástrico o de colon. Con menos frecuencia, las células neoplásicas de sitios distantes como mama, pulmón y melanoma, producen metástasis por vía hematógena y contribuyen a los implantes peritoneales resultando en una obstrucción. Los tumores intraabdominales de gran tamaño también ocasionan obstrucción del intestino delgado a través de la compresión extrínseca de la luz intestinal. Los cánceres colónicos primarios (sobre todo los que se originan en el ciego y el colon ascendente) se manifiestan por una obstrucción del intestino delgado. Los tumores primarios del intestino delgado pueden ocasionar obstrucción, pero son excesivamente raros. Un tercio de los procedimientos quirúrgicos

Figura 83-1. Distensión abdominal por Oclusión Intestinal en Cáncer Ovario

Figura 83- 2. TAC Cáncer de Colon, Obstrucción Intestinal.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

por Obstrucción intestinal se deben a Neoplasias Malignas.

Por sitio quirúrgico, la obstrucción por cáncer puede ocurrir en Intestino delgado 59%, Colon-recto 29%, Ambos 5%, estómago y duodeno 7%. En pacientes oncológicos la enfermedad recurrente ocurre del 59-100% de los casos.

Los síntomas de obstrucción intestinal son Nausea, Vómito, Estreñimiento, Dolor abdominal, Distensión abdominal. La radiografía de abdomen muestra obstrucción completa del intestino delgado, asas de intestino delgado dilatadas en una disposición ordenada, sin datos de gas en colon, se pueden observar niveles de líquido libre (Fig. 83-3). Los estudios con bario han sido un auxiliar útil en algunos enfermos con supuesta obstrucción, permiten demostrar con precisión el nivel de la obstrucción.[3]

La tomografía computarizada es de gran utilidad cuando hay un antecedente de cáncer abdominal, en pacientes postquirúrgicos y en aquellos que no tienen antecedente de intervenciones quirúrgicas abdominales y que presentan síntomas de obstrucción intestinal.

Tratamiento Conservador

Se sugiere en casos de íleo, obstrucción intestinal parcial, ausencia de fiebre, leucocitosis, peritonitis. Se sugiere sonda nasogástrica para descompresión intestinal, hidratación endovenosa y reposición electrolítica. La resolución de los síntomas puede ser hasta del 88%, en pacientes con actividad tumoral se observa resolución 12-29%, puede haber obstrucción recurrente 32-45% casos.

Manejo Quirúrgico

La cirugía sólo está indicada en aquellos casos refractarios a la terapéutica médica o que progresan en el grado de obstrucción. El objetivo del tratamiento quirúrgico es aliviar la obstrucción; sin embargo, no siempre puede conseguirse esta meta, en cuyo caso, hay que conformarse con paliar los síntomas asociados a la obstrucción intestinal.

Pueden mejorar sus síntomas con tratamiento quirúrgico 55-96% pacientes, se observa una recurrencia de la obstrucción 9-33%, con una mortalidad quirúrgica 16% y morbilidad del 31%.

En general los tratamientos quirúrgicos incluye: Bypass, Creación de estomas, Resección Intestinal, Lisis de Adherencias.[2]

- Obstrucción gastroduodenal: es secundaria a Cáncer primario o extensión directa desde el Riñón, Páncreas o Colon. El objetivo del tratamiento quirúrgico debe ser curativo o al menos paliativo. Se sugiere resección quirúrgica o Bypass.
- Obstrucción de Intestino delgado: las causas incluye adenocarcinoma, sarcomas, tumor carcinoide, linfoma, metástasis (ovario, colon, estómago, páncreas, mama o melanoma). Tiene una localización intraluminal, extraluminal o invasión. El tratamiento es Resección Intestinal con anastomosis primaria o Bypass.
- Obstrucción de colon: El cáncer primario de colon es la causa más frecuente de una obstrucción colónica, entre 15-16% de los cánceres de colon se presentan con obstrucción. El manejo quirúrgico depende del sitio anatómico, actualmente se recomienda procedimiento en 2 fases, consiste en una resección primaria con la creación de una colostomía proximal y una bolsa de Hartmann o una fístula mucosa. En la segunda fase se retira la colostomía y se restablece la continuidad intestinal. Los procedimientos en una fase para las lesiones obstructivas del colon izquierdo no están indicados en la presencia de peritonitis fecal, abscesos pélvicos adyacentes de gran tamaño o sepsis. Para los pacientes críticos con alto riesgo, la colostomía proximal con derivación es una alternativa viable.[4]

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Figura 83-3. Radiografía simple abdomen, Oclusión intestinal

PERFORACIÓN INTESTINAL

La perforación gastrointestinal es una de las razones más frecuentes de cirugía abdominal urgente en los pacientes oncológicos.

La perforación del tracto gastrointestinal en el paciente con cáncer puede producirse en cualquier momento en el curso de la enfermedad; puede ser el signo de presentación de un carcinoma de colon, puede ocurrir durante el tratamiento con quimioterapia o radioterapia, o ser el resultado de la extensión metastásica tardía de la enfermedad. Sin embargo, la mayoría de las perforaciones que se presentan en el paciente oncológico corresponden a lesiones benignas (úlcera péptica, diverticulitis, apendicitis), el manejo quirúrgico es el convencional en cualquier paciente. La perforación del cáncer gástrico es rara (prevalencia 1 al 4% de los cánceres gástricos). La perforación debida al cáncer de colon representa una cuarta parte de las laparotomías de urgencia. La morbilidad en el paciente oncológico con perforación se encuentra elevada, pero la cirugía es la única opción terapéutica, se considera que la perforación puede poner en peligro la vida del paciente, por eso se debe informar al paciente y familiares del riesgo quirúrgico y la morbimortalidad perioperatoria.[1-3]

En caso de que el paciente no tenga las condiciones adecuadas para cirugía o no acepte el tratamiento quirúrgico se puede optar por un manejo conservador.

Los casos de perforación colorectal por cáncer, se debe a la afectación tumoral de toda la pared del colon, con necrosis posterior de un área de la pared intestinal. En ocasiones se puede presentar una neoplasia con obstrucción parcial o completa y con perforación proximal en el tracto intestinal. Los pacientes con perforación tienen peor pronóstico independientemente de la etapa clínica, además la morbilidad operatoria se encuentra alrededor del 30%.

Muchos pacientes pueden sufrir una perforación intestinal durante el tratamiento con quimioterapia, el abdomen agudo puede estar enmascarado, por consiguiente existe retraso en el diagnóstico, no se puede diagnosticar de forma temprana el shock séptico secundario. Se ha publicado un tasa de mortalidad quirúrgica del 80% en la laparotomía de urgencia para el tratamiento de una perforación en pacientes con metástasis que están recibiendo quimioterapia, lo anterior se debe a la elevada toxicidad sobre la médula ósea producida por la quimioterapia, el déficit de proteínas y la inmunodeficiencia.

En pacientes con neoplasias hematológicas, o cáncer de ovario, se puede presentar perforación intestinal, en el caso de los linfomas se debe a la afectación tumoral o al tratamiento con quimioterapia.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

La radioterapia puede lesionar al tracto gastrointestinal, la extensión de la lesión depende de la dosis total administrada. La lesión intestinal producida por la radiación puede provocar daño de todo el espesor del intestino y, como consecuencia una perforación. La perforación ocurre por lo general cuando la radioterapia está por terminar o ha finalizado.

La perforación gastrointestinal clásicamente se presenta con síntomas de peritonitis generalizada: dolor abdominal constante y severo, sensibilidad y defensa difusa, íleo, distensión abdominal, fiebre, alteraciones hemodinámicas, leucocitosis, algunos síntomas pueden estar enmascarados por el uso de quimioterapia y esteroides. La radiografía simple de abdomen puede evidenciar aire libre subdiafragmático, (Fig. 83-4) los estudios contrastados delimitan el lugar de la perforación.[5]

Manejo Quirúrgico

Una vez realizado el diagnóstico de perforación intestinal se debe proceder a laparotomía exploradora, la recomendación es resección del área perforada-siempre y cuando sea posible-se debe realizar un procedimiento conservador que permita el restablecimiento de la continuidad intestinal, considerar estado nutricional del paciente, estado inmunológico y riesgo de shock. Se debe evaluar el uso de estomas, para posteriormente revertir el tránsito intestinal, lo anterior es preferible a una dehiscencia de anastomosis o fístula intestinal que son complicaciones letales en estos pacientes. En el mismo acto quirúrgico se debe evaluar la colocación de sondas de alimentación (gastrostomía, yeyunostomia) ya que estos dispositivos eliminan la necesidad de colocar sonda nasogástrica al paciente durante el posoperatorio.

El tratamiento quirúrgico de la perforación intestinal en los pacientes con cáncer depende de que la causa sea benigna o maligna, la localización de la lesión en el tracto gastrointestinal, el grado de peritonitis asociada y la condición y pronóstico del paciente. El objetivo quirúrgico es llevar a cabo el procedimiento más simple que salve la vida al paciente, controle la sepsis, establezca la continuidad gastrointestinal y permita un tratamiento inmediato de la causa tumoral subyacente.

Las úlceras gástricas que parecen crónicas deberán ser biopsiadas y si la sección congelada muestra malignidad, resecadas.[6] En situaciones críticas, el cierre simple de un linfoma perforado ha sido realizado con éxito, aunque generalmente no se recomienda. Las perforaciones del intestino delgado son mejor tratadas por resección y anastomosis primaria, reservando los estomas exteriorizados para los casos de peritonitis severa. La perforación del intestino grueso es generalmente tratado con resección, colostomía y procedimiento de Hartmann o fístula mucosa. La anastomosis primaria ha sido recomendada después de la resección o la perforación del colon derecho en casos seleccionados.

La resección con un intento curativo es preferible, aunque la derivación paliativa ha sido descrita para las lesiones no resecables. Las fístulas enterovaginales o enterovesicales pueden ser más tratables con una derivación intestinal proximal para controlar la sepsis y conseguir la paliación.[1,2]

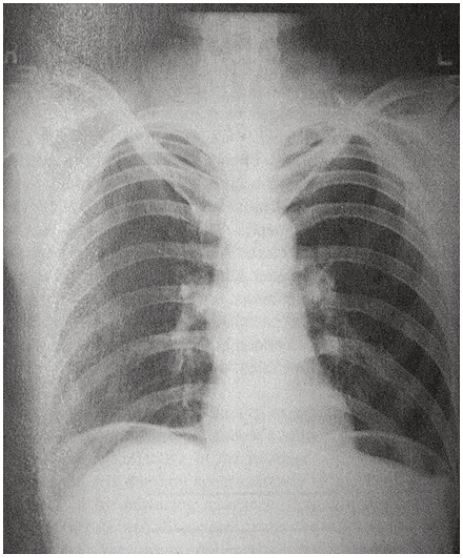


Figura 83-4. Aire libre subdiafragmático en perforación intestinal por cáncer.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

HEMORRAGIA

La hemorragia postoperatoria es una las causas más frecuentes en pacientes oncológicos que son sometidos a cirugía de urgencia por hemorragia intraabdominal, sin embargo en términos generales se considera que los tumores intraabdominales malignos casi nunca producen hemorragia intraabdominal, incluso en pacientes con cáncer conocido. Las causas más frecuentes de hemorragia son causas benignas en el paciente oncológico, destacan gastritis, úlcera péptica, varices esofágicas, con una incidencia de 54-75% de los pacientes con cáncer. Una causa infrecuente de hemorragia es el síndrome de Mallory-Weiss en la unión esofagogástrica inducido por las náuseas y vómitos de la quimioterapia. Los linfomas gastrointestinales y los tumores metastásicos son las lesiones que más frecuentemente inician una hemorragia masiva gastrointestinal. Pero como raramente los tumores provocan hemorragia espontánea, los pacientes con cáncer deberían recibir la misma valoración sistematizada en cuanto al diagnóstico y tratamiento que los pacientes sin cáncer (Tabla 83-1).

Se debe iniciar la estabilización hemodinámica con hemoderivados y cristaloides, también se ha de iniciar la evaluación diagnóstica para determinar el lugar y etiología de la hemorragia.

La hemorragia proximal al ligamento de Treitz se caracteriza clínicamente por hematemesis o presencia de sangre en el aspirado del lavado nasogástrico, en estos casos se debe realizar una endoscopia gastrointestinal de urgencia. (Fig. 83-5)

La presencia de sangre roja brillante en el recto debe llevar a la exploración del colon y recto. La proctoscopia o la sigmoidoscopia son procedimientos diagnósticos iniciales. El estudio con hematíes marcados con 99Tc puede localizar el lugar de la hemorragia en el 83% de los pacientes y permite la obtención de imágenes, de igual forma la angiografía localiza el lugar de la hemorragia en el colon o intestino delgado.

Las causas malignas de hemorragia gastrointestinal son generalmente tratadas quirúrgicamente.

El cáncer gástrico es una causa infrecuente de hemorragia digestiva alta (2%) y la hemorragia es la presentación inicial en menos del 10% cánceres gástricos. La resección quirúrgica precoz de estas lesiones está recomendada, aunque se asocia con una mortalidad alta.

La hemorragia del intestino delgado es el origen presumible del sangrado cuando las endoscopias del tracto gastrointestinal superior e inferior son negativas y cuando la hemorragia a través de la válvula ileocecal está presente. Los tumores primarios del intestino delgado (adenocarcinoma, sarcoma, carcinoide, linfoma) o las lesiones metastásicas (melanoma, pulmón testículo) pueden presentarse con hemorragia. En estos tumores la endoscopia es el tratamiento de primera línea, y se reserva la resección quirúrgica en casos más seleccionados.

El sangrado importante por el cáncer de colon no es común, menos del 3% de los pacientes requieren ingreso urgente por hemorragia. Únicamente el 7% de los casos de hemorragia digestiva masiva se deben a adenocarcinoma. Los linfomas son una causa infrecuente de sangrado intestinal. La hemorragia leve por neoplasia maligna de colon, por lo general puede tratarse endoscópicamente con electrocauterización o administración tópica de agentes hemostáticos si la lesión está localizada en el recto. Algunos pacientes pueden necesitar una resección quirúrgica urgente de la lesión maligna por un sangrado continuo, pero este procedimiento puede retrasarse para permitir la localización del sangrado y hasta que el intestino se haya limpiado para permitir una anastomosis primaria. Cuando la hemorragia es masiva y su localización no puede determinarse, se debe realizar una exploración inmediata endoscópica intraoperatoria. La exploración, endoscopia o ambas permiten localizar el sangrado para dirigir la resección quirúrgica; sin embargo se puede requerir una colectomía abdominal total si la hemorragia no se localiza con precisión.

Cuando se realiza cirugía de urgente por la hemorragia de origen colónico, la resección y anastomosis primaria están recomendadas. Para las

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Tabla 1. Causas inusuales de Hemorragia gastrointestinal en pacientes oncológicos

Causa	Ejemplo
1.Tumores Hepatobiliares (*hemobilia*)	• Ruptura espontánea Carcinoma hepatocelular • Metástasis hepáticas
2. Fistula aortoduodenal	• Tumor metastásico
3. Hemorragia intraabdominal extraluminal.	• Leiomioblastoma • Feocromocitoma • Tumores Renales • Leiomiosarcoma retroperitoneal
4. Neoplasias Pélvicas	• Vejiga Urinaria • Útero • Ovario • Próstata
5. Yatrógenas	• Lesión hepática o esplénica por toracocentesis • Biopsia percutánea con aguja.

lesiones colónicas bajas no resecables, el tratamiento paliativo endoscópico con láser puede ser efectivo en controlar la hemorragia.[1,2]

En la tabla1 se muestran otras causas poco frecuentes de hemorragia gastrointestinal en pacientes oncológicos.

El tratamiento de la hemorragia intraabdominal depende de la causa. En un buen candidato quirúrgico la resección de un tumor sangrante es el abordaje preferido.[6] El control quirúrgico de la hemorragia que no es susceptible de resección obliga a alternativas como la ligadura directa con sutura, ligadura del flujo arterial, aplicación de agentes hemostáticos tópicos como el Gelfoam, o la administración de pegamento de fibrina. La embolización angiográfica puede ser utilizada para estabilizar al paciente en preparación para la cirugía o como un tratamiento definitivo. Los pacientes con enfermedad metastásica diseminada cuya condición es pobre, son probablemente mejor atendidos con técnicas no quirúrgicas.

Figura 83-5. Hemorragia por Neoplasia Gástrica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schwartzentruber DJ. Surgical Emergencies. En: Devita Jr, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer principles and practices of the Oncology. 5th. ed. Philadelphia: JB Lippincott; 2000,p 2500-512
2. Wayne JD, Bold RJ. Oncological Emergencies. En: Feig BW, Berger DH, Fuhrman GM. M.D. Anderson Surgical Oncology Handbook.3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2005, p503-509.
3. Townsend CM, Beauchamp D, Evers BM, Mattox KL. Sabiston textbook of surgery: the basis of modern surgical practice. 16 th ed. Philadelphia: W.B. Saunders;2001.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

4. Tang E, Davis D, Silbennan H. Bowel obstruction in cancer patients. Arch Surg 1995; 130: 832-836.
5. Chen Hs, sheen-Chen SM. Obstruction and perforation in colorectal adenocarcinoma: an analysis of prognosis and current trends. Surgery 2000; 127: 370-376.
6. Medina-Villaseñor EA, Quezada-Adame I, Rosario-Cruz M, et al. Abdomen agudo por Cáncer Gástrico Perforado. Cir Gen 2007; 29 (S1): S166
7. Medina-Villaseñor EA, Quezada-Adame I, Rosario-Cruz M, et al. Hemoperitoneo por ruptura espontánea de bazo en linfoma no Hodking. Gaceta Mexicana de Oncología 2007; 6: 176.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

84 URGENCIAS UROLÓGICAS

Rubén Paredes Cano / Octavio Villanueva Curiel

INTRODUCCIÓN

En el manejo de tumores maligno y durante el curso del tratamiento, es común que se encuentre comprometido el sistema genitourinario. Compresión extrínseca o invasión directa del tracto urinario por tumores localmente avanzados, o como secuela postratamiento por cirugía, radiación, quimioterapia

INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO

La sepsis neutropenica ocurre en 1.1 a un 14% de los pacientes en cada ciclo de quimioterapia, principalmente en los tratamientos que suprimen a la medula ósea, por ejemplo en los Linfomas el esquema CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisona con metrotrexate u otros agentes. Las infecciones del tracto urinario también es causado por catéteres uretrales (sondas foley) en pacientes inmunocomprometidos.

Los signos y síntomas de infección del tracto urinario incluyen fiebre, dolor pélvico, en los flancos, alteraciones en la función renal, retención urinaria, dolor rectal.

El tratamiento incluye antibióticos de amplio espectro, mientras se espera el resultado del urocultivo, el tratamiento empírico mejora la sobrevida de este tipo de pacientes, en caso de absceso renal secundario a infección la realización de nefrostomias percutaneas favorece el drenaje de abscesos.

ABSCESO PERIURETRAL

Es una infección principalmente de la uretra masculina paciente que presentan con sepsis o absceso perineal, esto es causado pro la caterización las vías urinarias, la infección puede estar confinada localmente o hasta alcanzar complicaciones severas como fascitis necrotizante del pene escroto y perineo, el diagnostico diferencial incluye la gangrena de Fournier, absceso perirrectal, edema, cáncer de pene. El examen físico identifica el compromiso uretral, extensión del absceso y en casos avanzados crepitación de la piel secundaria a infección por anaerobios. El urocultivo es importante generalmente se aíslan bacterias Gram Negativas y bacterias anaerobias. La urografía retrogada evidencia la extravasación del medio de contraste en los tejidos periuretrales.

CISTITIS

Es definida sintomáticamente como una irritación de la vejiga que se caracteriza por dolor suprapubico, polaquiuria, disuria y urgencia urinaria. Severas manifestaciones incluye incontinencia urinaria y hematuria. La etiología puede estar relacionada a

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

la utilización de agentes químicos tóxicos, trombocitopenia con sangrado subsecuente o mielosupresión con infección asociada (Fig. 84-1).

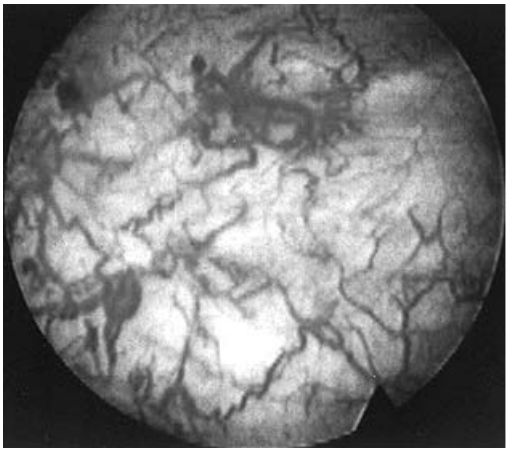


Figura 84-1. Cistoscopia donde se observa aumento de la vascularidad y zonas de hemorragia en la mucosa vesical, secundaria a la utilización de ciclofosfamida

La cistitis hemorrágica puede mejorar con la suspensión del medicamento utilizado, o con la hidratación que ayuda a diluir a los metabolitos tóxicos causantes de la hemorragia. En ocasiones se utiliza el MESNA (sulfato de sodio 2 mercaptoetano) diseñado para destoxificar a los metabolitos con toxicidad uretral. El mesna puede ser administrado por vía intravenosa y es rapidamente excretado por vía urinaria.

CISTITIS QUÍMICA

El tratamiento intravesical de los tumores superficiales de la vejiga con agentes quimioterapeuticos o biológicos puede causar cistitis química y respuesta inflamatoria con marcados síntomas. Varios agentes son utilizados con diferentes grados de hematuria, en el cáncer de vejiga la utilización de la BCG (bacilo de calmette-guerin) intravesical desarrolla irritación de la vejiga. Analgésicos urinarios y antiespasmódicos son útiles en estos casos.

HEMATURIA

Puede ser secundaria al tratamiento utilizado, quimioterapia, radiación, y su causa puede corresponder a alguna etiología benigna o maligna, esta puede ser tan grave que requiera transfusión sanguínea y estabilización hemodinámica.

En la etiología considerar las lesiones significativas: cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer renal, linfoma, carcinoma metastático, y en algunas ocasiones corresponder a procesos infecciosos, cistitis bacteriana litiasis renal, reflujo vesiocuretral, divertículos vesicales, hiperplasia prostática, prostatitis.

El tratamiento dependerá de la magnitud del sangrado. Cuando esta es microscopica se pueden realizar los estudios necesarios para llegar al diagnostico. Cuando la hemorragia es severa requerirá hospitalización, hemotransfusión sondeo vesical de preferencia con sonda foley de tres vías, para irrigación continua y evitar la formación de coágulos que ocasionan obstrucción de la sonda, es importante realizar lavado vesical. No deben utilizarse soluciones frías ya que estas pueden ocasionar espasmo vesical importante, con dolor y/o contractura de esfínteres.

La cistitis postradioterapia puede presentarse varios años después puede tratarse inicialmente con irrigación y aplicación de sustancias esclerosantes como dimetilsulfóxico o formalina al 10% que puede controlar hasta en 90% los casos pero en ocasiones puede ser de tal magnitud en los casos graves, requerir cistectomia con derivación urinaria..

RETENCIÓN AGUDA DE ORINA

Es la imposibilidad de lograr la micción de manera voluntaria y fisiológica cuando la vejiga se encuentra llena en su totalidad. Las causas mas frecuentes son vejiga neurogena o falta de contractilidad del músculo detrusor, obstrucción del cuello vesical, por adenoma prostático, estenosis de la uretra, absceso prostático o prostatitis aguda, obstrucción por coágulos, obstrucción por

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

medicamentos (estimulantes adrenergicos) y obstrucción postoperatoria (Fig. 84-2).

La obstrucción uretral maligna ocurre en el 4.4% de los pacientes con cáncer en estadios avanzados, aunque generalmente dependen de un tumor primario, la obstrucción del tracto urinario por un tumor maligno tiene un pronostico pobre, menos del 60% de los pacientes llegan a los 5 meses de sobrevida. Los tumores malignos mas comúnmente asociados son cáncer de próstata, vejiga, cáncer ginecológico (cáncer cervicouterino), colon y tumores linfoides

Figura 84-2. Hidronefrosis secundaria a obstrucción crónica de la vía urinaria por cáncer de próstata.

Para realizar la primera parte del tratamiento se debe tener la certeza de que la uretra se encuentra permeable y no existe infección uretral o prostática, si la hubiera se inicia la administración de antibióticos, si la hubiera se administra vía intravenosa para prevenir bacteriemia. Se puede colocar sonda uretral previa lubricación con jalea antiséptica, cuanto esto es imposible, la punción suprapubica con catéter calibre 16 F, guiado por ultrasonido resuelve el problema.

En pacientes con antecedentes de cirugías previas esta contraindicada la punción a fin de evitar lesiones intestinales, en casos donde se sospeche la presencia de absceso pélvico, prostático o prostatitis bacteriana es preferible la aplicación de sonda suprapubica.

PRIAPISMO

Es la erección continua, sostenida y dolorosa del pene, no asociado a estimulación sexual. Dos tipos de priapismo han sido descritos, isquemico (bajo flujo) y no isquemico (alto flujo) con diferente pronostico y tratamiento. El priapismo isquemico es secundario a la disminución del flujo venoso del pene y estasis sanguínea resultando en acidosis sanguínea intracavernosa y bajo flujo de oxigeno y puede ocasionar disfunción irreversible si no es tratado de forma urgente dentro de las primeras 24 a 48 hrs, puede ser ocasionado, por medicamentos o infiltración tumoral. El priapismo no isquemico es menos doloroso, puede aumentar el dolor por estimulación sexual y puede ser manejado electivamente.

PARAFIMOSIS

Es la retracción por abajo del surco balanoprepucial, acompañado de edema importante, dolor ulceración y en ocasiones sangrado con la imposibilidad de reubicar el prepucio en su sitio anatómico.

Puede presentarse en sujetos con fimosis y en pacientes posoperados a quienes se les haya colocado una sonda foley con el prepucio retraído, lo que produce edema y después todo el cuadro clínico, es importante regresar el prepucio a su sitio, ya que la circulación y el retorno linfático se afecta en las primeras horas. Se debe realizar la reducción manual cuidadosa, o en casos severos liberación quirúrgica del anillo fimótico mediante prepuciotomia anterior y circuncisión posterior.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

BIBLIOGRAFÍA

1. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, et al. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. J Intern Med 1998;244:379.
2. Campbells Urology 8 ed. Philadelfia, WB saunders company 2000:40
3. Leibovici L, Drucker M, Konigsberger H, et al. Septic shock in bacteremic patients: risk factors, features and prognosis. Scand J Infect Dis 1997;29:71.
4. Leibovici L, Greenshtain S, Cohen O, Wysenbeek AJ. Toward improved empiric management of moderate to severe urinary tract infections. Arch Intern Med 1992;152:2481.
5. Walther MM, Mann BB, Finnerty DP. Periurethral abscess. J Urol 1987;138:1167. P
6. Baker WJ, Wilkey JL, Barson LJ. An evaluation of the management of peri-urethral phlegmon in 272 consecutive cases at the Cook County Hospital. J Urol 1949;61:943.
7. Pranikoff K, Constantino G. The use of amitriptyline in patients with urinary frequency and pain. Urology 1998;51:179.
8. Talar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM, et al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener's granulomatosis. Ann Intern Med 1996;124:477.
9. Schoenike SE, Dana WJ. Ifosfamide and mesna. Clin Pharm 1990;9:179.
10. Johnson WW, Meadows DC. Urinary-bladder fibrosis and telangiectasia associated with long-term cyclophosphamide therapy. N Engl J Med 1971; 284:290.
11. Brugieres L, Hartmann O, Travagli JP, et al. Hemorrhagic cystitis following high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation in children with malignancies: incidence, clinical course, and outcome. J Clin Oncol 1989;7:194.
12. Forni AM, Koss LG, Geller W. Cytological study of the effect of cyclophosphamide on the epithelium of the urinary bladder in man. Cancer 1964;17:1348.
13. Liedberg CF, Rausing A, Langeland P. Cyclophosphamide hemorrhagic cystitis. Sc
and J Urol Nephrol 1970;4:183.
14. Kimura M, Tomita Y, Morishita H, Takahashi K. Presence of mucosal change in the urinary bladder in nonhematuric patients with long-term exposure and/or accumulating high-dose cyclophosphamide. Possible significance of follow-up cystoscopy on preventing development of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. Urol Int 1998;61:8.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

85 URGENCIAS NEUROLÓGICAS

Fabiola Flores Vázquez

Las urgencias neurológicas en oncología abarcan principalmente la compresión medular, la infiltración tumoral meníngea y las metástasis cerebrales. La necesidad del tratamiento inmediato es determinado por la severidad de las manifestaciones clínicas que presente el paciente y la progresión de las mismas. En la mayor parte de los casos, es preferible iniciar el tratamiento en los primeros datos de afectación neurológica. Actualmente, la radioterapia constituye una de las principales armas en el manejo de estas entidades. A continuación describiremos el manejo de cada una de ellas.

COMPRESIÓN MEDULAR

Aproximadamente el 95% de la compresión medular es secundaria a tumores extramedulares. Las metástasis intramedulares o los tumores primarios de la médula espinal (gliomas, cordomas, ependimomas) son raros. Los tumores que provienen del hueso o que presentan metástasis a hueso pueden provocar compresión medular, más frecuentemente secundario al involucro de la columna vertebral y ocasionalmente por invasión del espacio epidural.

Los tumores que más frecuentemente pueden provocar compresión medular son los tumores de pulmón, mama, primario desconocido, linfoma, mieloma, sarcoma, próstata, y riñón.

Datos clínicos

En el 90% de los casos, uno de los primeros síntomas que se presentan es el dolor, el cual tiene un inicio radicular y posteriormente a semanas o meses pueden presentarse datos neurológicos como debilidad, alteraciones de la sensibilidad y datos de alteraciones autonómicas como las alteraciones de los esfínteres. La debilidad generalmente precede la pérdida sensorial, con pérdida de control de esfínteres, paraplejía y parálisis.

Diagnóstico

La historia clínica y una exploración física adecuada son esenciales. El antecedente de cáncer y dolor de espalda son algunos de los datos mas importantes. Las radiografías de columna pueden mostrar anormalidades óseas en relación con el nivel de compresión en dos tercios de los pacientes. La tomografía computada resulta ser el método diagnóstico de elección. En el estudio de resonancia magnética se pueden observan tumores extramedulares con una sensibilidad y una especificidad del 90 y 92% respectivamente.

Tratamiento

Debe ser multimodal y se debe iniciar lo más pronto posible para obtener los mejores resulta-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

dos. Una vez realizado el diagnóstico, es necesario iniciar manejo con corticoesteroides (dexametasona).

La intervención quirúrgica involucra la remoción del cuerpo vertebral afectado, con estabilización inmediata de la columna vertebral o una laminectomía descompresiva cuando existe una compresión posterior.

La intervención quirúrgica debe ser considerada cuando

a) no se ha establecido el diagnóstico definitivo de cáncer

b) la progresión ocurre durante el tratamiento de radioterapia

c)existe una recaída en un sitio previamente irradiado o cuando la tolerancia del órgano ha llegado al máximo de dosis de radioterapia.

Es necesario que todos los pacientes operados reciban radioterapia post operatoria.

El tratamiento con radioterapia puede ser utilizado como modalidad única o posterior a la cirugía descompresiva. Diversos estudios han demostrado que los resultados de la radioterapia sola son similares o superiores a la cirugía. El fraccionamiento utilizado dependerá del tipo de neoplasia, del tiempo de inicio de los síntomas y el estado del paciente. La dosis máxima que puede recibir la médula espinal es de 45 Gy.

INFILTRACIÓN TUMORAL MENÍNGEA

La infiltración de las meninges por tumor, provoca obstrucción del fluido del líquido cefalorraquídeo o invasión subsecuente de médula espinal, cerebro o nervios. Lo anterior puede provocar aumento de la presión intracraneana, compresión medular, hidrocefalea, crisis convulsivas, hemiparesia o déficit neurológico multifocal. La infiltración meníngea ocurre más frecuentemente en leucemia linfocítica aguda, linfomas y mieloma así como adenocarcinoma de mama y pulmón.

Diagnóstico

El diagnóstico es sugerido por hallazgos de diseminación, incluyendo déficit neurológico craneal en el examen neurológico. Es necesario analizar

Figura 85-1. TAC Cráneo. Lesión hiperdensa, bordes irregulares. Metástasis cerebral de Cáncer Renal.

Figura 85-2. TAC Cráneo. Edema periférico comprende sustancia blanca de la región frontal.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

el líquido cefalorraquídeo en donde se puede encontrar un incremento de la presión, un aumento en las proteínas y una disminución de la glucosa. En este tipo de pacientes es necesaria una resonancia magnética para descartar depósitos tumorales que puedan ocasionar compresión medular.

Tratamiento

El tratamiento debe estar dirigido a todo el neuroeje. La radioterapia se administrará a zonas donde exista acumulo tumoral o al nivel en donde exista compresión extradural. También es necesario el manejo con quimioterapia intratecal. En estos casos es necesario irradiar el cerebro completo ya que la quimioterapia no tiene una adecuada distribución en el mismo. Es importante no administrar radioterapia al mismo tiempo que quimioterapia intratecal para evitar el riesgo de leucoencefalopatía necrotizante.

METÁSTASIS CEREBRALES

Las metástasis cerebrales ocurren de manera frecuente en pacientes con cáncer. La frecuencia estimada depende del sitio del tumor primario así como de la histología así como el método de diagnóstico; de esta manera el carcinoma de pulmón es el sitio primario más frecuente con metástasis cerebrales 50%, seguido de mama (15%) y tumores colorrectales (6%); mientras que algunos otros sitios como el riñón y melanoma contribuyen al 5% de los casos.

Las manifestaciones clínicas dependerán de la localización, número y tamaño de las lesiones. Los síntomas y signos de alteraciones neurológicas, se observan en el 90% de los pacientes. El dato mas frecuente es cefalea, la cual se presenta por las mañanas y disminuye paulatinamente; el papiledema se puede observar en el 25% de los casos.

Diagnóstico

La TC y la RM son altamente sensibles para el diagnóstico de las metástasis cerebrales, sin embargo la resonancia magnética es el método de elección ya que permite detectar lesiones inferiores a un cm (Fig. 85-1, 85-2). Estos estudios también nos permiten diferenciar algunas otras patologías intracraneales tales como hemorragia, trombosis, quistes y abscesos.

La punción lumbar no se debe realizar a menos que exista la sospecha de un tumor meníngeo y no exista un incremento de presión intracraneana.

Tratamiento

Todos los pacientes deben iniciar tratamiento con dexametasona antes de tomar radioterapia. La dosis recomendada es de 16 mg/día. Si el paciente presenta un deterioro rápido de sus condiciones clínicas, se puede utilizar manitol o glicerol con la finalidad de reducir rápidamente la presión intracraneana. Se recomienda el uso de medicamentos anticolvulsivantes en caso de que el paciente presente crisis convulsivas.

Los pacientes con metástasis solitarias, con buen estado general y con una lesión quirúrgicamente accesible, se prefieren la resección quirúrgica seguida de radioterapia a cráneo. En los casos de metástasis múltiples, se prefiere el tratamiento con radioterapia dirigido a cráneo total.

Resultados

La mejoría de los síntomas ocurre en el 70 a 90% de los pacientes tratados con radioterapia a cráneo total. Sin embargo del 25 al 50% de los pacientes con metástasis cerebrales morirán debido a recaídas a nivel del cerebro. El uso de esteroides incrementa la sobrevida media aproximadamente dos meses. Los pacientes con una sola metástasis sometidos a resección quirúrgica y radioterapia post operatoria presentan una sobrevida del 25% a un año. La sobrevida media para pacientes tratados solo con radioterapia es de aproximadamente 4 a 6 meses.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

BIBLIOGRAFÍA

1. Bilsky MH, Lis E, Raizer J, et al. The diagnosis and treatment of metastatic spinal tumor. Oncologist 1999;4:459-469.
2. Hazuka MB, Burleson WD, Stround DN, et al. Multiple brain metastases are associated with poor survival in patients treated with surgery and radiotherapy. J Clin Oncol 2007;11:369-373.
3. Healey JH, Brown HK, Complications of bone metastases. Cancer 2000;88:2940-2951.
4. Mintz AH, Kestle J, Rathbone Mp, et al. A randomized trial toasses the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. Cancer 2006;78:1470-1476.
5. Rades D, Fehlauer F, Hartmann A et al. Reducing the overall treatment time for radiotherapy of metastatic spinal cord compression: 3- year results of prospective observacional multi-center study. J Neurooncol 2004;70:77-82.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

86

PRINCIPIOS DEL MANEJO DEL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

Victoria E. Ferrer Argote

I. ESTUDIO INICIAL DEL PACIENTE

Introducción

Los padecimientos oncohematológicos son diversos y reflejan tanto la variedad de células del tejido hematopoyético, del cual derivan, como su ubicación que puede abarcar prácticamente cualquier órgano de la economía. Además, su presentación puede ser aguda, como en el caso de las leucemias agudas o algunos linfomas agresivos, o crónica como en las gammapatías monoclonales, las leucemias crónicas, etc., abriéndose entre ambos extremos un amplio margen de tiempo que va desde días hasta años de evolución de una enfermedad particular antes de que el paciente acuda al médico. Además, por el tipo de padecimientos que involucran, que suelen invadir la médula ósea y desplazar al tejido hematopoyético normal, se acompañan frecuentemente de anemia, neutropenia y/o trombocitopenia que no son exclusivos de las hemopatías malignas y que ameritan un diagnóstico diferencial con otras patologías que pueden ser carenciales, autoinmunes, neoplásicas no hematológicas, etc. Lo mismo sucede con la infiltración a los órganos tanto linfoides como no linfoides que suele provocar crecimiento ganglionar, hepático, esplénico, etc. que puede también deberse a enfermedades infecciosas, inflamatorias o incluso a problemas mecánicos como sucede con la esplenomegalia secundaria a hipertensión portal que puede observarse en la cirrosis hepática. Finalmente tenemos la presencia de síntomas generales como la fiebre, la pérdida de peso, la diaforesis nocturna, etc., que pese a ser muy inespecíficos pueden orientar hacia la búsqueda de un linfoma y de confirmarse éste, tienen incluso valor pronóstico. La importancia del establecimiento del diagnóstico correcto en forma temprana y su impacto en el tratamiento y pronóstico de una hemopatía maligna hacen imperativo el estudio sistemático de estos pacientes incluyendo el diagnóstico diferencial con otros padecimientos cuya confusión podría acarrear efectos catastróficos para el paciente. Baste recordar el evento no excepcional de ver en la consulta de hematología pacientes con diagnóstico de leucemia aguda que en realidad cursan con mononucleosis infecciosa o los enfermos con sospecha de linfoma que tienen una tuberculosis ganglionar. El caso contrario puede ser igualmente dramático: un niño con leucemia aguda y adenomegalias pequeñas que se subestiman y se le trata únicamente con hierro para combatir la anemia o el paciente con fiebre por un linfoma de difícil detección al que se pretende curar con antibióticos perdiendo, en ambos casos, un tiempo precioso. Para evitar estos errores se aconseja estudiar a estos enfermos en ser-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

vicios especializados siguiendo protocolos estrictos que permitan establecer un diagnóstico temprano con un alto índice de certeza para ofrecerles el mejor tratamiento y con ello el mejor pronóstico posible.

La historia clínica

Una buena historia clínica es un instrumento invaluable en el estudio del paciente oncohematológico. Nos va a describir al paciente y su entorno desde su nacimiento, o incluso antes, a través de los antecedentes familiares, hasta el momento en que lo estamos entrevistando por primera vez. Un buen interrogatorio que nos devele los antecedentes importantes para el padecimiento actual, los detalles de la presentación y evolución del mismo, una exploración física sistemática y cuidadosa nos proveen de información que nos puede orientar hacia el diagnóstico con mucha más certeza y ahorro de tiempo y recursos que una historia clínica apresurada y de trámite. Por ejemplo, el paciente de 40 años de edad que consulta por plenitud posprandial y tal vez algunos síntomas generales como cansancio fácil y pérdida de peso y que a la palpación abdominal presenta esplenomegalia podría muy bien tener una leucemia granulocítica crónica pese a no tener datos eminentemente hematológicos como podrían ser la anemia o datos de hemorragia. Sin una exploración cuidadosa tal vez se le habrían tratado sus molestias digestivas sin sospechar siquiera su padecimiento. Y las adenomegalias de las que se queja un joven que consulta ¿qué tiempo de evolución tienen? ¿están localizadas o son diseminadas? ¿son dolorosas o indoloras? ¿drenan algún material? ¿qué consistencia tienen? ¿son desplazables o están adheridas a los planos profundos? ¿se acompañan de síndrome anémico, sangrado mucucutáneo, erupción cutánea, hepato o esplenomegalia? ¿Tiene el paciente antecedentes de contacto con alguien con tuberculosis? ¿o con alguien con un padecimiento viral? La respuesta a todas estas y muchas más preguntas está en la historia clínica y es vital para orientar el diagnóstico hacia una enfermedad infecciosa, de etiología eventualmente viral o tuberculosa, o una hemopatía maligna como un linfoma o una leucemia aguda.

Datos clínicos frecuentes en los padecimientos oncohematológicos

Entre los datos clínicos frecuentes de las hemopatías malignas se encuentran el síndrome anémico, los sangrados muco-cutáneos, la fiebre, las adenomegalias, la hepatomegalia y la esplenomegalia y aunque cualquiera de ellos puede ser la primera y única manifestación del padecimiento, ninguno es específico y su presencia debe tomarse dentro del contexto general de la historia del paciente y requiere de estudios complementarios de laboratorio y gabinete. Las adenomegalias, localizadas o diseminadas, son un componente frecuente de las hemopatías malignas, sobre todo de estirpe linfoide (leucemias tanto agudas como crónica y linfomas) y requieren de un diagnóstico diferencial adecuado con otras enfermedades de tipo infeccioso, parasitario, micótico, autoinmunes, neoplásicas no hematológicas, o la ingestión de algunos medicamentos como la fenitoína, el sulfametoxazol-trimetoprim, etc. Se consideran sospechosos los ganglios de más de un centímetro de diámetro, de más de dos semanas de duración, sin una causa aparente. Cuando están infiltrados por células leucémicas o linfomatosas son indoloros, de consistencia, firme, ahulada y se encuentran frecuentemente adheridos a los planos profundos, mientras que los infecciosos suelen ser móviles, desplazables, dolorosos y frecuentemente se acompañan de datos orientadores de la infección que los origina como la salida de material caseoso en la tuberculosis ganglionar o la presencia de lesiones infectadas cercanas a los ganglios afectados o el exantema que acompaña a algunas enfermedades virales como la rubéola o la mononucleosis infecciosa. La hepatomegalia, frecuente en las leucemias tanto agudas como crónicas, en los síndromes

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

mieloproliferativos crónicos y en los linfomas en estadios avanzados, se presta también a diagnóstico diferencial con hepatitis infecciosas o tóxicas, cirrosis hepática, procesos parasitarios, litiasis vesicular, anemia hemolítica, problemas metabólicos, enfermedades por atesoramiento, neoplasias no hematológicas primarias o metastásicas, insuficiencia cardiaca, etc. En cuanto a la esplenomegalia, acompañante también frecuente de las leucemias tanto agudas como crónicas (leucemia aguda linfoblástica, leucemia granulocítica crónica, etc.), la mielofibrosis con metaplasma mieloide y los linfomas, hay que hacer diagnóstico diferencial con enfermedades infecciosas y parasitarias, anemias hemolíticas tanto hereditarias como adquiridas, enfermedades autoinmunes como la púrpura trombocitopénica autoinmune, el lupus eritematoso sistémico, enfermedades por atesoramiento e hipertensión portal por cirrosis hepática, entre otras. La fiebre, por su parte, puede ser la primera y única manifestación de un linfoma y exige un protocolo de estudio muy completo que permita descartar toda una gama de padecimientos inflamatorios infecciosos, parasitarios, autoinmunes, etc. Otro dato importante, sobre todo en el adulto mayor, son los dolores óseos, el aplastamiento vertebral y otras fracturas patológicas que pueden ser el primer síntoma de un mieloma múltiple.

Estudios paraclínicos útiles en el estudio del paciente oncohematológico

Ante la sospecha de una hemopatía maligna es indispensable contar con una biometría hemática completa (BHC). En ella podremos corroborar y ver la intensidad de la anemia si ésta existe, y sus características. Lo habitual es que se trate de una anemia normocítica-normocrómica con una cifra de reticulocitos baja. Si hay una respuesta reticulocitaria deberá hacerse el diagnóstico diferencial con una anemia hemolítica o por sangrado. La cifra de leucocitos puede encontrarse normal, elevada o baja de acuerdo con el padecimiento subyacente. Sin embargo, cuando se eleva por arriba de 30 x 109/L suele tratarse de una leucemia, pudiendo, en algunos casos, llegar y en ocasiones rebasar los 1000 x 109/L. La fórmula diferencial nos puede orientar más aún. Si tenemos una leucocitosis con linfocitos de aspecto irritativo o atípico debemos descartar un padecimiento viral, sobre todo una mononucleosis infecciosa; en los casos de leucemia aguda podemos encontrar blastos circulantes, en la leucemia granulocítica crónica encontramos células inmaduras de la serie granulocítica; en la leucemia linfocítica crónica vemos leucocitos de aspecto maduro, etc. Aunque lo habitual en las leucemias es encontrar trombocitopenia, en la leucemia granulocítica crónica suelen estar normales e incluso elevadas en su fase crónica, y en la trombocitemia esencial se encuentran frecuentemente por arriba de 1000 x 109. Habitualmente hay reticulocitopenia en las leucemias. La velocidad de sedimentación suele encontrarse elevada en el mieloma múltiple y en el linfoma de Hodgkin y es un dato de actividad de estas patologías. Si la BHC es compatible con una hemopatía maligna, el siguiente paso es el estudio del aspirado de la médula ósea que es confirmatorio del diagnóstico de leucemia aguda o crónica en la mayoría de los casos, pudiendo completarse con el inmunofenotipo de las células leucémicas, su cariotipo, que muestra frecuentemente alteraciones que tienen importancia diagnóstica como el cromosoma Filadelfia en la leucemia granulocítica crónica y pronóstica, como las hiper o hipodipoidías en la leucemia aguda linfoblástica, y la búsqueda de oncogenes relacionados con leucemia (c-myc-Igh de la LAL-L3, bcr/abl de la LGC, etc.) con estudios de biología molecular. Aunque la mayoría de las leucemias pueden diagnosticarse sin necesidad de recurrir a la biopsia medular, hay casos que ameritan el estudio, sobre todo si el AMO es hipocelular para hacer el diagnóstico diferencial con una aplasia medular o buscar fibrosis como en la leucemia megacarioblástica o la mielofibrosis. También es obligada en los linfomas para descartar la infiltración a la médula ósea. El diagnóstico de certeza

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

de un linfoma se hace por medio de una biopsia excisional que permita valorar adecuadamente la arquitectura del ganglio y realizar las tinciones de inmunohistoquímica necesarias complementándolo, de ser posible, con el estudio citomorfológico de la impronta del ganglio. Si bien el aspirado con aguja fina del ganglio puede servir para descartar otras patologías, no permite, de ninguna manera, fundamentar el diagnóstico de linfoma. Para completar el estudio de estos pacientes e integrar un diagnóstico adecuado, existe, por supuesto todo un arsenal de estudios de laboratorio e imagen que se detallan en los capítulos correspondientes y que permiten llegar a un diagnóstico definitivo. Entre los más utilizados están la DHL y la beta-2 microglobulina que traducen actividad tumoral con destrucción celular y tienen implicaciones pronósticas en los linfomas no Hodgkin y en el mieloma múltiple. Igualmente importante es la determinación de los electrolitos séricos, la química sanguínea con determinación del ácido úrico, las pruebas de funcionamiento hepático, las de función renal útiles tanto para detectar daño por infiltración como para prever la tolerancia al tratamiento que suele incluir drogas hepatotóxicas o necesitar de una adecuada depuración y excreción renal. No menos valiosos son los estudios de imagen que incluyen placas simples de tórax y abdomen, series óseas, ultrasonido, TAC, resonancia magnética, tomografía por emisión de positrones (PET) útiles para evidenciar lesiones y crecimientos ganglionares o de otros órganos en huesos y cavidades como el cráneo, el tórax y el abdomen y estadificar correctamente a los linfomas, los mielomas y algunas leucemias. Una vez realizada toda la batería de estudios necesaria para llegar al diagnóstico de certeza, se podrá plantear el tratamiento a seguir para cada patología que comprende el tratamiento de fondo de la enfermedad, el tratamiento de apoyo que incluye medidas higiénico-dietéticas, uso de hemoderivados, antibióticos, etc. y el apoyo psicológico al paciente y a su familia, lo cual exige una acción de equipo multidisciplinario para lograr un resultado óptimo en cada caso.

II. TRATAMIENTO DEL PACIENTE

Aunque al plantearnos el manejo de un paciente oncohematológico lo primero que se viene a la mente es cómo eliminar las células neoplásicas del modo más eficaz y permanente, en realidad el problema suele ir más allá del tratamiento simplemente antitumoral dadas las características que rodean a este tipo de enfermedades en las que se conjugan el daño imputable a la invasión y sustitución del tejido sano por las células neoplásicas, las complicaciones derivadas de las alteraciones inmunológicas que frecuentemente los acompañan, otras más inherentes al tratamiento, el resquebrajamiento moral y psicológico tanto del enfermo como de sus seres queridos, en suma, un sinfín de factores que varían en intensidad de un caso al otro pero que no pueden ni deben soslayarse sin perjuicio del resultado de la terapéutica que en estos pacientes en particular, debe ser global para aspirar a resultados óptimos dentro de las limitaciones en que por desgracia nos encontramos aún al intentar hacerle frente a estos padecimientos. Su manejo debe pues contemplar al menos cuatro puntos básicos:

- Tratamiento antineoplásico.
- Tratamiento de las complicaciones.
- Prevención de nuevas complicaciones.
- Apoyo psicológico tanto al paciente como a su familia.

Dada la multiplicidad de factores que entran en juego, estos casos deben ser tratados por un equipo experimentado y competente en un medio especializado ya que un error tanto de diagnóstico como de manejo puede costarles la vida.

1. Tratamiento antineoplásico

Varía según el padecimiento de fondo en cada caso particular ya que su gama va desde los de buen pronóstico con pocas complicaciones y altas probabilidades de larga sobrevida o cura-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

ción como el linfoma de Hodgkin en etapas iniciales, o la leucemia linfoblástica del niño, hasta los casos fulminantes, fatales a corto plazo, con resistencia total o parcial al tratamiento como algunos linfomas agresivos o las leucemias mieloides agudas secundarias. Existen también pacientes como los ancianos con leucemia mieloide aguda que no sólo no mejoran con un tratamiento antineoplásico intensivo sino que éste los agrede muchas veces más que su enfermedad, siendo preferible ofrecerles sólo un tratamiento paliativo que mejore su calidad de vida. Dado que los lineamientos del tratamiento de cada uno de los padecimientos rebasa los alcances de este capítulo, nos limitaremos aquí únicamente a recordar que éste puede ser, por los motivos ya mencionados, curativo o paliativo, a base de quimio y radioterapia solas o combinadas con esquemas variables adecuados a cada enfermedad y asociado eventualmente a trasplante autólogo o alogénico de células madre hematopoyéticas, con suspensión eventual una vez que se considera que la probabilidades de recaída son bajas y no justifican ya la prolongación de la terapéutica antineoplásica que dista, por desgracia, de estar exenta de riesgos entre los que figura, incluso, la aparición de segundas neoplasias. El logro de resultados óptimos requiere, naturalmente, de una estrategia que tome en consideración por un lado la susceptibilidad conocida o sospechada de las células neoplásicas a los agentes con que se cuenta solos o en combinación y por otro lado la dinámica de su ciclo celular con respecto al del tejido normal que suele, de hecho proliferar y recuperarse más rápidamente que el neoplásico, para tratar de elaborar esquemas que ataquen lo más específica y profundamente, a las células patológicas respetando a los tejidos sanos o permitiéndoles, al menos una adecuada recuperación reforzada, frecuentemente, con una terapia de apoyo más o menos vigorosa para garantizar, en la medida de lo posible, la sobrevida y eventual remisión o curación del paciente.

2-3. Prevención y tratamiento de las complicaciones

Como ya se mencionó, es prácticamente imposible emprender un tratamiento antitumoral sin tomar en consideración las complicaciones tanto presentes como futuras ya que de su buen manejo depende muchas veces la vida del paciente. Entre las más serias y frecuentes tenemos las consecutivas a la infiltración y sustitución del tejido normal por las células malignas. Esto se ve casi siempre como parte de la enfermedad en las leucemias en que la invasión a la médula ósea provoca una disminución más o menos marcada de los elementos normales de la sangre o a consecuencia de la mielotoxicidad de la terapia citorreductora con la consecuente anemia, hemorragias e infecciones.

La anemia, que puede llegar a ser profunda, requiere tratamiento con concentrados eritrocitarios leucorreducidos antes de su almacenamiento o utilizando filtros desleucocitadores para evitar la sensibilización del paciente contra antígenos HLA, importante sobre todo en los candidatos a recibir un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas que podría ser rechazado por dicha sensibilización. Por otro lado, se disminuye también el riesgo de infección por gérmenes intracelulares como el citomegalovirus que puede ser fatal en quienes están en inmunosupresión profunda secundaria al tratamiento acondicionador para recibir un trasplante o evitar el rechazo del injerto contra el huésped. En términos generales se intenta mantener cifras de Hb $>$10gr/dL para mantener una adecuada oxigenación de los tejidos durante el tratamiento. Además de las transfusiones de concentrados eritrocitarios, se puede utilizar la eritropoyetina humana recombinante para disminuir los requerimientos transfusionales.

La trombocitopenia, por su parte, requiere de concentrados plaquetarios sobre todo cuando el enfermo está sangrando o alcanza cifras entre 5-20 x 10/9L, más aún si está infectado o es hipertenso. Las plaquetas colectadas por aféresis son preferibles a los concentrados plaquetarios obte-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

nidos de una unidad de sangre ya que tienen un rendimiento de 12:1 comparadas con estas últimas y disminuyen importantemente el riesgo de aloinmunización y eventual refractariedad a las transfusiones de plaquetas. Actualmente existen, además, agentes estimulantes de la trombocitopoyesis, la IL-11 y la trombopoyetina que aunque caras y de difícil acceso en nuestro medio, pueden ser útiles cuando no se pueden transfundir plaquetas. Además se deben aplicar medidas locales siempre que el foco de sangrado sea accesible.

Las infecciones, una vez establecidas, deben atacarse lo más rápidamente posible de acuerdo con su etiología: antibióticos de amplio espectro para las bacterianas, antimicóticos para las causadas por hongos y antivirales, cuando estos existen, para las causadas por virus. La inmunoterapia a base de factores de transferencia puede ser útil, asociada a los antimicóticos o antivirales específicos, para controlar infecciones micóticas y virales graves. Aunque con frecuencia la gravedad de las infecciones obliga a iniciar tratamiento empírico de amplio espectro, frecuentemente asociando ceftazidima y amikacina, su inicio debe ser precedido de cultivos cuyo resultado puede ser valioso si hay que modificar el esquema inicial por falta de respuesta. Una guía importante para el diseño del tratamiento empírico la da el conocimiento de los gérmenes prevalentes en cada institución y su sensibilidad a los antibióticos. Dado que las infecciones graves se asocian a neutropenia profunda, es importante contemplar, en estos casos, la utilización de factores estimulantes de colonias granulocíticas (FEC-G) o de granulocitos-macrófagos (FEC-GM). Aunque no siempre se pueden evitar las infecciones en estos pacientes, hay medidas de higiene que ayudan a prevenirlas. Entre ellas están el rigor en la higiene durante elaboración y transporte de la comida, la prohibición de alimentos crudos, el aseo escrupuloso del paciente, el empleo de geles bactericidas, el uso de cubrebocas y por supuesto el cuidado extremo en el manejo de los catéteres, las soluciones y la realización de las venopunciones.

Otro problema que puede revestir importancia sobre todo en las etapas agudas y de tratamiento agresivo de padecimientos con una gran masa de células malignas es la hiperuricemia secundaria a la destrucción masivas de células. Esto puede llevar a la formación de cálculos y eventualmente a la insuficiencia renal. Es por ello obligatorio hiperhidratar al paciente, alcalinizar la orina y administrar alopurinol.

Las alteraciones digestivas más frecuentes secundarias al tratamiento son las náuseas y el vómito y suelen necesitar antieméticos potentes del tipo del los ondansetrón antes del inicio de la quimioterapia para su control.

El dolor local o generalizado es otra complicación que no debe menospreciarse pues independientemente de la lesión que nos está revelando puede transformarse en una emergencia en sí que requiera la colaboración de un algólogo mientras se resuelve su causa.

Otros efectos adversos como la alopecia, muy frecuente en estos enfermos, no requieren tratamiento médico pero su impacto puede ser devastador para el paciente y requieren de apoyo cosmético y psicológico que se aborda más adelante.

Como ya señalamos al principio, la prontitud y eficacia en el manejo y prevención de las complicaciones de estos pacientes, de las cuales hemos enumerado sólo las más frecuentes, puede significar la diferencia entre el éxito y el fracaso del tratamiento. Por ello debe enfatizarse la importancia de la vigilancia estrecha tanto clínica como de laboratorio que obligadamente debemos establecer no escatimando esfuerzos en la atención global del enfermo al que frecuentemente hay que poner en condiciones de tolerar la terapia de fondo antes de iniciarla ya que su agresividad se multiplica en el sujeto desnutrido, infectado, sangrando, anémico o con otras complicaciones serias que si no se corrigen a tiempo, por caer en la tentación de darle prioridad al tratamiento antitumoral, pueden llevarlo rápidamente a la muerte a pesar de estar “disfrutando” del más elaborado y novedoso citorreductor.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

4. Apoyo psicológico

El estado anímico tanto del enfermo como de sus seres queridos es de capital importancia para el desarrollo del tratamiento. En efecto, al miedo que despierta la sola sospecha de ser portador de un proceso oncológico se agrega el desequilibrio familiar que habitualmente producen los cambios de diversa índole impuestos por el nuevo estado de uno de sus componentes. Por ello, además del apoyo que deben brindar tanto los médicos como las enfermeras encargados de estos pacientes, debe contarse con el auxilio de psicólogos y trabajadoras sociales que ayuden a sobrellevar la carga emocional y económica al enfermo y los suyos ganando con esto su confianza y cooperación para el mayor éxito del tratamiento buscando, en la medida de lo posible, su reincorporación a la vida normal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Young NS, Gerson SI, High KA (Eds.). Clinical Hematology. Philadelphia: Elsevier Inc; 2006.
2. Handin RI, Lux SE, Stossel TP (Eds.) Blood. Principles and Practice of Clinical Hematology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
3. Rusko J, Lebowitz H, Brown RY (Eds.). Hematology-Oncology Therapy. New York; 2006.
4. Gutiérrez Romero M (Ed.). Síndromes Hematológicos. Su relación con las enfermedades que los producen. México, D.F: Editorial Prado; 2006.
5. Vikramjit S Kanwar, Jorgensen S, Richard H Sills RH. Lymphadenopathy emedicine. Disponible en: http://www.emedicine.com/PED/topic1333.htm el 12/09/08
6. Chan-Tack KM, Bartlett J. Fever of unknown origin. En: Emmons WW, Talavera F, Sanders CV, Mylonakis E, Cunha BA (Eds.) emedicine. Disponible en: http: //www. emedicine. com/med/ topic 785.htm el 09/09/2008

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

87 SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

María Guadalupe León González / Lluvia Sugey Sosa Quintero

DEFINICIÓN

Son un grupo de heterogéneo de trastornos clonales biológicamente y clínicamente caracterizados por anomalías en la producción celular en sangre periférica y más comúnmente por una médula ósea hipercelular y de apariencia displásica.

INCIDENCIA

Suele incidir en pacientes de edad generalmente superior a los 50 años (edad mediana de 70 años, en la mayoría de las series); con una incidencia anual de 4/100,000 en la población general, aumentado de 0.5/100,000 en <50 años a 89/100,000 en >80 años; con ligero predominio en los varones. No obstante, cada vez es más frecuente el diagnóstico de Síndrome mielodisplásico (SMD) en personas más jóvenes e incluso en niños.

ETIOLOGÍA

En la mayoría de los SMD no es factible determinar la etiología y se consideran idiopáticos. Varios factores considerados como potencialmente carcinógenos se han asociado al desarrollo de esta patología, entre ellos la terapia antineoplásica previa: radiación ionizante, agentes alquilantes (clorambucilo, ciclofosfamida, melfalán; suelen aparecer tras un período de 4-10 años después de la terapia) o epipodofilotoxinas (etoposido, tenopósido; con un período de presentación de 5 años después de la terapia). Así como toxinas ambientales, principalmente benceno y otros solventes orgánicos; lo cual está relacionado a la intensidad y duración de la exposición; también el tabaquismo, productos del petróleo, fertilizantes, metales.

FISIOPATOLOGÍA

En los SMD, la lesión de la célula madre hematopoyética pluripotencial se acompaña de trastornos cariotípicos y moleculares, y cursan con alteraciones morfológicas cualitativas (que se designan con la denominación global de dishemopoyesis morfológica) y cuantitativas de las distintas series hematopoyéticas.

Una de las explicaciones del hecho paradójico de una gran riqueza medular acompañada de una pobreza celular periférica (citopenia/s) es atribuible, por lo menos en parte, a una apoptosis incrementada. La apoptosis es un fenómeno biológico complejo que conduce, a la fragmentación nuclear y, en consecuencia, a una muerte celular programada; ésta no solo se constata en las células hematopoyéticas sino también en las del estroma, contribuyendo al deterioro del microambiente, al desequilibrio en la producción de citoci-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

nas y al desarrollo de alterado de células progenitoras.

Entre los factores que estimulan la apoptosis se encuentra el antígeno definido por el anticuerpo monoclonal anti FAS (CD95), el cual puede inducir apoptosis. Diversas citocinas, como el factor de necrosis tumoral (TNF) y los interferones (IFN), entre otros, desempeñan un papel importante como vía inductora de la apoptosis, así como un desequilibrio entre la expresión de diversos genes proapoptóticos y antiapoptóticos, a favor de los primeros. De las anomalías génicas con mayor implicación patogénica en los SMD destacan las puntuaciones puntuales de los protooncogenes de la familia N-ras, con su consiguiente activación y la inactivación de genes supresores, como el p53 y el p15, por mutaciones puntuales o hipermetilación, respectivamente. La sobreexpresión de bcl-2, debida a la t(14;18), tienen por consecuencia una acentuada inhibición del fenómeno apoptótico. El gran interrogante, y a la vez esperanza, es si estos conocimientos moleculares podrán ser en el futuro la base para el hallazgo de nuevas dianas terapéuticas en los SMD.

SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN

Existen básicamente dos clasificaciones de los SMD, FAB (1982) y OMS (2001), cuyo objetivo principal es individualizar subtipos clinicopatológicos de pronóstico y conducta terapéutica distintos.

En la clasificación del grupo FAB, elaborada en 1982 se distinguen cinco variedades (Tabla 87-1).

Tipo	Sangre periférica	Médula ósea
Anemia refractaria (AR)	Anemia macrocítica Blastos <1%	Diseritropoyesis Blastos <5%
Anemia refractaria sideroblástica (ARS)	Anemia con eritrocitos dismorficos Puede haber leucopenia y/o trombocitopenia Blastos <1%	Diseritropoyesis Puede haber disgranulopoyesis y dismegaropoyesis Sideroblastos en anillo: >15% Blastos:<5%
Anemia refractaria con exceso de blastos (AREB)	Anemia, leucopenia y/o trombocitopenia Blastos <5%	Displasia trilineal Promielocitos anormales Blastos: 5-20%
Anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (AREB-t)	Anemia, leucopenia y/o trombocitopenia Blastos >5%	Displasia trilineal Promielocitos anormales Presencia de Bastones de Auer Blastos: 21-30%
Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC)	Anemia leve y/o trombocitopenia Cuenta de leucocitos variable Precursores inmaduros Monocitos > 1.0 x 109/L Blastos <5%	Displasia trilineal Monocitos inmaduros anormales Blastos <20%

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Un comité de expertos de la OMS ha elaborado una nueva clasificación, con características y subtipos (Tabla 87-2), una de cuyas principales innovaciones es la de rebajar el porcentaje de células blásticas en médula ósea o sangre periférica del 30 al 20% para considerar el diagnóstico de leucemia aguda.

Tipo	Sangre periférica	Médula ósea
Anemia refractaria (AR)	Anemia Ausencia o escasez de blastos	Displasia eritroide aislada <5% de blastos <15% de sideroblastos en anillo
Anemia refractaria con sideroblastos en anillo (ARSA)	Anemia Ausencia de blastos	>15% de sideroblastos en anillo Displasia eritroide aislada <5% de blastos
Citopenia refractaria con displasia Multilínea (CRDM)	Bi o pancitopenia Ausencia o escasez de blastos Ausencia de bastones de Auer <1 x 109/L de monocitos	Displasia en ≥10% de las células de dos o más líneas mieloides <15% sideroblastos en anillo <5% blastos Ausencia de bastones de Auer
Citopenia refractaria con displasia multilínea y sideroblastos en anillo (CRDM-SA)	Bi o pancitopenia Ausencia o escasez de blastos Ausencia de bastones de Auer <1 x 109/L de monocitos	Displasia en ≥10% de las células de dos o más líneas mieloides ≥15% sideroblastos en anillo <5% blastos Ausencia de bastones de Auer
Anemia refractaria con exceso de blastos-1 (AREB-1)	Citopenias <5% blastos Ausencia de bastones de Auer <1 x 109/L de monocitos	Displasia unilínea o multilínea 5-9% blastos Ausencia de bastones de Auer
Anemia refractaria con exceso de blastos-2 (AREB-2)	Citopenias 5-19% blastos Bastones de Auer esporádicos <1 x 109/L de monocitos	Displasia unilínea o multilínea 10-19% blastos Bastones de Auer esporádicos
Síndrome mielodisplásico asociado con del(5q) como única anomalía citogenética	Anemia Recuento de plaquetas normal o Aumentado <5% blastos	Megacariocitos normales o aumentados, con núcleo hipolobulado <5% blastos Ausencia de bastones de Auer del(5q) aislada
Síndrome mielodisplásico no clasificable	Citopenias Ausencia o escasez de blastos Ausencia de bastones de Auer	Displasia afectando una sola línea <5% de blastos Ausencia de bastones de Auer

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

A continuación, se detallan las principales aportaciones de la clasificación de la OMS en relación a la clasificación de la FAB. Se suprime la variedad de anemia refractaria con exceso de blastos en transformación, que pasa a considerarse una leucemia aguda. Se exige dismorfia unilínea de la serie eritroblástica en la anemia refractaria y en la anemia refractaria sideroblástica. Se estratifica la anemia refractaria con exceso de blastos en dos categorías (I y II), se adscribe la leucemia mielomonocítica crónica al grupo mixto SMD/SMP, se individualiza el síndrome 5q- como una nueva variedad de SMD, y se reconocen como SMD inclasificables las neutropenias o Trombocitopenias displásicas aisladas (Tabla 87-3).

FAB	OMS
AR	AR (unilineal)
	Síndrome 5q-
	CDRM
ARS	ARS (unilineal)
	CRDM (con sideroblastos en anillo)
AREB	AREB-I
	AREB-II
AREB-t	LAM
LMMC	SMD/SMP
	Inclasificables

CUADRO CLÍNICO

Al menos 80 a 85% de los pacientes con SMD están anémicos al diagnóstico, con síndrome anémico de grado variable caracterizado por fatiga, disnea, exacerbación de síntomas cardíacos. Alrededor de la mitad tienen un nivel hemoglobina menor de 10g/dL. La anemia asociada con SMD es usualmente macrocítica o normocitica; índices eritrocitarios microcíticos o hipocrómicos sugieren una hemoglobinopatía adquirida o hereditaria, deficiencia de hierro o ambas. Apróximadamente 40% de los pacientes con SMD están neutropénicos al diagnóstico, y muchos más presentan neutropenia conforme evoluciona la enfermedad. Sin embargo, solamente un pequeño grupo de pacientes neutropénicos sufre infecciones recurrentes, limitando la posible utilidad de antibióticos profilácticos. Con frecuencia se presentan también hemorragias, principalmente mucocutáneas debido a trombocitopenia la cual complica 30 a 45% de los casos. Neutropenia o trombocitopenia pueden ser vistas en ausencia de anemia en los SMD. Semejante presentación tal vez sea confundida con una neutropenia de etiología congénita o inmunológica, efecto secundario de drogas o púrpura trombocitopenia autoinmune.

Anormalidades morfológicas y funcionales de las células sanguíneas son comunes en SMD y frecuentemente exacerban las consecuencias de las citopenias. Estos defectos incluyen α-talasemias adquirida con hemoglobina H en eritrocitos; morfología pseudo- Pelger-Huët y neutrófilos hipogranulares con actividad microbicida y quimiotaxis alterada; disfunción en la activación y agregación plaquetaria con deficiencia en los depósitos de almacenamiento o disminución de la expresión de glucoproteínas de superficie.

En los casos más avanzados usualmente se presentan síntomas constitucionales que incluyen anorexia, pérdida de peso, fiebre y diaforesis, que puede ser secundaria a la liberación de citocinas.

DIAGNÓSTICO

En la Tabla 87-4, se resumen las recomendaciones del National Comprehensive Cancer Network (NCCN), para la evaluación inicial diagnóstica de los SMD.

Historia clínica

La historia médica debe de enfocarse sobre antecedentes de exposición a medicamentos, quimioterapia, historia familiar, posibles familiares aptos como donadores (sí es pacientes es lo suficientemente joven para que el transplante de células madre hematopoyéticas sea considerado), comorbilidades, historia de transfusión y síntomas de citopenias. La exploración física debe de orien-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

TABLA 87-4. Guías de el National Comprehensive Cancer Network para la evaluación inicial de pacientes con sospecha de Síndrome mielodisplásico

Componentes indispensables:

Historia clínica extensa y exploración física.
Cuenta sanguínea completa con diferencial.
Cuenta de Reticulocitos.
Aspirado y biopsia de médula ósea con tinción de hierro y estudios citogenéticas.
Niveles de eritropoyetina obtenidos antes de la transfusión de concentrados eritrocitarios.
Niveles de folato y vitamina B12.
Cinética de hierro (ferritina, hierro sérico, capacidad total de fijación de hierro).

Componentes útiles en algunas situaciones clínicas:

Tipificación de antígeno HLA (sí transplante de células hematopoyéticas es considerado).
Tipificación de antígeno de HLA (sí esta indicada para transfusión de plaquetas de soporte)
Tipificación de HLA DR-15 y citometría de flujo para investigación de Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN).
Prueba de ELISA para virus de inmunodeficiencia humana sí clínicamente está indicado, ej., factores de riesgo u otras características sugerentes de HIV).
Pruebas para rearreglos para el gen de la cadena ß del receptor del factor de crecimiento derivados de plaquetas.

tarse a signos de citopenias y condiciones comorbidas que podrían limitar el tratamiento, detección de lesiones en piel (Ej., dermatosis neutrofílica, sarcoma granulocítico), y evaluación de esplenomegalia y linfadenopatía.

Frotis en sangre periférica

El estudio de sangre periférica puede revelar eritrocitos dismorficos ± cuerpos de Pappenheimer en ARSA, Macrocitosis, monocitos atípicos, y otras características; punteado basofilo en eritrocitos; granulocitos displásicos: formas pseudo-Pelger, neutrófilos hipersegmentados, neutrófilos hipogranulares, monocitos dismorficos ± blastos; las plaquetas pueden ser grandes o hipogranulares.

Aspirado de médula ósea

Un aspirado de médula ósea (AMO) adecuadamente teñido es la mejor prueba para la evaluación de la morfología de las células hematopoyéticas y para la determinación de la displasia y atipia; también es valiosa para medir la proporción de células de la médula ósea que son mieloblastos indiferenciados. El AMO demuestra >10% de células displásicas en ≥ 2 líneas (para el sistema de la FAB): eritropoyesis megaloblastoide; asincronía núcleo-citoplasmática en precursores mieloides y eritroides, megacariocitos dismorficos o micromegacariocitos; depósitos de hierro normal o incrementados; ≥ 15% sideroblastos en anillo en ARSA; monocitos incrementados en Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC).

La citometría de flujo puede ofrecer una cuantificación más precisa de mieloblastos más que la diferenciación manual de la médula ósea y puede cuantificar de forma rápida su inmunofenotipo, así como la expresión aberrante de marcadores de superficie asociados con displasia en células hematopoyéticas más maduras. La citometría de flujo es también el método más sensible para la detección de un clon HPN.

La biopsia medular proporciona información útil de la celularidad usualmente aumentada o normal; localización central de precursores mie-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

loides inmaduros en el intersticio trabecular (ALIPS), displasia megacariocítica, fibrosis ó variante hipocelular de SMD.

Reacciones citohistoquímicas

Son en ocasiones imprescindibles para el diagnóstico, especialmente la tinción del hierro con azul de Prusia, para detección de sideroblastos patológicos, especialmente de las formas en anillo y las reacciones de la mieloperoxidasa y de las esterasas inespecíficas, para asegurar la afiliación mieloide de las células blásticas y más certera de la identificación de los bastones de Auer.

Análisis citogenéticos

La determinación del cariotipo en los SMD ha adquirido un progresivo valor pronóstico. La observación de determinadas alteraciones permite incluso asegurar el diagnóstico de estos síndromes en pacientes con anomalías morfológicas no suficientemente expresivas. Su incidencia es de 40-70% de los SMD primarios y en los SMD secundarios a la acción de diversos agentes citotóxicos se presentan en el 80-90% de los pacientes. Anomalías únicas o complejas presentes al diagnóstico pueden evolucionar durante el curso de la enfermedad. Los SMD de alto grado de malignidad, así como los secundarios a terapéuticas mielodepresoras, presentan una mayor incidencia de cariotipos complejos que los cariotipos de bajo grado de malignidad. Las aberraciones más frecuentes involucran a los cromosomas 5,7,8, 11,12 y 20; los más frecuentes son 8+, 7- o 7q-, 5- o 5q-. Se considera cariotipo favorable (cariotipo normal, del 5q, del 20q y –Y), desfavorable (-7, del 7q y cariotipos complejos) y todas las otras anomalías se consideran de riesgo intermedio.

En la Tabla 87-5 se exponen los criterios para el diagnóstico de Síndrome Mielodisplásico.

Tabla 87-5. Diagnóstico de los síndromes mielodisplásicos primarios

Criterios de exclusión

Antecedentes citotóxicos o presencia de déficit nutricional (ácido fólico y B12, hierro, intoxicación por arsénico, metales pesados, hepatopatía, nefropatía o infección por HIV y otros virus)

Cromosoma Philadelfia positivo

Presencia de elastosis medular superior al 20%

Criterios de inclusión

Dishemopoyesis expresiva de una línea o más

Alteraciones cromosómicas clonales

Cultivos celulares expresivos

Datos indicativos

Edad superior a 50 años

Citopenia uni o multilínea sin otra hemopatía fundamental

Macrocitosis inexplicada

Médula rica con citopenia no catalogada

Sustitución de colonias granulomonocíticas por agregados en los cultivos celulares *in vitro*.

Hiposegmentación, hipogranulación de una población de neutrófilos, micromegacariocitos y megacariocitos unilobulados

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

TABLA 87-6. Supervivencia y evolución leucémica aguda de los diversos síndromes mielodisplásicos

	Supervivencia	Evolución a leucemia aguda
ARS pura	70% a los 5 años	<2%
ARS trilínea	20% a los 5 años	50%
AR		>2 años 10-20%
AREB		<1 año 30%
AREBT	<6 meses	>50%
LMMC	Criterios dispares de definición	Criterios dispares de definición

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de los SMD exige descartar otras causas de anemia (anemia por deficiencia de hierro, hemolisis, pérdida de sangre, insuficiencia renal); causas de neutropenia (infección viral, drogas); causas de trombocitopenia (drogas, PTI), causas de bi/pancitopenia (anemia aplastica, infección, drogas), causas de monocitosis (infección, Leucemia mieloide aguda), causas de neutrofilia (infección, leucemia mieloide crónica) causas de displasia reactiva de médula ósea (anemia megaloblástica, infección por HIV, alcoholismo, terapia citotóxica reciente, enfermedades interrecurrentes severas) causas de hipoplasia medular en SMD hipoplásicos (anemia aplásica, HPN).

EVALUACIÓN Y PRONÓSTICO

En la Tabla 87-6 se resume la supervivencia media y la tendencia a la evolución leucémica de los SMD según los promedios ya consignados y registrados en diversas series.

Con finalidad práctica se han elaborado diferentes esquemas pronósticos, recientemente, atendiendo a todos estos parámetros y a instancias del Internacional MDS Risk Análisis Workshop, se ha establecido un índice pronóstico internacional (International Prognostic Scoring System-IPSS) para los síndromes mielodisplásicos.

Este índice se basa en el porcentaje de blastos en médula ósea, número de citopenias y anomalías citogenéticas en médula ósea para estratificar a los pacientes en cuatro grupos distintos. Cabe

TABLA 87-7. Índice pronóstico Internacional (IPSS)

Puntos Variable pronostica	0	0.5	1	1.5	2	
Blastos %	<5	5-10	-	11-20		21-30
Cariotipo	Bueno	Intermedio		Malo		
Citopenias	0/1	2/3				

Cariotipo: Bueno: normal, -Y, del(5), del(20); Pobre: complejo (≥3 anomalías) o anomalías del cromosoma 7; Intermedio: otras anormalidades.

Citopenias: Hb <10 g/dL; neutrófilos <1.8 x 109/L; plaquetas <100 x 109/L.

Grupo de riesgo	Puntuación	Supervivencia media	Evolución a LAM 25%
Bajo	0	5.7 años	9.4 años
Intermedio 1	0.5-1	3.5 años	3.3 años
Intermedio 2	1.5-2	1.2 años	1.1 años
Alto	2.5-3.5	0.4 años	0.2 años

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

destacar que la variedad proliferativa de LMMC, que el grupo FAB admite cuando los pacientes poseen un recuento leucocitario superior a 13 x 109/L, se excluye de este análisis. Se recomienda que el IPSS se calcule en el momento del diagnóstico o cuando el paciente presente un estado clínico estable, sin ninguna complicación infecciosa o de otro tipo que pueda modificar las citopenias basales y adscribir al paciente a una categoría de riesgo que no es la propia

VARIANTES CLÍNICAS DE SMD

LMMC: clasificada como Síndromes mielodisplásico/Síndromes mieloproliferativos (SMD/SMP) en la clasificación de la OMS; relacionado al porcentaje de blastos en médula ósea más que a la cuenta de monocitos en sangre periférica.

Síndrome 5q-: forma clínicamente distinta de los SMD en la clasificación de la OMS; caracterizado por un curso indolente, con un índice bajo de evolución a leucemia aguda. Cursa con anemia macrocítica, trombocitosis y megacariocitos displásicos.

Anemia sideroblástica pura (ASP): definida como anemia sideroblástica con displasia confinada a los eritrocitos; con mejor supervivencia (supervivencia global 77% a los 3 años) que en los que están también presentes características displásicas en las líneas mieloides y megacarocíticas. (Supervivencia global 56% a los 3 años) y con muy bajo riesgo de evaluación a leucemia aguda, aún a largo plazo.

Síndromes mielodisplásicos secundarios: Es más frecuente en pacientes cuya edad supera los 40 años y que han recibido fármacos citostáticos y/o irradiación, o que han estado expuestos a la acción nociva ambiental de algún tóxico fundamentalmente benceno. Cursa con múltiples anomalías cromosómicas; son de pronóstico infausto.

SMD hipocelular: Se trata de un SMD generalmente de tipo AR o AREB, que en su inicio cursa con una médula ósea hipocelular, cincurstancia que se observa en el 10-15% de los casos. Para aceptar la existencia de Hipocelularidad se requiere su constatación mediante la biopsia medular, y que la celularidad hematopoyética importe menos del 30% de la extensión del cilindro óseo si el paciente tiene menos de 60 años y menos del 20% si tiene más de 60 años. Se presentan displasias megacariocíticas ± mieloides, excesos de blastos también pueden estar presentes; puede ser difícil de distinguir de anemia aplásica de la cual cabrá separarla por la presencia de displasia morfológica llamativa y la eventual presencia de alteraciones cromosómicas que sólo se presentan en menos del 5% de los pacientes con aplasia medular. En más frecuente en el sexo femenino, y al parecer, la concomitancia de Hipocelularidad en un SMD no tiene trascendencia pronostica.

SMD hiperfibrótico: se caracteriza por la presencia de intensa fibrosis medular, cuya constatación obliga a la práctica de una biopsia medular, y en la que se observa mielodisplasia trilínea y aumento de los megacariocitos y megacarioblastos medulares. Cursa con intensa pancitopenia, ausencia, o cuando más muy moderada presencia, de hepatoesplenomegalia, y supervivencia más breve que la de la AREB. Los dacriocitos y la leucoeritroblastosis, suelen estar ausentes.

TRATAMIENTO DE LOS SMD

Consideraciones generales

El tratamiento de los SMD continúa siendo, actualmente poco eficaz. La escasa respuesta terapéutica viene condicionada por diversos factores, pero probablemente el más importante es la edad del paciente, que limita por ella misma las posibles opciones de tratamiento.

Los objetivos del tratamiento de los SMD deben contemplar: a) mejorar la supervivencia, b) mejorar la calidad de vida; c) disminuir la progresión a leucemia aguda, y d) controlar los síntomas asociados a las citopenias.

En general, y como parámetros aplicables en la mayoría de las neoplasias hematológicas, las posibilidades terapéuticas deben establecerse,

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

básicamente, en función de la edad y del estado general y, concretamente en los SMD, con la categoría del riesgo del IPSS. En la medida de lo posible, también es aconsejable abrir un periodo vigilante después del diagnóstico, con la finalidad de observar la estabilidad de la enfermedad y valorar la necesidad de tratamiento.

Tratamiento de soporte

Es administrado a la mayoría de los pacientes con SMD en un intento de reducir la morbilidad y mantener la calidad de vida. Para la mayoría de los pacientes este podría ser el manejo principal.

La **transfusión de concentrados eritrocitarios**, generalmente leucorreducidos se emplea para tratar a los pacientes con anemia sintomática.

Terapia de quelación de hierro debe de ser considerada una vez que el paciente ha recibido 25 unidades de hematíes y la transfusión a largo plazo es probable.

La transfusión de plaquetas debe de ser administrada a pacientes con problemas hemorrágicos y a aquellos con trombocitopenia severa en el intento de mantener una cuenta de plaquetas >10 x 109/L.

El **tratamiento contra infecciones**, por ejemplo terapia empírica con antibióticos de amplio espectro y/o antifungico debe de ser administrado rápidamente en pacientes con sepsis neutropénica; no hay evidencia que soporte el uso rutinario de profilaxis contra infecciones en pacientes neutropénicos; profilaxis con agentes contra infecciones puede ser útil en pacientes con infecciones recurrentes. Factor estimulante de colonias granulocíticas (FEC-G) puede elevar la cuenta de neutrófilos en el 90% de los pacientes con SMD, y su uso a corto plazo puede ser apropiado en pacientes infectados y severamente neutropénicos; el uso a largo plazo de FEC-G es limitado.

Tratamiento de baja intensidad

Incluye el uso de modificadores de la respuesta biológica o quimioterapia de baja intensidad, agentes que generalmente pueden ser administrados en forma ambulatoria junto con cuidados de soporte.

La anemia de los SMD es de tipo macrocítico hiporregenerativa, asociada con frecuencia a una elevación suboptima de los niveles de eritropoyetina (EPO) y deben de determinarse siempre los depósitos de hierro en la médula ósea, así como la presencia o ausencia de sideroblastos en anillo. Está bien establecido el beneficio de eritropoyetina humana recombinante en la anemia de los pacientes con SMD.

La administración de eritropoyetina (Epo) y los factores estimulantes de colonias granulocíticas (FEC-G) o granulomonocíticas (FEC-GM) son posibles opciones que se pueden considerar en los pacientes que sólo recibirán tratamiento e soporte. La Epo se administra en dosis superiores a 150 U/Kg, tres veces por semana o en dosis de 40.000 U, una vez por semana. La probabilidad de respuesta a Epo se asocia con concentraciones endógenas de Epo inferiores a 150-200 mU/mL, en pacientes con SMD de bajo riesgo como la ARS o AR, y con requerimientos transfusionales mensuales inferiores a dos concentrados de hematíes.

En pacientes que no se observa respuesta en el periodo de 2-3 meses de tratamiento con EPO, debe de suspenderse y considerar otros tratamientos alternativos que incluyen intentos específicos de alterar las lesiones biológicas en los SMD como:

Compuestos anti-angiogénicos (drogas anti-factor de crecimiento endotelial vascular), agentes anti-Factor de necrosis tumoral, como talidomida, la cual puede constituir una opción en pacientes jóvenes de bajo riesgo, con dependencia transfusional y concentraciones basales de Epo elevadas, y por tanto, no candidatos a tratamiento con Epo. Un análogo de la talidomida, lenalidomida que carece de la toxicidad neurológica de la anterior, parece prometedor, sobre todo en pacientes con deleción de 5q31.1, en los que consigue, a parte de respuestas favorables en la anemia, respuestas citogenéticas valorables.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

En algunos casos los anabólicos han disminuido la demanda transfusional, tal es el caso del danazol un andrógeno modificado que puede aumentar la eritropoyesis y que además inhibe IL-1ß y del factor de necrosis tumoral (TNF). En la actualidad ya no se recomienda en el tratamiento de la anemia de los SMD y sí, en cambio, en pacientes con trombocitopenia inferior a 50 × 109/L, en dosis de 600 mg/día, con control mensual de la función hepática. Si después de 4 meses no se observa un aumento significativo en la cuenta de plaquetas, debe de considerarse inefectivo.

Hidroxiurea es usada para el control de monocitosis en LMMC; con dosis optimas para lograr un control mieloproliferativo con un mínimo de citopenias adicionales.

Azacitidina un agente hipometilante que inhibe la metiltransferasa del DNA puede restablecer el estado normal de mutilación de diversos genes supresores de tumores y restaurar la diferenciación de la clona anormal; ha sido aprobada por la FDA en el 2004 para el tratamiento de AR y ARS con neutropenia o trombocitopenia o requerimientos transfusionales, así como en la AREB, AREB-t y LMMC. La dosis recomendada es de 75 mg/m2/día por vía subcutánea, durante 7 días y cada 82 días. Muestra promesas con respuestas del 60%, disminución del riesgo de transformación a leucemia mieloide aguda y mejoría en la calidad de vida.

Tratamientos inmunosupresores pueden ser notablemente efectivos para pacientes con SMD hipocelular pero también para otros pacientes con SMD de bajo riesgo (IPSS ≤ intermedio 1). Estudios con globulina antitimocito (ATG) a dosis de 40 mg/Kg/día × 4 días han logrado independencia de las transfusiones en ~ 33% pacientes (respuesta media >2 años); así como respuesta plaquetaria y de neutrófilos sostenida superiores al 50%; respuestas asociadas con beneficios en la supervivencia. Ciclosporina A logrado independencia de transfusión en una elevada proporción de pacientes con AR en pequeños estudios clínicos; mejorando también la cuenta de plaquetas y neutrófilos.

Otros fámacos en estudio y con un mecanismo de acción selectivo son los inhibidores FLT3 y los inhibidores de la deacetilasa histona, como el fenilbutirato, que actúan como potentes inductores de la diferenciación celular.

Tratamiento de alta intensidad

Aquí se incluye el uso de quimioterapia intensiva de inducción o el transplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH).

Quimioterapia intensiva: La quimioterapia intensiva tipo leucemia aguda consigue remisiones en el 40-60% de los pacientes. No obstante, la duración de la remisión completa es corta, con menos del 10% de pacientes vivos y libres de enfermedad a los 2 años. Los fármacos utilizados suelen ser la citarabina combinada con antraciclinas y fludarabina, en regímenes como FLAG o FLAG-idarrubicina. Este tipo de tratamiento se recomienda para pacientes no candidatos a TCPH que tienen menos de 55 años y un IPSS intermedio 2 o alto. Asimismo los pacientes entre 55 y 65 años con las mismas puntuaciones citadas y un buen estado general podrían ser candidatos a este tipo de quimioterapia.

Transplante de células progenitoras hematopoyéticas: Constituye la única opción con potencial curativo en los SMD pero esta limitada a pacientes jóvenes y preferentemente con donadores relacionados. La morbilidad crónica y mortalidad relacionada al tratamiento permanece muy alta. Dado que en la mayoría de los pacientes con SMD son de edades avanzadas, menos del 10% de los pacientes son considerados candidatos a transplante. Siempre debe de ser considerado en pacientes jóvenes con IPSS de riesgo intermedio-2 o alto con hermanos donadores apropiados. Estudios sobre transplantes muestran supervivencia libre de enfermedad, recaída y mortalidad relacionada con el transplante del 40, 23 y 37% respectivamente. El TCPH de intensidad reducida ha sido considerado como una posible estrategia para minimizar la mortalidad y complicaciones agudas del TCPH relacionados con el régimen

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

mieloablativo. El TCPH autólogo puede ser una alternativa en los pacientes candidatos a TCPH que no disponen de donante compatible indispensable conseguir una remisión completa con los esquemas de quimioterapia tipo leucemia aguda previo al TCPH autólogo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Steenmas David P, and Bennett John M. The Myelodysplastic Syndromes: Diagnosis and Treatment. Mayo Clin Proc January 2006;81:104-30.
2. Nimer Stephen D. Myelodysplastic syndromes. Blood 2008; 111: 4841-51.
3. Steensma DP, Tefferi A. The myelodysplastic syndrome(s): a perspective and review highlighting current controversies [published correction appears in *Leuk Res.* 2005;29:117]. *Leuk Res.* 2003;27:95-120.
4. Bennett JM, Komrokji R, Kouides PA. The myelodysplastic syndrome. En: Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, eds. *Clinical Oncology*. 3rd ed.New York, NY: Churchill Livingstone; 2004, p2849-81.
5. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;89:2079-88.
6. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia,November 1997. *J Clin Oncol* 1999;17:3835-49.
7. National Comprehensive Cancer Network. NCCN practice guidelines for the myelodysplastic syndromes. *Oncology (Williston Park)*. 1998;12(11A):53-80.
8. Smith MA, McCaffrey RP, Karp JE. The secondary leukemias: challenges and research directions. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:407-418.
9. Greenberg PL, NCCN Panel. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology—v.1.2005: Myelodysplastic syndromes (Sep 2004). Vol 2005. Chicago, Ill, 2005.
10. Pomeroy C, Oken MM, Rydell RE, Filice GA. Infection in the myelodysplastic syndromes. *Am J Med* 1991;90:338-34
11. Boultwood J, Wainscoat JS. Clonality in the myelodysplastic syndromes. *Int J Hematol* 2001;73: 411-15.
12. Heaney ML, Golde DW, World Health Organization. Critical evaluation of the World Health Organization classification of myelodysplasia and acute myeloid leukemia. *Curr Oncol Rep* 2000;2:140-143.
13. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002;100:2292-330
14. List A, Kurtin S, Roe DJ, et al. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2005;352:549-57.
15. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol* 2002; 20:2419-24
16. Bennett JM. The clinical implications of the World Health Organization's classification of myelodysplastic syndromes. *Curr Hematol Rep* 2005; 4:175-181

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

88 LINFOMA DE HODGKIN

Ana Salinas Torres / María Emma Gallardo Trillanes

INTRODUCCIÓN

El linfoma de Hodgkin representa aproximadamente el 30% de todos los linfomas. La primera descripción de esta entidad fue realizada en 1832 por el médico inglés Thomas Hodgkin; años más tarde para el año de 1898 Carl Stenrberg y en 1902 Dorothy Reed realizan descripciones exhaustivas de esta entidad. Otro de los avances importantes con respecto a esta entidad es la aportación de Kupper en 1994 quien describen el origen de las células de Reed-Stenberg y de Hodgkin a partir de células B malignas cambiando la denominación clásica de enfermedad de Hodgkin por linfoma de Hodgkin en la clasificación de la OMS de 1999. Esta variedad de linfoma se consideraba incurable a mediados del siglo XX, en la actualidad se trata de una entidad con posibilidad de curación elevada con una tasa de supervivencia a 5 años superior al 90% en los casos de enfermedad localizada.

EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que corresponde al 1% del total de los carcinomas. Su incidencia estimada es de 3.2 casos por cada 100,000 habitantes. Presenta dos picos de incidencia, el primero a los 25 años y posteriormente a partir de los 45 años. Con respecto al género, se ha observado discreto predominio en el sexo masculino. Se ha asociado al aumento de la incidencia de linfoma de Hodgkin con niveles socioeconómicos altos atribuido a una exposición más tardía a infecciones virales en pacientes procedentes de núcleos familiares pequeños y de mejor nivel socioeconómico. En cuanto a las variedades de linfoma y su frecuencia de presentación, la variedad celularidad mixta es la más frecuente en países en vías de desarrollo en tanto que la variedad esclerosis nodular lo es en países desarrollados.

ETIOPATOGENIA

Existen a la fecha diferentes factores que se han asociado con el desarrollo del linfoma de Hodgkin mismos que dada su elevada incidencia en pacientes con esta entidad se ha detectado se encuentran involucrados con la patogenia del mismo.

• Papel del virus Epstein-Barr (VEB)

Diversos hallazgos sugieren que la infección por VEB favorece la oncogénesis en pacientes con linfoma de Hodgkin. Se ha observado que el riesgo de desarrollar linfoma de Hodgkin es tres veces mayor en pacientes con antecedente de mononucleosis infecciosa, por otra parte en pa-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

cientes con linfoma de Hodgkin los títulos de anticuerpos contra el virus de Epstein Barr se encuentran frecuentemente elevados, incluso es común la detección de DNA del VEB en el tejido tumoral de pacientes con linfoma de Hodgkin.

Los genes codificados por VEB generan la traducción de LMP1, LMP2, (proteínas latentes de membrana 1 y 2) y EBNA 1. LMP1 mimetiza al receptor CD40 logrando con ello un efecto antiapoptótipo y LMP2 anula la expresión de BCR finalmente ambas pueden imitar las señales estimulatorias de las células T con lo que logran un efecto antiapoptótico.

• Alteraciones Genéticas

Se ha detectado inestabilidad cromosómica en las células de Reed-Sternberg definida como la presencia de anormalidades cromosómicas numéricas en dichas células que no siguen un patrón constante. La variedad clásica se ha asociado en una tercera parte de los casos a la mutación IKBα(receptor del factor nuclear κβ), resultando menos frecuentes las mutaciones del gen ras, p53, CD95. Se han detectado varios sitios de ruptura tales como 3q27, 6q15, 7q22, 11q23, 14q32.

Dichas alteraciones cromosómicas podrían encontrarse asociadas con la activación de STAF y de NFκβ (factor nuclear κβ). Dichas anormalidades genéticas parecen ser secundarias a inestabilidad cromosómica de la célula de SR y no ser los eventos primariamente transformantes que lleven a la formación del tumor.

• Factor Nuclear κβ (NFκβ)

Se trata de una molécula que se ha identificado como un elemento clave en el desarrollo oncogénico en el linfoma de Hodgkin. Se trata de un heterodímero factor clave transcripcional en los procesos inflamatorios. NFκβ fue descrita en 1996 se ha detectado su expresión aumentada en las células de RS descubriéndose que juega un papel crítico en la supervivencia celular ya que se encuentra vinculado con la expresión de genes proproliferativos y antiapoptóticos, de que ocasione proliferación de la célula RS y favorezca su supervivencia impidiendo la apoptosis.

Por otra parte se ha detectado que la célula RS es capaz de secretar citocinas que ejercen una estimulación autócrina así como estimulación de las células que las rodean entre ellas linfocitos T, fibroblastos, células endoteliales eosinófilos a las cuales atraen creando un medio ideal para la supervivencia de la célula RS.

HISTOPATOLOGÍA

El linfoma de Hodgkin en función de sus características histopatológicas se clasifica como sigue:

Clasificación de Linfoma de Hodgkin OMS 1999
Predominio linfocítico nodular
Linfoma de Hodgkin clásico
• Esclerosis nodular
• Celularidad mixta
• Rico en linfocitos
• Depleción linfoide

En cuanto a las variedades de linfoma clásico se caracterizan por la presencia de un número variables de células de Reed-Sternberg mismas que se encuentran rodeadas por un ambiente inflamatorio muy rico. Las células de Reed- Sternberg se caracterizan por ser células grandes multinucleadas con grandes nucleos que contienen un nucléolo eosinofílico grande, poseen un citoplasma abundante. La variedad histopatológica no clásica en este caso la variedad de predominio linfocítico nodular a diferencia de la variedad clásica generalmente no posee células SR y si las presenta solo en muy escasa cantidad.

Una de las herramientas fundamentales para distinguir a las células de Reed- Sternberg es el inmunofenotipo mismo que de forma característica es CD30 positivo en casi todos los casos así como CD15 positivo en el 75-85% de los casos, en el 40% de los casos puede ser detectado po-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

sitivo CD20 en una escasa cantidad de células neoplásicas.

El linfoma de Hodgkin no clásico se caracteriza por la presencia de las células L&H (linfocíticas e histiocíticas o células popcorn) que son positivas generalmente a CD20, CD79, BCL6 y CD45, EMA en 50% de los casos y no son positivas a CD15 o CD30.

CUADRO CLÍNICO

En el 70 % de los casos los paciente debutan con la presencia de una adenopatía aumentada de tamaño sin algún otra sintomatología, la adenopatía suele presentarse en la región cervical o axilar, en muchas ocasiones de forma inicial coexiste con imagen de ensanchamiento mediastinal principalmente en la variedad esclerosis nodular. Otros síntomas característicos de esta entidad son los denominados Síntomas B: temperatura superior a 38° C, diaforesis nocturna, pérdida de peso superior a 10% del peso inicial en los seis meses previos al diagnóstico, por otra parte se ha descrito la denominada fiebre de Pel-Ebstein que se caracteriza por ser fiebre intermitente que recurre en intervalos variables de días o semanas y que dura una o dos semanas antes de desaparecer, otros síntomas que pueden presentar estos pacientes son la presencia de dolor en adenopatías lo cual es poco frecuente, prurito, tos, dolor torácico, disnea, hemoptisis asociados estos últimos a afección de adenopatías mediastinales, datos de compresión medular en caso de que las adenopatías afecten trayectos nerviosos, Síndrome de vena cava superior en caso de afección mediastinal.

ESTADIFICACIÓN

Los linfomas de Hodgkin se estadifican utilizando la clasificación de Ann Arbor/Cotswold:

Estadio I. Afección que involucra una sola región ganglionar, o estructura linfoide (bazo, timo, anillo de Waldeyer) o afección de un solo sitio extraganglionar (IE).

Estadio II. Afección de 2 o más regiones ganglionares al mismo lado del diafragma (II) lo cual puede ir acompañado por afección extralinfática localizada o de un órgano extralinfático contiguo (IIE).

Estadio III. Afección de regiones ganglionares a ambos lados del diafragma (III) lo cual puede presentarse acompañado por infiltración localizada de un órgano o estructura extralinfática asociada (IIIE), por infiltración esplénica (IIIS) o ambos (IIIE+S).

Estadio IV. Afección diseminada de uno o más órganos extralinfáticos, con o sin infiltración ganglionar asociada o infiltración extralinfática distante.

Cada estadio se divide en A o B asignándose la letra B aquellos que presentan sintomatología B y A aquellos pacientes asintomáticos.

Se asigna X a aquellos pacientes con tumoraciones de más de 10 cm o tumoraciones mediastinales que ocupan más de un tercio del diámetro torácico. E se utiliza para designar infiltración de un sitio extranodal contiguo o un sitio distante conocido. CS indica estadio clínico y PS estadio por patología.

Para lograr la estadificación apropiada del paciente la herramienta más útil a la fecha es el PET-CT que permite la visualización de todos los sitios que presentan actividad tumoral con un alta sensibilidad. El PET es una forma no invasiva, que se basa en el metabolismo utilizando un marcador radiofarmacéutico especifico de los procesos metabólicos (metabolismo de glucosa, metabolismo de los aminoácidos, síntesis de DNA). El más usado es el análogo radiomarcado fluro-desoxiglucosa (FDG). Otro de los estudios fundamentales en la labor de estadificación de los pacientes con linfoma de Hodgkin es la biopsia de hueso que permite determinar la existencia de infiltración a nivel de médula ósea.

LABORATORIO

En pacientes con linfoma de Hodgkin es posible detectar múltiples alteraciones, es frecuente el ha-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

llazgo de anemia y de forma ocasional neutrofilia, eosinofilia, linfopenia y trombocitosis, por otra parte es común detectar la velocidad de sedimentación globular aumentada, DHL elevada hasta en el 40% de los casos, hipoalbuminemia y determinación de β2 microglobulina elevada.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se realiza a través de la asociación de un cuadro clínico característico con examen histopatológico concluyente en el cual es fundamental la detección del inmunofenotipo característico. El principal diagnóstico diferencial es con linfoma no Hodgkin.

TRATAMIENTO

Con respecto al tratamiento de esta neoplasia se han desarrollado múltiples esquemas quimioterapéuticos, hace varias décadas el estándar de tratamiento era el esquema denominado MOPP, mismo que presentaba el inconveniente de asociarse a múltiples efectos adversos, actualmente el estándar de tratamiento es el esquema quimioterapéutico ABVD (Doxorrubicina, bleomicina, vinvlastina, dacarbazina), que se asocia a menor cantidad de efectos adversos, otro de los esquema de quimioterapia que actualmente ha demostrado alta respuesta en estos pacientes es el esquema BEACOPP (bleomicina, etopósido, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazina, prednisona) que incluso se considera como una alternativa adecuada para pacientes que no presentan buena respuesta al esquema ABVD inicial.

El linfoma de Hodgkin tiene la característica de ser radiosensible de tal manera que una de las herramientas útiles en el tratamiento de estos pacientes es la radioterapia, se ha utilizado actualmente la radioterapia sobre el campo afectado en pacientes en estadio I o II tras el termino de sus ciclos de radioterapia con resultados favorables, de igual forma se ha utilizado la radioterapia en pacientes en estadios avanzados con respuestas parciales al termino de sus ciclos de quimioterapia.

En el caso de pacientes refractarios a tratamiento quimioterapéutico referido más radioterapia se utiliza el trasplante autólogo de células hematopoyéticas.

En el caso particular del linfoma de Hodgkin no clásico en decir la variedad nodular de predominio linfocítico se ha demostrado beneficios con el uso de rituximab (anti CD20).

FACTORES DE RIESGO

Se han detectado factores que se han catalogado de mal pronóstico para los pacientes con linfoma de Hodgkin que son los siguientes:

Albumina sérica < 4 g/dl
Hemoglobina < 10.5 g/dl
Sexo masculino
Estadio IV
Edad > = 45 años
Leucocitos>= 15.000/ml
Linfocitos < 600/ml o < 8% de la formula leucocitaria

BIBLIOGRAFÍA

1. Young NS, Gerson SI, High KA (Eds.). Clinical Hematology. Philadelphia: Elsevier Inc; 2006.
2. Handin RI, Lux SE, Stossel TP (Eds.) Blood. Principles and Practice of Clinical Hematology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
3. Rusko J, Lebowitz H, Brown RY (Eds.). Hematology-Oncology Therapy. New York; 2006.
4. Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, eds. Clinical Oncology. 3rd ed.New York, NY: Churchill Livingstone; 2004, p2849-81.
5. National Comprehensive Cancer Network NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology.v2. 2008. Disponible en: http://www.nccn.org
6. De Vita V, Hellman S, Rosenberg SE. Cancer Principles and Practice of Oncology. 8 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2008.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

89 LINFOMA NO HODGKIN

Silvia Rivas Vera / Ana Salinas Torres / Patricia G Ontiveros Nevares

En los últimos años los linfomas y el cáncer de pulmón han contribuido de manera significativa en el aumento de la incidencia de las neoplasias a nivel mundial. Este incremento se traduce como un problema de salud pública presente y a mediano plazo.

Hasta el momento no se han tomado medidas de salud pública encaminadas a la detección temprana del Linfoma no Hodgkin (LNH), el quehacer diario de los especialistas en esta área hace ver que existe una referencia tardía con las consecuencias esperadas de menores posibilidades de curación, mayor deterioro de la calidad de vida de los pacientes y un impacto directo en los recursos familiares e institucionales. Por esta razón, el objetivo de este capítulo es proporcionar de manera sencilla y rápida, información en relación a su frecuencia, factores pronósticos, tipos de tratamiento e impacto del LNH.

INCIDENCIA

Solo en Estados Unidos, la frecuencia de linfomas hace 50 años era de 1.3/100,000 habitantes, con un incremento del 10% cada 10 años. Actualmente es de 5.4/100,000 habitantes.

En México, la tasa de mortalidad por cáncer se ha incrementado, tanto en el hombre como en la mujer, principalmente a partir de los 70 años independientemente del género. La mortalidad por linfoma está dentro de las diez primeras causas. La morbilidad por LNH afecta a aquellos en edad productiva (15 a 44 años). En los varones ocupa el sexto lugar, después de cáncer de próstata y piel mientras que en las mujeres ocupa el sexto lugar después del cáncer ginecológico.

De acuerdo con los reportes del Registro Histopatológico de Neoplasias (RHNN) de la Secretaría de Salud, se observa un incremento del 20% en estas neoplasias de 1994 al 2001.

ETIOPATOGENIA

No se ha podido determinar una causa directa para el desarrollo LNH, sin embargo, se han identificado factores predisponentes como son antecedentes familiares, inmunodeficiencia (congénita o adquirida), agentes infecciosos virales o bacterianos que se consideran el detonador principal para la activación o inhibición de ciertos oncogenes (alteración de proteínas reguladores de las vías celulares), las condiciones laborales (exposición a radiaciones o benceno)(Tabla 89-1.) La presencia de uno de estos factores no explica el desarrollo de la enfermedad por lo que se debe considerar a la multicausalidad en su etiopatogenia.

CUADRO CLÍNICO

En la mayoría de los casos, el LNH suele mani-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

festarse inicialmente con la presencia de adenopatía visible. Puede ser localizada o diseminada y pequeña o voluminosa que en ocasiones produce compresión del paquete neurovascular o de las vías aérea, digestiva, urinaria, etc).

Deben considerarse los siguientes datos clínicos:

Edad

Es un factor importante para sospechar que una adenopatía sea benigna o maligna. El LNH en general tiene 2 picos de presentación, en los jóvenes (12 a 20 años), predomina la forma agresiva, en los adultos (50 a 70 años) la forma indolente. Además existe una variación geográfica. En los menores de 15 años debe sospecharse como primera causa de adenopatía a la mononucleosis infecciosa (infección por virus de Epstein Barr).

Tabla 89-1. Etiopatogenia del Linfoma no Hodgkin

Familiar
Mayor riesgo en caso de existir en la familia un caso de LNH
Inmunodeficiencias
Inmunodeficiencia heredada
Infección por VIH o presencia de SIDA
Uso de inmunosupresores (ciclosporina, micofenolato de mofetilo, etc
Enfermedades Autoinmunes (Lupus eritematoso diseminado, artritis reumatoide, Síndrome de Sjöegren)
Virus y bacterias
Virus de Epstein Barr
Virus de la hepatitis C
Virus herpes tipo 6 y 8
Helicobacter pylori
Borrelia burgdorferi
Radiaciones
Arma nuclear
Terapéutica
Luz ultravioleta
Ocupacional/laboral
Radiólogos, radioterapeutas, técnicos radiólogos
Agricultura (pesticidas)
Metalurgia
Exposición a benceno o derivados
Tintes para el pelo

Evolución

Evolución acelerada o rapidez en la diseminación a otros territorios. Estas características son comunes en los linfomas agresivos. En los linfomas muy agresivos se mide en días (linfoma de Burkitt, linfoma linfoblástico) a semanas, en los agresivos (linfoma difuso de células grandes). En el caso de los linfomas indolentes, el crecimiento es muy lento, se puede medir en meses incluso años (linfoma folicular) Tabla 89-2.

Tabla 89-2. Evolución de los Linfomas

Tipo de Linfoma	Tiempo de crecimiento
Linfomas muy Agresivos	Días
Linfomas Agresivos	Semanas
Linfomas Indolentes	Semanas a meses

Tamaño

Aunque el tamaño puede estar influido por la edad y la exposición antigénica repetida, entre otras, puede ser indicio de una neoplasia cuando se observan adenopatías mayores de 1.5 x 1.5 cm.

Localización

En general, la localización no influye para diferenciar entre una adenopatía benigna y una maligna. Por ejemplo, las adenopatías inguinales no siempre reflejan la presencia de una neoplasia maligna, ya que es una zona de drenaje de la región genitourinaria por lo que se asocia con mayor frecuencia a procesos infecciosos inflamatorios.

Dolor

En una linfadenopatía de tipo inflamatorio el dolor a la palpación es característico, además de aumento de temperatura, eritema y fluctuación loca-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

les. La presencia de trayectos de drenaje visibles asociados a la adenopatía normalmente se presenta en procesos infecciosos (ej.actinomicosis) La adenopatía en los linfomas es de consistencia ahulada,y muchas veces está fija a planos profundos.

Esplenomegalia

En gente joven puede ser la manifestación de un proceso infeccioso como la mononucleosis infecciosa en cuyo caso, también es dolorosa. En los adultos, se incrementa la posibilidad de un proceso maligno como síndromes linfoproliferativos (linfomas, leucemias) y raramente se presenta en carcinomas.

La correlación de todas estas características permitirá una sospecha fundamentada y la decisión de biopsiarla. Si existe adenopatía sin foco infeccioso, indolora, sin calor, de crecimiento constante y probablemente asociada a Síntomas B debe ser biopsiada. La progresión de una adenopatía a un conglomerado ganglionar o adenopatía en más de un sitio sin correlación con otra región anatómica (ej, axilar derecho, cervical izquierdo) o en un sitio poco frecuente, también debe biopsiarse.

Dos terceras partes de los pacientes estarán asintomáticos y una tercera parte con sospecha de una neoplasia linfoide, tendrán “síntomas B” al diagnóstico, conformados por la tríada característica de:

Fiebre. Temperatura de 37.5º a 38º C en un paciente sin datos de infección, de predominio vespertino y nocturno, duración variable y con mejoría clínica notable al remitir.

Diaforesis profusa: Sudores nocturnos importantes no asociados a la temperatura ambiente o fiebre; en las mujeres menopáusicas habrá que diferenciarla del síndrome climatérico, principalmente porque no hay ansiedad y por el horario de presentación.

Pérdida de peso: Mayor del 10% del peso corporal en los 6 meses previos al diagnóstico y anorexia, secundarias a la liberación de citoquinas por el linfoma. En este parámetro existe frecuentemente la asociación con la baja ingesta de alimentos por lo que es muy importante diferenciar entre baja ingesta voluntaria y anorexia.

La destreza clínica para diferenciar entre un síntoma B o un síntoma aislado o asociado a otra causa no maligna, redundará en la posibilidad de un diagnóstico oportuno de la enfermedad o en su progresión. En un estudio nacional se identificó una relación directa entre el número de síntomas y la mayor progresión de la enfermedad; con un solo síntoma, la enfermedad estuvo localizada mientras que con dos o más, generalmente fue diseminada, lo que repercutió en forma negativa en el pronóstico de los pacientes.

CLASIFICACIÓN

Los LNH constituyen un grupo de neoplasias linfoides de gran heterogeneidad histológica, clínica y evolutiva. El desarrollo científico en este campo ha sido uno de los más importantes y gracias al uso de la inmunohistoquímica, la citogenética y la biología molecular, se ha logrado que este grupo de enfermedades se pueda clasificar mejor e intentar “ordenarlas” en subgrupos, lo que permite entender mejor su evolución clínica y decidir el tratamiento adecuado. Este es un hecho de gran importancia porque se ha logrado llegar a un consenso para la clasificación histopatológica de las neoplasias hematológicas, de tal forma que es posible explicar sus características biológicas y correlacionarlas con la clínica.

Clasificación REAL/OMS

La clasificación de las neoplasias linfoides REAL (Revised European-American classification of Lymphoid neoplasma), se incluye dentro de la clasificación de la OMS (Organización Mundial de la Salud) del 2008.

Esta clasificación es sencilla y es la más utilizada actualmente. Divide a las neoplasias según la madurez de la célula linfoide (inmaduras o maduras) y su origen inmunológico (B, T ó T/NK).

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Tabla 89-3. Esta clasificación contempla más de 30 tipos diferentes de LNH, cada uno con características propias. Sin embargo, desde el punto de vista inmunológico entre el 80 y 85% de los linfomas son de estirpe B y el resto, T y morfológicamente, una tercera parte de todos los linfomas corresponde a linfoma difuso de células grandes (LDCG), otra tercera parte a linfomas foliculares (LF) y el 33 % restante a los otros linfomas (incluyendo a los T y T/NK).

La tarea del clínico es sospechar el diagnóstico y la del patólogo, confirmarlo. Desafortunadamente la histología del linfoma no siempre es sencilla y se requiere de patólogos con experiencia.

DIAGNÓSTICO

No existen métodos efectivos para identificar poblaciones con alto riesgo para desarrollar linfoma. El diagnóstico definitivo solo puede hacerse por biopsia de ganglios patológicos o tejido tumoral. Por esta razón, el primer paso en el estudio de cualquier sospecha clínica de linfoma es indispensable contar primero con una biopsia escisional y posteriormente determinar otros sitios y órganos afectados por la enfermedad.

Se requiere una historia clínica cuidadosa con especial atención en la presencia de síntomas "B". La exploración física debe ser completa. Los estudios de laboratorio que deben solicitarse son: biometría hemática completa, pruebas de función hepática, deshidrogenasa láctica, química sanguínea, electroforesis de proteínas y beta2- microglobulina. Son esenciales biopsia de médula ósea, tele de tórax y TAC para valorar la extensión de la enfermedad.

La importancia de la biopsia en el diagnóstico

Frecuentemente antes de realizar una biopsia

Tabla 89-3. Clasificacion de los Linfomas, OMS

NEOPLASIAS DE CÉLULAS B	NEOPLASIAS DE CÉLULAS T
De células precursoras B	De células precursoras T
Leucemia/ linfoma linfoblástico de células precursoras B	Leucemia/ linfoma linfoblástico de células precursoras T
	Linfoma NK Blastoide
De células B maduras	De células T / NK maduras
Leucemia linfocitica B crónica/ Leucemia de células B pequeñas	Leucemia linfocitica T crónica
	Leucemia prolinfocitica de células T
Leucemia prolinfocitica de células B	Leucemia linfocitica de células T granulares
Linfoma linfoplasmocitico	Leucemia de células NK
Linfoma de células B de la zona marginal esplénica	Linfoma / Leucemia de células T del adulto
Leucemia de células peludas	Procesos Primarios extranodales
Mieloma múltiple	Linfoma de células NK extranodal de tipo nasal
Leucemia de células plasmáticas	Linfoma de células T asociado a enteropatia
Plasmocitoma	Linfoma de células T gamma delta hepatoesplénico
Procesos primarios extranodales	Linfoma de células T subcutáneo seudo-paniculitico
Linfoma de células B de la zona marginal extranodal	Micosis fungoide / síndrome de sézary
De tejido linfoide asociado a mucosas (MALT)	Linfoma anaplasico de células grandes CD 30+
De Predominio nodal	Predominio nodal
Linfoma de células del manto	Linfoma T periférico
Linfoma centrofolicular	Linfoma de Lennert o linfoepiteloide
Linfoma de la zona marginal / nodal	Linfoma de células T angioinmunoblastico
Linfoma difuso de células B grandes (Burkitt)	Linfoma anaplasico de células grandes primario sistémico

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

ganglionar se prescribe de forma empírica, un curso de antibióticos + esteroides, lo que está completamente contraindicado si no se tiene un diagnóstico preciso y todavía más, si no hay datos clínicos de infección. Esta conducta no solo retrasa el diagnóstico sino que el uso de esteroides oculta los signos y síntomas del linfoma.

Por lo anterior se recomienda:

- No utilizar esteroides como antiinflamatorios
- Dar antibióticos sólo ante datos clínicos claros de infección
- Iniciar un tratamiento específico sólo cuando se tenga el diagnóstico histopatológico de linfoma.
- En caso de linfadenopatía de crecimiento rápido, realizar la biopsia para obtener un diagnóstico oportuno
- Si no es posible realizar la biopsia o no se cuenta con un patólogo experto en el área, agilizar la referencia del paciente al especialista

Cómo elegir el mejor sitio para una biopsia

Se recomienda tomar en cuenta los siguientes aspectos:

- Si existe más de un sitio de adenopatía afectada, escoger la de mayor tamaño y de preferencia periférica.
- Seleccionar adenopatía cervical o axilar en caso de existir
- La última región a seleccionar es la inguinal. Solamente se escogerá si:
  a) Es la única adenopatía
  b) Es la de mayor tamaño o más accesible
- En caso de que no exista adenopatía periférica, el siguiente sitio es la mediastinal (si está presente), por su mejor acceso que las intraabdominales o retroperitoneales.
- Si todas las adenopatías tienen un mismo tamaño y están diseminadas, el orden a escoger es el siguiente: supraclavicular, cervical, axilar, epitroclear y por último, inguinal.

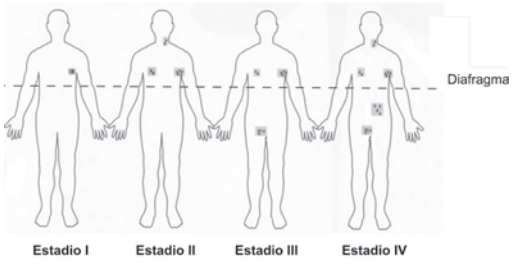
Biopsia escisional y por aspiración con aguja fina (BAAF)

La biopsia escisional es el mejor método para establecer el diagnóstico y el tipo exacto de LNH, proporciona suficiente tejido y causa molestias mínimas al paciente, la arquitectura ganglionar es necesaria para su tipificación y clasificación. A través de su interpretación por microscopía de luz complementada por tinciones especiales, inmunofenotipo, citogenética y otra información disponible.

El uso de la BAAF no permite valorar la arquitectura ganglionar y lo escaso del material impide la realización de estudios de inmunohistoquímica por lo que finalmente se llegará a la realización de una biopsia escisional. Por lo tanto, la BAAF es útil para diferenciar entre un proceso inflamatorio y uno maligno y además, en el caso de sospecha de recaída en pacientes con LNH.

ESTADIFICACIÓN

El estadio clínico de la enfermedad tiene un gran significado terapéutico y pronóstico en el tratamiento de los linfomas. Aunque inicialmente se propuso para la enfermedad de Hodgkin, el sistema de Ann Arbor se ha aplicado a los linfomas (Fig. 89-1) con consideraciones adicionales del volumen o tamaño de los tumores en forma individual. Este sistema no refleja la naturaleza no contigua de la diseminación de la enfermedad en



http://MedicoModerno.Blogspot.Com

LNH, no discrimina bien entre los estadios III y enfermedad intermedia IV y no toma en cuenta el tumor voluminoso o el número de sitios extraganglionares.

Una vez que se ha completado el estudio del paciente deberá estadificarse de acuerdo a la Clasificación de Ann Arbor con consideraciones adicionales del volumen o tamaño de los tumores en forma individual y en el caso de linfomas de presentación exclusivamente extraganglionar, con el sistema TNM.

FACTORES PRONÓSTICOS

El objetivo de todo índice pronóstico es asignar a los pacientes en grupos con factores de riesgo similares y crear un modelo predictivo de evolución a partir de un número determinado de variables presentes en el momento del diagnóstico, en cuanto a la respuesta al tratamiento y en especial a la supervivencia.

La identificación oportuna de los factores de riesgo, cuando se ha realizado el diagnóstico tempranamente, acompañado de la referencia a tiempo, brindará al paciente la oportunidad de recibir el tratamiento más apropiado a sus condiciones y por ende, impactará en su pronóstico favorablemente.

Índice Pronóstico Internacional (IPI)

Es un sistema de estadificación que ha permitido determinar ciertas características clínicas, de imagen y de laboratorio, para identificar grupos de riesgo para mortalidad en el caso de linfomas agresivos. Las variables que considera son: edad, estado funcional del paciente (medido por la escala ECOG), la deshidrogenasa láctica (DHL), el estadio clínico avanzado (Ann Arbor III/IV) y la infiltración extraganglionar por linfoma. Tabla 89-4.

Índice Pronóstico para Linfoma Folicular (FLIPI)

Para el linfoma folicular (el más frecuente de los indolentes), se ha propuesto este índice que utiliza también algunos indicadores clínicos, de imagen y laboratorio: anemia (hemoglobina < 12 g/dL), estado funcional (ECOG), número de regiones ganglionares afectadas (>3), estadio de Ann Arbor (III/IV) y DHL. Tabla 89- 5

TRATAMIENTO

El tratamiento dependerá en gran medida del diagnóstico histopatológico apoyado por la inmunohistoquímica. La quimioterapia debe "individualizarse" tomando como base los factores pronósticos referidos. Se revisarán algunas sugerencias y aquellas que actualmente se consideran estándar, la elección dependerá del criterio del hematólogo u oncólogo a cargo.

Actualmente se han incorporado al armamento terapéutico para los linfomas a los anticuerpos monoclonales. Son moléculas específicas contra las células tumorales para realizar un tratamiento dirigido (terapia blanco) sin aumentar la toxicidad.

Tabla 89-4. Índice Pronóstico Internacional para Linfomas Agresivos (IPI)

Grupos de riesgo	No. factores de Riesgo	Remisión Completa (%)	Supervivencia libre de recaída a 2 años (%)	Supervivencia libre de recaída a 2 años (%)
Bajo	0-1	87	79	70
Bajo-intermedio	2	67	66	50
Alto-intermedio	3	55	59	49
Alto	4	44	58	40

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Tabla 89-5. Índice Pronóstico Internacional para Linfomas Indolentes (FLIPI)

Grupos de riesgo	No. factores de Riesgo	Supervivencia Global a 5 años (%)	Supervivencia Global a 5 años (%)	Riesgo Relativo	Intervalos de Confianza 95%
Bajo	0-1	90.6	70.7	1	No alcanzado
Inermedio	2	77.6	50.9	2.3	1.9-2.8
Alto	> 3	52.5	35.5	4.3	3.5-5.3

En el caso de los LNH de células B, se descubrió que aproximadamente el 85% de ellos expresa en su superficie un antígeno identificado como CD20. El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra ese antígeno. Hoy la combinación de estos anticuerpos con la quimioterapia (inmunoquimioterapia) es la mejor alternativa para el tratamiento de los linfomas B, con la ventaja de no adicionar toxicidad a la quimioterapia estándar.

Terapia estándar de acuerdo al diagnóstico histopatológico

Para los linfomas más frecuentes se recomiendan las siguientes terapias:

Linfoma Difuso de Células Grandes. El tratamiento de elección es la inmunoquimioterapia a base de rituximab + CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona)

Linfoma Folicular. No existe un esquema estándar y los tratamientos van desde solo vigilar y esperar a la progresión de la enfermedad, a dar rituximab como monoterapia o bien, combinar rituximab con CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona) o con FC (fludarabina, ciclofosfamida).

Linfomas MALT. Dependiendo de la extensión de la enfermedad pueden utilizarse antibióticos si se demuestra la presencia de *H pylori* hasta inmunoquimioterapia. La cirugía no es de primera elección.

Linfoma del Manto. Se prefiere quimioterapia intensa en menores de 65 años rituximab + hiper-CVAD (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, dexametasona) alterno con MTX/AraC (metotrexate, citarabina) y consolidación con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. En mayores de 65 años, R-CHOP o R-FC son buenas alternativas.

Terapia estándar de acuerdo al diagnóstico histopatológico

De acuerdo a los factores de riesgo se puede optar por los siguientes esquemas:

Riesgo Bajo en linfomas agresivos. R-CHOP + radioterapia en caso de enfermedad voluminosa (> 10 cm).

Riesgo Bajo en linfomas indolentes. Probablemente rituximab solo o inmunoquimioterapia corta (R-CHOP ó R-CVP)

Riesgo Intermedio en linfomas agresivos. R-CHOP intensivo (cada 14 días) podría ser una elección

Riesgo Intermedio en linfomas indolentes. Inmunoquimioterapia con antracíclico o fludarabina

Riesgo Alto en linfomas agresivos. Inmunoquimioterapia y en algunos casos consolidación con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos o inmunoquimioterapia intensiva en mayores de 65 años

Riesgo Alto en linfomas indolentes. Inmunoquimioterapia con antracíclico o fludarabina.

CONCLUSIONES

La identificación de los factores de riesgo cuando se ha realizado el diagnóstico tempranamente acompañado de la referencia a tiempo, brindará la oportunidad al paciente de recibir el tratamiento más apropiado a sus condiciones lo que impactará favorablemente en su pronóstico. La lección

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

del tratamiento dependerá del criterio del hematólogo u oncólogo responsables.

BIBLIOGRAFÍA

1. Registro Histopatológico de Neoplasias 2001. Secretaría de Salud. México
2. Küppers R, Klein U, Hansmann ML y cols. Mechanism of disease: Cellular origino f Human B-cell lymphomas. N Engl J Med 1999, 314:1520-9.
3. Armitage JO, Wissenbuerger DD. New approach to classifying non-Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol 1998; 16:2780-95
4. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J y cols. World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues. Report of the Clinical Advisory Committee Meeting-Arlie House, Virginia, November 1997. J Clin Oncol 1999; 17:3835-49.
5. Rivas-Vera S. Linfomas no Hodgkin. En: Síndromes Hematológicos y su relación con las enfermedades que los producen. Ed. Prado, México. 2006.
6. Lee Y, Terry R, Lukes RJ. Lymph node biopsy for diagnosis: a statiscal study. J Surg Oncol 1980; 14:53-60
7. Pangalis GA, Vassilakopoulus TP, Boussiotis VA y cols. Clinical Approach to lymphadenopathy. Semin Oncol 1993; 20:570-82
8. The International NHL Prognotic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin lymphoma. N Engl J Med 1993; 329:987-94
9. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P y cols. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. Blood 2004; 104:1258-65.
10. Habermann T, Steensman DP. Lymphadenopathy. Mayo Clin Proceeding 2000; 75:723-32
11. Ignacio G y cols, Proceedings AMEH, 2006.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

90

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA(LLA)

Christian Ramos Peñafiel / Etta Rozen Fuller

INTRODUCCIÓN

La leucemia aguda linfoblástica (LAL) es una enfermedad maligna que se caracteriza por una proliferación descontrolada de células linfoides inmaduras, que en invaden la médula ósea bloqueando la hematopoyesis normal.[1]

Su expresión clínica es variable, ya que se reconocen diferentes subtipos de acuerdo a las características biológicas, marcadores moleculares, lo que le ha permitido el desarrollo de una clasificación de riesgo. La clasificación en subgrupos de riesgo ha permitido instituir diferentes tratamientos. Desafortunadamente en nuestro país no se tienen cifras estadísticas en cuando a la incidencia. De acuerdo al *Registro Epidemiológico de las Neoplasias Hemato-Oncológicas* realizado en el 2002, se registraron alrededor de 10,400 casos nuevos, correspondiendo las LAL al 9.6% del total de cánceres diagnosticados en ese año.[2]

Tiene una incidencia entre 4-5 por 100,000 habitantes entre los 2 a 4 años de edad, disminuye durante la infancia tardía, la adolescencia y adultos jóvenes, para hacer un pequeño pico después de los 50 años (1/100,000 habitantes). Predomina en el sexo masculino.[3,4]

En México la tasa de mortalidad reportada en el 2002 fue de 6.1 por 100,000 habitantes. A partir de los 35 años la tasa de mortalidad se duplica tanto en hombres[4,5] como en mujeres[3,8] y alcanza su nivel máximo en el grupo de 65 años.[5] En el Hospital General de México S.S.A (HGM) en un reporte realizado en el periodo 2000-2006 se atendieron un número de 886 pacientes con leucemia. Las leucemias agudas ocuparon el segundo lugar (38.4 %). El mayor número de estos casos representa la leucemia linfoblástica aguda (60 %) con una tasa de 72.8 casos nuevos por año.[6]

Experiencias similares se han encontrado en diferentes países en Latinoamérica: Rego y cols. (Brasil) compararon diversas regiones de Brasil describiendo 230 casos con una supervivencia a 10 años del 52% (considerando que se registró tanto con población pediátrica como población adulta) y una mortalidad en inducción cercana al 11%.7 Puga y cols. (Chile) evaluaron a 51 encontrando RC en alrededor del 64% con una mortalidad temprana del 22% la mayor parte secundarias a infecciones. La supervivencia a 5 años fue del 24%.[8]

Mejia y cols. en un reporte acerca de Incidencia de leucemias agudas en la Ciudad de México en la población pediátrica encontraron una mayor incidencia en delegaciones como Álvaro Obregón, Cuauhtémoc, Gustavo A. Madero, Iztacalco y Venustiano Carranza.[9]

Aunque varios factores como agentes infecciosos, estado socioeconómico, exposición a carcinógenos ambientales, drogas citotóxicas y

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

alteraciones citogenéticas se han relacionado con el desarrollo de LAL, en muy pocos casos es posible establecer la relación directa de los mismos como la causa de la enfermedad.[4]

Entre los que se ha encontrado una asociación mas fuerte, esta el *virus de Epstein-Barr* (VEB) y el *virus de inmunodeficiencia humana (VIH)* en pacientes con LAL de células B maduras, así como algunos factores y enfermedades genéticas en las que se ha visto que el riesgo de desarrollar leucemia aguda es varias veces mayor que en la población general.[10-13] Otros factores también considerados carcinogénicos son la exposición accidental o terapéutica a la radiación, contacto con productos de desecho industrial, gasolina, diesel, emisión de motores, cigarrillos, tintes de cabello, anfetaminas y exposición a campos electromagnéticos.[14-18]

FACTORES QUE INFLUENCIAN EN EL PRONÓSTICO

El estudio molecular de alteraciones genéticas comunes en células leucémicas ha contribuido en forma importante al entendimiento de la patogénesis y pronóstico de la LLA. Aunque la frecuencia de subtipos genéticos particulares es diferente entre adultos y niños, el mecanismo general subyacente que produce la LAL es el mismo. Estas alteraciones incluyen la expresión aberrante de proto-oncogenes, traslocaciones cromosómicas que crean fusiones de genes que codifican actividad de kinasas, factores de transcripción alterados, así como hiperdiploidias que involucran a más de 50 cromosomas.

Estos cambios genéticos contribuyen a la transformación leucémica. Se alteran procesos de regulación celular básicos al mantener o aumentar la capacidad de auto-renovación, pérdida del control de proliferación normal, bloqueo de la diferenciación y aparición de resistencia a las señales de muerte celular programada.[19-24]

El trastorno numérico más frecuente es la hiperdiploidia, que se observa en la LAL-B y en LAL-común, con un pronóstico favorable. Por el contrario, la hipodiploidia conlleva un pronóstico adverso. La t (12; 21) da lugar al gen de fusión TEL/AML1, se asocia a fenotipo pre-B y es muy frecuente en la edad pediátrica.[25-26]

Las translocaciones t(8;14), t(8;22) y t(8;2) se observan en la variedad L3; la t(1;19) se asocia con fenotipo pre-T en un 25% de los casos, la t(11;14) se relaciona con LAL-T en 20% de los pacientes. [27,28]

En base a las alteraciones citogenéticas encontradas y su correlación clínica, el CALGB (*Cancer and Leukemia Group B*) sugiere la división en tres subgrupos pronóstico: 1) mal pronóstico: que incluye t (9; 22), t (4; 11), -7 y +8; 2) cariotipo normal; y 3) misceláneos que incluye

Tabla 90-1. Anormalidades cromosómicas en los pacientes con LLA al diagnóstico

Anormalidad cromosómica	LLA adulto	LLA pediátrica
t(9;22) BCR-ABL	25-30%	3%
t(4;11), t(11;19), t(9;11) re-arreglos MLL	10%	8%
t(12;21) TEL-AML1	2%	22%
t(8;14), t(2;8),t(8;22) MYC	4%	2%
t(1;19) E2A-PBX1	3%	5%
HOX11L2 5q35	1%	2.5%
Hipodiploidia < 45 cromosomas	2%	1%
Hiperdiploidia >50 cromosomas	7%	25%
Otras alteraciones	23%	22%

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

otras alteraciones estructurales. El promedio de SVLE fue de 11%, 38% y 52% respectivamente. Estos datos muestran que los hallazgos citogenéticos pueden proporcionar información muy importante para estratificar por riesgo.[27]

La LAL Ph/bcr-abl-positivo es el subgrupo de peor pronóstico de las LAL del adulto; el diagnóstico se establece por análisis citogenético de la translocación t(9;22) y por la detección con análisis de PCR del rearreglo bcr-abl. Recientemente se ha reportado la presencia de alteraciones citogenéticas secundarias hasta en un 68% de un grupo de pacientes con t (9; 22) o sus variantes. En estudios recientes los porcentajes de remisión reportados van del 66% hasta 80%, sin embargo, menos del 10% de los pacientes alcanzan remisión molecular después de tratamiento intensivo de inducción.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

A pesar de que la presentación clínica es variable, la presentación es insidiosa, generalmente en un lapso menor de 4 semanas. Los síntomas generalmente reflejan la falla medular condicionada por la invasión de células leucémicas (anemia, trombocitopenia, neutropenia). Cerca de la mitad de los pacientes al diagnóstico cuentan con procesos infecciosos al diagnóstico. En la población del Hospital General de México, se registró el síndrome anémico en alrededor del 78% de todos los pacientes, síndrome febril en un 43% y manifestaciones hemorrágicas en un 35%.

La expansión masiva de los blastos puede producir dolor óseo, artralgias. Cerca de la mitad de los pacientes presenta hepatomegalia, esplenomegalia, en la población del HGM se docu-

Tabla 90- 2 Estudios para un paciente con LLA

Estudios para diagnóstico	
Biometría hemática	
Análisis de la Médula ósea por Aspiración	
Inmunofenotipo de Médula ósea y Sangre Periférica	
Citoquímica (tinción PAS, para el diagnóstico diferencial con LAM (Sudan Negro, Mieloperoxidasa: MPO) en la LAL se encuentra PAS+, MPO-, Sudán negro –	
Estudios de evaluación ya al diagnóstico	
Química Sanguínea completa y Pruebas de funcionamiento hepático.	
Electrolitos séricos (Na, K, Mg, Ca, P,)	
Pruebas de hemostasia (TP,TTPA, TT, Fibrinógeno, Dímeros D)	
Estudios para la estadificación por riesgo	
PCR para BCR-ABL: rompimiento menor p 190 (70% de los casos), rompimiento mayor p210 (20%), ambos (6%)	
Citogenética de MÉDULA ÓSEA	
Punción lumbar diagnóstica	
Estudios a realizar en diversos tratamientos de quimioterapia	
L-Asparaginasa:	Medición 2 veces a la semana de las pruebas completas de hemostasia
	Medición de la amilasa y lipasa dos veces por semana
	Medición de PFH dos veces por semana
Metotrexate:	Medición periódica cada 8 hrs del pH urinario, mantenimiento de la alcalinización urinaria para evitar la precipitación
Régimen de Quimioterapia: BH, PFH, ES dos veces por semana	

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

mentó hepatomegalia en un 32% de los pacientes y esplenomegalia en un 29%. Pueden observarse masa mediastinal en la radiografía de tórax o en la CT en especial en la LLA-T. Menos frecuente se observa manifestaciones como derrame pleural o infiltración cutánea.

Cerca del 8-10% de los pacientes al momento del diagnóstico refieren manifestaciones como cefalea, vómitos, alteración en el estado de conciencia o manifestaciones focales (parálisis en pares craneales) lo que hablaría de una infiltración leucémica al sistema nervioso central. Otros sitios de afección extramedular pueden ser testículos, retina, riñón pero cualquier órgano se puede ver envuelto en la infiltración.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

En conjunto con la historia clínica, la exploración, se necesita la evaluación en base a diversos estudios de laboratorio para poder confirmar el tipo de riesgo del paciente. Los estudios de laboratorio se resumen en la Tabla 90-2.

Evaluación de Rutina

La biometría hemática de rutina puede revelar diversas alteraciones. La presencia de anemia se detecta en la mayor parte de los pacientes, esta es de tipo normocítica, normocrómica. Cerca de un tercio de los pacientes cuentan con cifras de plaquetas menores de 25,000 x106/L. Pueden observarse alteraciones en los leucocitos, incluyendo leucopenia pudiendo llegar a ser severa o leucocitosis dependiente de blastos. La hiperleucocitosis por encima de 30,000x 106/L se observó en promedio del 20.7% de los pacientes, y alrededor del 17% contó con cifras por encima de 100,000x106/L

Las alteraciones metabólicas pueden incluir hiperuricemia, las pruebas de la hemostasia se encuentran generalmente normales.

Punción Lumbar

La punción lumbar generalmente se realizan al momento del diagnóstico para poder examinar el LCR, De acuerdo a los hallazgos se puede identificar la infiltración a SNC. Para hacer el diagnóstico de infiltración a el sistema nervioso central (SNC) se requiere la presencia de más de 5 leucocitos/ μL en el líquido cefalorraquídeo (LCR), con blastos en la diferencial.[29] La presencia de infiltración inicial al SNC en pacientes pediátricos es de alrededor del 5%,[30] sin el apoyo de una adecuada profilaxis alrededor del 50 -75% de estos pacientes mostrará recaída a sistema nervioso central. Los pacientes adultos con LLA muestran una baja incidencia de infiltración inicial a SNC pero al igual que los pacientes pediátricos muestran recaídas frecuentes. Thomas y cols. reportan una mayor incidencia de infiltración a SNC al diagnóstico en los pacientes con ALL FAB L3 (tipo Burkitt) siendo de alrededor del 42%.[23] Lazarus y cols. en su reporte del UKALL/ECOG E2293 mencionan una incidencia menor del 5% de infiltración leucémica al diagnóstico, siendo los pacientes con B-ALL los que mostraron una mayor incidencia de infiltración.[31]

Evaluación de la Médula ósea (AMO)

Todos los pacientes deben de realizarse un AMO, rutinariamente se realiza el análisis morfológico, citoquímico, citogenético e inmunofenotipo.

Tabla 90- 3. Clasificación alteración en el LCR en la LLA.[28]

	Características del LCR
CNS 1	Punción lumbar no traumática, menos de 10 eritrocitos x μl y no blastos identificados por centrifugación
CNS 2	Punción lumbar con menos de 5 leucocitos por μl con blastos posterior a la centrifugación
CNS 3	Punción lumbar con punción no traumática con más de 5 leucocitos μl con blastos
PL traumática	Punción lumbar traumática a aquella con más de 10 eritrocitos por microlitro.[28]

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Tabla 90-4. Clasificacion morfologica de las Leucemias Linfoblasticas de acuerdo a la FAB

Característica	L1	L2	L3
Tamaño celular	pequeño	grande	Grande
Cromatina nuclear	Fina o en grumos	fina	Fina
Forma núcleo	Regular puede tener hendiduras o plicaturas	Irregular, puede tener hendiduras o plicaturas	Regular, oval o redondo
Nucleólo	Indistinguible	Uno o más, grande, prominente	Uno o más, grande prominente
Citoplasma	escaso	Moderadamente abundante	Abundante
Basofilia	Leve	leve	Prominente
Vacuolas	ausentes	ausentes	Presentes

Clasificación de la Leucemia Aguda Linfoblástica

En el estudio de las leucemias agudas, la morfología y las tinciones histoquímicas son esenciales en la caracterización inicial de la enfermedad. La clasificación Franco-Británico-Americana (FAB) distingue 3 grupos basado en los criterios morfológicos (L1-L3). La distinción morfológica entre la variedad L1 y L2 ha perdido un valor pronóstico.[32] La morfología L3 se ha asociado con la variedad B-madura.

Morfológicamente la médula ósea se encuentra invadida por completo por blastos linfoides los cuales usualmente son por encima del 90% de todas las células nucleares, cerca del 7% de los pacientes la médula ósea se ve completamente invadida por blastos linfoides.

Inmunofenotipo

De acuerdo a las clasificaciones de la OMS, aproximadamente el 70% de los pacientes cuentan con una LLA-B, 25% cuenta con LLA de precursores T y 5% son de células B madura (Burkitt).

Los marcadores comunes de una línea B incluyen el CD10+ (CALLA), CD19+, CD20+, CD22+. En las leucemias B madura se aprecia la expresión de Ig (kappa o lambda) en conjunto con los marcadores previamente mencionados.

Los blastos de la línea T presentan marcadores como CD1+, CD2+, CD3+CD4+, CD8+. Históricamente la LLA-T se ha clasificada como de riesgo alto para recaída.

Estudios han mostrado una supervivencia mejor en pacientes T en comparación con lineaje B, pero nose muestra una diferencia entre la LLA-T tímica y T –madura

La leucemia T se presenta en alrededor del 15% de las LLA-infantil y 25% de las LLA-adulto.

De acuerdo a la clasificación EGIL la LLA –T se clasifica en:

Leucemia T: expresión citoplasmática de CD3 o en membrana

(T1): pro-T-ALL: CD7

(TII): pre-T ALL: CD2 y/o CD5 y/o CD8

(TIII):cortical ALL: CD1a

(TIV): T madura: CD3 y CD1a-

EVALUACIÓN DEL RIESGO

La evaluación correcta del riesgo de recaída es primordial para la evaluación del régimen de quimioterapia. Existen factores los cuales intervienen en la respuesta del paciente entre ellos la falla al

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

tratamiento resultado de dosis inadecuadas de quimioterapia o la resistencia intrínseca de las células blásticas (resistencia a multidrogas).[33]

Sobre esto la mayor parte de los estudios clasifican a los pacientes en diferentes categorías, riesgo estándar, riesgo alto (intermedio) y en algunas series pediátricas reconocen una clasificación denominada de riesgo muy alto (very high risk). El Children's Oncology Group ha propuesto una cuarta categoría en la cual engloban a los pacientes los cuales cuentan con un muy bajo riesgo de recaídas.[34] Los pacientes adultos se clasifican generalmente en riesgo habitual y en riesgo alto.

TRATAMIENTO DEL ADULTO DE NUEVO DIAGNÓSTICO

Las mejorías en los regímenes de tratamiento ha modificado el pronóstico de los pacientes. La terapia para la LLA es uno de los tratamientos más complejos en la oncología. Múltiples medicamentos se encuentran implicados, con dosis progresivas e intensidades con el objetivo de reconstituir la hematopoyesis normal, prevenir el desarrollo de subclonas resistentes, proveer una protección adecuada a diversos sitios denominados santuarios (eg SNC, testículos) y eliminar la enfermedad mínima residual (MRD).[35] El tratamiento de la LLA contempla generalmente tres distintas fases: inducción, intensificación o consolidación y mantenimiento – con la profilaxis a sistema nervioso central como el componente que acompaña la inducción y la consolidación.

Inducción a la remisión

La finalidad de esta fase del tratamiento es alcanzar la remisión completa (RC) al erradicar las células leucémicas y que estas no sean detectables por técnicas de laboratorio convencionales. El objetivo de la inducción a la remisión es la eliminación de cerca del 99% de todas las células leucémicas y restaurar una hematopoyesis normal. La combinación de agentes como vincristina, corticoesteroides y antracíclicos es la base de la mayor parte de los protocolos de tratamiento.

Esta combinación cuenta con un porcentaje de remisiones completas en adultos cercanos al 72-92%. La duración del tratamiento varía de alrededor de 4-8 semanas según diferentes esquemas. Los medicamentos clave, ampliamente probados son vincristina, un antracíclico (daunorrubicina, doxorrubicina), un esteroide (prednisona, metilprednisolona, dexametasona) y L-asparaginasa con RC entre 70-85%. Aproximadamente un 10-15% de los pacientes con LAL no responden al tratamiento de inducción considerándose refractarios, por lo que en caso de lograrse remisión con algún esquema alternativo, debe plantearse a la brevedad posible el trasplante con células progenitoras hematopoyéticas (TCPH).

Para considera que el paciente se encuentra en remisión completa se debe de considera los siguientes puntos:

- Reconstitución hematopoyética: Biometría hemática dentro de parámetros normales
- Menos del 5% de blastos linfoides en la médula ósea con una diferencial normal

Tabla 90- 5. Clasificación de acuerdo al tipo de riesgo

Variable	Tipo de riesgo habitual	Tipo de riesgo alto
Edad	<35 años	>35 años
Cuenta de leucocitos inicial	<30,000 para LLA-B y100,000 para LLA-T	>30,000 para LLA-B y >100,000 para LLA-T
Genética	Normal, hiperdiploidia >50cr, t(12;21)	t(9;22), t(8,14), t(4;11), hipodiploidia <45cr
Inmunofenotipo	lineaje-B	lineaje T con >100,000 leucocitos, B madura
Morfología	L1,L2	L3 (Burkitt)
Respuesta	RC a las 4 semanas	sin obtenerse RC a las 4 semanas
Infiltración a SNC	Ausente	Presente

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Tabla 90-6. Características de los Pacientes y resultados del Tratamiento e Estudios Seleccionados en pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica

Grupo de Estudio	Años	No. Pacientes	RC	Tasa de muerte	Enfermedad resistente	SVLE	Fuente
CALGB 19802	1999-2001	163	78	11	11	35% a 3 años	Larson
GIMEMA ALL 0288	1988-1994	778	82	7	11	29% a 9 años	Annino
GMALL 05/93	1993-1999	1,163	83	6	11	30% a 4 años	Goekbuget
GOELAMS	1994-1998	198	86	3	18	41% a 6 años	Hunault
Hyper CVAD	1992-2000	288	92	5	3	38% a 5 años	Kantarjian
JALSG-ALL 93	1993-1997	263	78	6	16	30% a 6 años	Takeuchi
LALA 94	1994-2002	922	84	5	11	36% a 5 años	Thomas
UCSF 8707	1987-1998	84	93	1	6	53% a 5 años	Linker
LAL2000	2000-2007	304	49.7	42.8	7.6	24% a 2 años	HGM

Consolidación – intensificación

En esta parte del tratamiento se debe erradicar la leucemia residual que no es detectable por métodos habituales de laboratorio. Pueden administrarse medicamentos diferentes a los empleados en la inducción, dosis altas de quimioterapia ó incluso utilizar nuevamente el mismo esquema de inducción.

La estrategia mas empleada son las dosis altas de citarabina y metotrexate, ya que los dos medicamentos son altamente efectivos en LAL tipo T y LAL tipo B madura.

Mantenimiento

Consiste en eliminar la probable enfermedad mínima residual después de la fase de consolidación. Solo dos enfermedades muestran beneficio con la terapia de mantenimiento hasta el momento, la leucemia promielocítica aguda y la leucemia linfoblástica aguda.[36] Casi todos los esquemas utilizan dosis diarias de 6-mercaptopurina y una dosis semanal de metotrexate durante 2-3 años máximo, ya que esta demostrado que el prolongar el mantenimiento por más de tres años no aporta ningún beneficio en la duración de la remisión y que el no dar esta parte del tratamiento disminuye en forma importante la sobrevida libre de enfermedad.

La administración de quimioterapia post-CR no seguida de mantenimiento no ha sido una terapia viable ya que no logra mantener una remisión continua tanto en adultos como en pacientes pediátricos con LLA.[37,38]

La presencia de enfermedad mínima residual al inicio de la etapa de mantenimiento es de mal pronostico mostrando una sensibilidad y especificidad de alrededor del 100% y 88.9% respectivamente si se utiliza el método de PCR fluorescencia para detectar la MRD.[39]

Profilaxis a sistema nervioso central

Matloub y cols en un estudio del Children's cancer group (CCG) compararon la administración de terapia intratecal con dos drogas versus la administración de triple dosis intratecal (citarabina, metrotextae hidrocortisona) encontrando que la incidencia acumulada de recaída a SNC fue de alrededor del 3.4% para aquellos con triple droga intratecal en comparación con la terapia doble con MTX-hidrocortisona que fue del 5.9%, pero esta diferencia no mostró impacto con la supervivencia global.[40]

Lazarus y cols en su reporte del UKALL/ECOG E2293 mencionan una incidencia menor del 5% de infiltración leucémica al diagnóstico siendo los pacientes con B-ALL los que mostraron una

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

mayor incidencia de infiltración.[31] En dicha serie la profilaxis a SNC se administró mediante la adición de metrotexate 12.5mg intratecal entre los días 15 -24 de la inducción a la remisión. Entre los riesgos de la terapia al sistema nervioso central son las segundas neoplasias, Loning y cols en un estudio sobre la experiencia de el esquema BFM evaluaron a 5006 niños entre 1979 -1995, encontraron una riesgo de 19 veces mayor para el desarrollo de tumores a sistema nervioso central en pacientes los cuales se les administró radioterapia (riesgo de 3.5% (95%CI:1.5%-5.5%) en comparación con los pacientes los cuales no se les administro radioterapia (1.2% 95% CI:0.2-2.3% P=.048).[41]

LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA CROMOSOMA PHILADELPHIA POSITIVO. (LAL PH+)

La t (9; 22) es la alteración genética más frecuente en la LAL del adulto, su frecuencia aumenta con la edad, alcanzando hasta el 50% de los casos en pacientes mayores de 50 años. Se presenta casi exclusivamente en la LAL-B CD10+, con frecuencia expresa marcadores mieloides (CD13 y CD33) y tiene riesgo alto de infiltrar a sistema nervioso central (SNC) durante su evolución.[42,43] Es bien sabido que el pronóstico es muy pobre para los pacientes adultos con LAL Ph+ tratados con quimioterapia sola, por lo que en la actualidad el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) alogénico es considerado como el primer tratamiento de elección con potencial curativo.[44-46]

En un estudio retrospectivo en 197 pacientes LLA Ph+ que fueron sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, la supervivencia a 5 años fue de alrededor del 34% en primera RC, 21% para aquellos en segunda remisión o subsecuentes y del 9% para aquellos con leucemia refractaria (P.0001).[40] El mesilato de imatinib (Gleevec/Glivec;Novartis) es un inhibidor selectivo de las tirosin cinasas tanto de ABL, c-kit, PDGFR. Su actividad en recaídas ha sido investigada en pacientes con leucemia linfoblástica aguda. El imatinib también ha sido incorporada a los diferentes esquemas de quimioterapia en la LLA Ph+ de novo. El primer reporte de esta combinación fue realizado por Thomas y cols en donde se incorporó a la terapia con esquema Hyper CVAD; el porcentaje de remisiones completas fue de alrededor del 96% con una supervivencia libre de enfermedad (DFS) a 2 años de alrededor del 85%.[47]

Otros inhibidores de TK se han utilizado en el tratamiento de la LLA Ph+. El inhibidor de TK de segunda generación dasatinib (Sprycel) se ha utilizado en estudios fase I mostrando respuestas hematológicas de alrededor del 80% en 10 pacientes con LLA Ph+ resistente al imatinib.[47] El nilotinib otro inhibidor de TK es 20 a 50 veces más

Tabla 90-7 Regímenes basados en Imatinib-Quimioterapia para LLA de novo Philadeplhia positivo (LLA Ph+) menores de 55 años

Autor	Régimen de quimioterapia	Inducción	Consolidación	Mantenimiento	RC%	Recaída%	SLE % (año)	Supervivencia % (año)
Thomas	HyperCVAD	C	C	C	92	14	83 (3)	55;(3)
Yanada	JALGSALL202	C	A	C	96	26	60 (1)	76 (1)
Lee	Linker	C	C	C	95	32	62 (2)	59 (2)
Wassmann	GMALL	NA	A	NR	NR	NR	52 (2)	36 (2)
deLabarthe	GRAAPH-03	NA	C	NR	96	19	51(1.5)	65(1.5)

C: Contínuo, A: Alterno, NA: No Administrado, NR: No Referido
HyperCVAD: Ciclofosfamida fraccionada, vincristina, doxorrubicina,dexametasona; JALGSALL, Japan Adult Leukemia Study Group; GMALL, German Multi-Centre Acute Lymphoblastic Leukemia; GRAAPH-03, Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

potente que el imatinib ha sido estudiado en pacientes Ph+ mostrando respuestas hematológicas en alrededor del 30 al 35% de los casos.[48]

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN ADULTOS MAYORES

Las razones para los muy pobres resultados alcanzados en este último grupo incluyen la poca tolerancia a la quimioterapia y las grandes diferencias biológicas, como una mayor frecuencia de LAL-B, expresión de antígenos mieloides, expresión de CD34 y aumento en la frecuencia de LAL Ph+.

En el estudio PETHEMA ALL-96 evaluaron 33 pacientes ≥ 55 años Ph negativos. El porcentaje de remisiones completas fue de alrededor del 57.6%, con muertes tempranas en alrededor del 36.4%.La supervivencia global a 2 años fue de alrededor del 39% y la supervivencia libre de enfermedad de alrededor del 46%.[49]

El uso de antracíclicos es fundamental en la etapa de inducción a la remisión debido a su toxicidad cardiovascular su uso ha sido limitado en pacientes adultos mayores. Offidani y cols evaluaron el uso de daunorrubicina liposomal tanto en terapia de inducción y un ciclo de mantenimiento rotativo. El porcentaje de RC reportado en su serie de alrededor del 73% con una mortalidad en inducción de alrededor del 20%.La supervivencia libre de enfermedad fue de alrededor del 38%. El principal efecto secundario fue la mielosupresión y los procesos infecciosos, demostrándose que la administración de daunorrubicina liposomal es segura en los pacientes adultos mayores con LLA.[50] La proporción de pacientes Ph+ se incrementa conforme la edad, llegando a ser de hasta el 30-50% en algunas series. A diferencia de los pacientes jóvenes, la presencia de cromosoma Philadelphia no muestra impacto sobre la supervivencia global (OS).[51] Delannnoy y cols en el estudio GRAALL AFR09 evaluaron a 30 pacientes por encima de 55 años. La terapia de inducción fue seguida de una etapa de consolidación junto con imatinib y esteroides durante 2 meses. Los pacientes los cuales integraron remisión completa posterior a la etapa de consolidación se les administro una etapa de mantenimiento con bloques alternando con imatinib. Se logró un 72% de remisiones completas en comparación con el 21% del grupo control histórico (P=0.003). La supervivencia global registrada fue de alrededor del 66% a 1 años versus 43% del grupo control (P=0.005). La supervivencia libre de recaída fue de alrededor del 58% versus 11% del grupo control (P=0.0003.[52]

LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA DEL ADULTO REFRACTARIA O EN RECAÍDA

Alrededor del 30-50% de los pacientes muestran recaída. Aunque las razones por las cuales un paciente con leucemia aguda no responde al tratamiento o recae no son bien conocidas y se ha relacionado con múltiples factores, es indiscutible que los mecanismos de resistencia a la quimioterapia que adquieren los blastos durante la leucemiogénesis, juegan un papel clave en esta situación.[53]

Desde hace ya varios años, la identificación de los factores pronósticos en leucemia aguda, ha llevado a la formación de diferentes subgrupos de la enfermedad con características clínicas y biológicas bien definidas, que nos permiten planear tratamientos específicos para cada uno de ellos y por lo tanto mejores resultados en los tratamientos. En relación al tratamiento, estos pacientes pueden ser tratados con quimioterapia y un subgrupo de ellos pueden entrar nuevamente en remisión, sin embargo, desafortunadamente estas remisiones son cortas y el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de médula ósea o sangre periférica, continúa siendo la única forma de tratamiento capaz de inducir remisiones duraderas en estos enfermos. Fielding y cols, en su reporte del MRC UKALL2/ECOG 2993 evaluaron la supervivencia de alrededor de 609 pacientes con LLA, 44% presentaron recaía con un tiempo medio de 11 meses siendo la médula ósea el

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

principal sitio de recaída (90%). Solo un 8% (45 pacientes) de los pacientes mostraron una recaída extraganglionar siendo el principal sitio el SNC (22 pacientes). La supervivencia media de esta serie fue alrededor de 24 semanas, la supervivencia a 1 año fue del 22% (95%CI=18%-25%) y del 5% a 5 años.

En cuanto al tratamiento, los pacientes los cuales fueron sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos mostraron una mejor supervivencia global (15% [CI= 0 -35%]. Para aquellos pacientes a los cuales se les realizó un autotransplante esta fue del 16% en comparación con aquellos con trasplante alogénico con donador no relacionado la cual fue del 23% [CI95% CI=10%-36%]. A los pacientes a los cuales solo se les administró quimioterapia su supervivencia fue de alrededor del 4% [95%CI= 1%-75]) a 5 años.[54]

CONCLUSIONES

La leucemia linfoblástica aguda es el cáncer más frecuente en edades pediátricas, en los adultos esta abarca alrededor del 20% de todos los casos de leucemia aguda. En nuestro muestra una incidencia de alrededor de 6.1 casos por 100,000 habitantes, encontrándose entre las principales 15 neoplasias. En nuestro hospital abarca alrededor del 60% de las leucemias agudas y es la segunda enfermedad hemato-oncológica más frecuente solo detrás del linfoma No Hodgkin. Los resultados del tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda han mejorado en los últimos años llegando a mostrar supervivencias libres de enfermedad en algunas series de hasta 29% a 9años.

La quimioterapia se basa en la administración de diferentes bloques (inducción, consolidación, mantenimiento). Entre los principales factores pronósticos continuando siendo la remisión completa a las 4 semanas, hiperleucocitosis y las anormalidades como el cromosoma Ph+ y la t (4; 11). A pesar del tratamiento intensivo con quimioterapia, el porcentaje de recaídas aún es entre el 50 -60% presentándose primordialmente antes de los 2 años. El trasplante alogénico continúa siendo una opción viable en aquellos pacientes los cuales cuentan con un donador HLA-compatible. El trasplante alogénico no es una opción en este tipo de pacientes.

Diferentes grupos como los adolescentes y los adultos mayores muestran comportamientos diferentes, llegando a mayores supervivencias cuando se tratan con protocolos pediátricos, del lado opuesto los adultos mayores no muestran dichos resultados debido a la coexistencia del cromosoma Ph+.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pui CH, Evans WE. Acute lymphoblastic leukemia. NEJM 1998;339:605.
2. Compendio del Registro Histopatológico de Neoplasias en México 2002. Disponible en: http://www.epi.org.mx
3. Faderl S, Jeha S and Kantarjian HM. The biology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. Cancer 2003; 98: 1337.
4. Sandler DP. Epidemiology and etiology of leukemia. Curr Opin Oncol 1990;2:3.
5. Pui CH, Evans WE. Acute lymphoblastic leukemia. NEJM 1998;339:605.
6. Compendio del Registro Histopatológico de Neoplasias en México 2002. Disponible en: http://www.epi.org.mx
7. Faderl S, Jeha S and Kantarjian HM. The biology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. Cancer 2003;98: 1337.
8. Sandler DP. Epidemiology and etiology of leukemia. Curr Opin Oncol 1990;2:3.
9. Tirado y Mohar. Epidemiología de las Neoplasias Hemato-Oncológicas. Cancerología 2007;2:109-20.
10. Berrios Rueda. Frecuencia de enfermedades oncohematológicas en el servicio de hematología del Hospital General de México [Tesis de pos-grado]. México, DF. Universidad Nacional Autónoma de México,UNAM, 2007.
11. Rego, Pinheiro. Acute leukemias in Piauí: comparision with features observed in other regions in Brazil. Braz J Med Biol Res 2003;363:331-37

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

12. Puga B, Cabrera ME.Results of the National Protocol for Antineoplastic Drugs in the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. Experience at the Hospital del Salvador,1990-1997.Rev Med Chil 1998;126:1093-99
13. Mejia, Falardo.Incidence of acute leukemia in children in Mexico City from 1982 to 1991. Salud Publica Mex 2000;42:431-37
14. Greaves MF, Alexander FE. An infectious etiology for common acute lymphoblastic leukemia in childhood? Leukemia 1993;7:349.
15. Diller L and Li FP. Epidemiology of cancer in childhood. En: Nathan DG. Orkin SH, editors. Hematology of infancy and childhood. 5th edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company;1998, p1071.
16. Chessells JM, Harrison G, Richards SM, et al. Down's syndrome and acute lymphoblastic leukemia: clinical features and response to treatment. Arch Dis Child 2001;85:321.
17. Mertens AC, Wen W, Davies SM, et al. Congenital abnormalities in children with acute leukemia: a report from the Children's Cancer Group. J Pediatr 1998;133:617
18. Ichimura M, Ishimura T, Belsky JL. Incidence of leukemia in atomic bomb survivors belonging to a fixed cohort in Hiroshima and Nagasaki, 1950-1971: radiation dose, years after exposure, age at exposure and type of leukemia. J Radiat Res 1978;19:262.
19. Brown WM, Dol R. Mortality form cancer and other causes alter radiotherapy for ankylosing spondylitis. Br Med J 1965;5474:1327.
20. Shore DI, Sandler DP, Davey FR, et al. Acute leukemia and residencial proximity to potencial sources of environmental pollutants. Arch Environ Health 1993;48:414.
21. Lindquist R, Nilsson B, Eklund G, Gahrton. Acute leukemia in professional drivers exponed to gasolina and diesel. Eur J Haematol 1991;47:98.
22. Sandler DP. Recent studies in leukemia epidemiology. Curr Opin Oncol 1995;7:12.
23. Gilliland DG, Tallman MS. Focus on acute leukemias. Cancer Cell 2002;1:417.
24. Ferrando AA, Look AT. Gene expressiom profiling in T-cell acute lymphoblastic leukemia. Semin Hematol 2003;40:274.
25. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell 2000;100:57.
26. Buske C, Humphries RK. Homeobox genes in leukemogenesis. Int J Hematol 2000;71:301.
27. Ernst P, Wang J, Korsmeyer SJ. The role of MLL in hematopoyesis and leucemia. Curr Opin Hematol 2002;9:282.
28. Stock W, TsaiT, Golden C, et a. Cell cycle regulatory gene abnormalities are important determinants of leukemogenesis and disease biology in adult acute lymphoblastic leukemia. Blood 2000;95:2364
29. Raynaud S, Mauvieux L, Cayuela JM, et al. TEL/AML1 fusion gene is a rare event in adult acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 1996;10:1529.
30. Stams WAG, den Boer ML, Beberloo HB, et al. Sensitivity to L-asparaginasa is not associated with expression levels of asparagines synthetase in t(12;21)+ pediatric ALL. Blood 2003;101:2743.
31. Wetzler M, Dodge RK, Mrozek K et al. Prospective karyotype analysis in adult acute lymphoblastic leukemia: the Cancer and Leukemia Group B experience. Blood 1999;93:3983.
32. Bene MC, Castoldi G, Knapp W, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. Leukemia 1995;9:1783.
33. Matrangelo R, Poplack D, Bleyer A, et al. Report and recommendation from the Rome workshop concerning poor-prognosis acute lymphoblastic leukemia in children: biologic bases for staging, stratification and treatment, Med Pediatr Oncol 1986;14:191
34. Cortes J, O Brien S. The value of high –dose systemic chemotherapy and intrathecal therapy for central nervous system prophylaxis in different risk groups of adult acute lymphoblastic leukemia. Blood 1995;86(6):2091-97.
35. Lazarus H, Richards S. Central nervous system involment in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis:results from the international ALL trial MRC.UKALL XII/ECOG E2993. Blood 2006;108: 465-472
36. Jabbour E, Faderl S.Adult acute lympphoblastic leukemia.Mayo Clinic Proceedings 2005;80(11):1517

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

37. Pui C -H, Evans. Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia. NEJM 2006;354:166-78
38. Pui C-H, Sallan S.International Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Workshop:Sausalito, CA.Leukemia 2001;15:707-15
39. Jabbour E, Faderl S. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. Mayo Clin Proc.2005;80(11):1517-1527
40. Lin TI, Vala MS. Induction of acute lymphocytic leukemia differentiation by maintenance therapy.Leukemia 2007;21(9):1915-20.
41. Toyoda Y, Manabe A. Six months of maintenance chemotherapy after intensified treatment for acute lymphoblastic leukemia in childhood. J Clin Oncol 2000;18:1508-16.
42. Hussein KK,Dahlberg S. Traetment of acute lymphoblastic leukemia in adults with intensive induction, consolidation and maintenance chemotherapy. Blood 1989;73:57-63.
43. Salvatore P, Dibinedetto.Dtectable molecular residual at the beginning of maintenance therapy indicates poor outcome in children with T cell acute lymphoblastic leukemia. Blood 1997;90:1226-32.
44. Matloub Y,Lindermulder S.Intrathecal triple therapy decreases central nervous system relapse but fails to improve event-free survival when compared with intrathecal methrotexate:results of the Children¨s Cancer Group (CCG)1952 study for standard-risk acute lymphoblastic leukemia, reported by the Children's Oncology group. Blood 2006;108:1165-73.
45. Lohing L,Zimmermann M.Secondary neoplasm subsecuent to Berlin-Frankfurt –Munster therapy of acute lymphoblastic leukemia in childhood: significant lower risk without cranial radiotherapy. Blood 2000;95:2770-75.
46. Radich JP. Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia. Hematol Oncol Clin North Am 2001;15:21.
47. Gleibner B, Gökbuget N, Bartram CR, et al. Leading prognostic relevance of the BCR-ABL translocation in adult acute B-lineage lymphoblastic leukemia: a prospective study of the German Multicenter Trial Group and confirmed polymerase chain reaction analysis. Blood 2002;99:1536.
48. Thomas X,Thiebault A.Philadelphia chromosome positive adult acute lymphoblastic leukemia:characteristics, prognostic factors and treatment outcome.Hematol Cell Ther 1998;40:119-28.
49. Barret AJ,Horowitz MM. Bone marrow transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia.Blood 1992;79:3067-70.
50. Chao NJ,Blume KG.Long term follow-up of allogenic bone marrow recipients for Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. Blood 1995;85:3353-54.
51. Thomas DA, Faderi S. Treatment of Phyladelphia chromosome –positive acute lymphocytic leukemia with hyper CVAD and imatinib mesylate. Blood 2004;103:4396-4407.
52. Kantarjian H, Giles F. Nilotinib in imatinib resistant CML and Philadelphia positive ALL. NEJM 2006; 354:2542-2551.
53. Sancho JM,Ribera JM.Results of the PETHEMA ALL96 trial in elderly patients with Philadeplhia negative acute lymphoblastic leukemia. Eur J Haematol 2007;78(2):102-10.
54. Offidani M,Corvatta L. High dose daunorrubicin as liposomal compound (Daunoxome) in elderly patients with acute lymphoblastic leukemia. Haematol J 2003;41(1):47-53.
55. Houot R, Tavemier E. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in the elderly: prognostic factors and treatment outcome. Hematology 2004;9:369-976.
56. Delanov A, Delabesse E. Imatinib and methylprednisolone alternated with chemotherapy improve outcome for elderly patients with Philadelphia positive-acute lymphoblastic leukemia:results of the GRAALL AFR09 study. Leukemia 2006;20: 1526-32.
57. Dick JE. Modeling human leukemia in vivo. En: Appelbaum FR, Rowe JM, Radich J, Dick JE, editors. Acute Myeloid Leukaemia. Hematology (Am. Soc. Hematol. Educ. Program). 2001:62.
58. Fielding A, Richards SM.Outcome of 609 patients after relapse of acute lymphoblastic leukemia; an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. Blood 2007; 109:944-50.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

ESQUEMA DE TRATAMIENTO PARA LEUCEMIAS LINFOBLÁSTICA AGUDA DE NOVO HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

PROTOCOLO LAL 2007 : KNIGHT FALL

Pre-inducción:

Prednisona	25 mg/día VO	día: - 7, -6
	50 mg/día VO	día: - 5, -4
	75 mg/día VO	día: - 3, -2
	75mg/m2/día VO	días: -1

Inducción: Fase I

Vincristina	2 mg/IV/DT	días: 1, 8 ,15 ,22
Daunorrubicina	60 mg/m^2/día/IV	días: 1,8, 15
Prednisona	60 mg/m^2/día/VO	días: 1-14
	40 mg/m^2/día/VO	días: 15-22
Qtx IT triple	Cit 40mg IT– Mtx 15mg IT – Dexa 8mg IT días:	0, 8, 15, 22
Día 28	Aspirado de médula ósea	

En Pacientes Menores de 21 años

L –asparaginasa	10,000 UI IV	15, 17, 19, 21,2, 25, 27,29 (08 dosis en total)

Aspirado de Médula ósea		día +28

Inducción: Fase II

Ciclofosfamida	650 mg/m^2/día/IV	días: 1, 8 ,15
Citarabina	75 mg/m^2/día/IV	días: 1-4 y 8-11
6-mercaptopurina	60 mg/m^2/día/VO	días: 1-22
Aspirado de médula ósea		día 28
	Triple droga IT	

Consolidación I. temprana: Tres c iclos con intervalo de 15 días cada uno

Quimioterapia intratecal con triple droga		**al inicio de consolidación I**
Metotrexate	1,500 mg/m^2/ IC 24 hrs	día: 1
L-asparaginasa	10,000 UI IV	día: 2
Rescate con leucovorin		
Aspirado de Médula ósea al final de la consolidación I		

Re-inducción a la remisión:

Fase I

Quimioterapia intratecal con triple droga		**1**
Vincristina	**2mg**	**1,8,15,22**
Doxorrubicina	**35mg/m2**	**1,8,15**
Prednisona	**60mg/m2**	**1-22**
Aspirado de Médula ósea		**día +28**

Fase II

Quimioterapia intratecal con triple droga		**1**
Ciclofosfamida	**650mg/m2**	**1**
Citarabina	**75mg/m2**	**1-4, 8 -11**
Purinetol	**60mg/m2**	**1-15**
Aspirado de Médula ósea		**día + 28**

Consolidación II:	**Dos ciclos con intervalos de 28 días entre cada uno**	
Etopósido	**100mg/m2**	**1-5**
AraC	**75mg/m2**	**1-5**
Quimioterapia intratecal con triple droga		**1, 28**

Mantenimiento: 6MP (50mg/m2) lunes –viernes y Mtx semanal (15mg/m2 VO) y pseudos-reinducciones trimestrales

Vincristina	1.4 mg/m^2 IV	Cada 3 meses
Prednisona	60 mg/m^2 VO por 5 días	Cada 3 meses
6-mercaptopurina	75 mg/m^2/día VO	Lunes-viernes

** Se realizan controles de MO y LCR cada 3 meses.
** Completar 2 años de mantenimiento y si está en remisión, pasa a SET
Numero de punciones lumbares en total: 17 procedimientos con QT intratecal

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

91 LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA)

Efreen Horacio Montaño Figueroa

DEFINICIÓN Y ANTECEDENTES HISTÓRICOS

En las leucemias agudas existe una proliferación anormal de células inmaduras (blastos) y acumulo de estas en medula ósea y sangre y que además infiltran otros órganos, especialmente bazo, ganglios linfáticos e hígado. Esto lleva a falla medular principalmente, lo cual se refleja en el cuadro clínico típico del paciente: anemia, sangrado y fiebre. Por definición, en la leucemia mieloide aguda (LMA) hay proliferación de células diferentes a los linfocitos.[1]

El termino leucemia fue utilizado por primera en 1847 por Virchow para describir la "sangre blanca" de un paciente que había fallecido por anemia y hemorragias. Más tarde se reconoció a la leucemia como una enfermedad maligna que se originaba en la medula ósea. En 1901 Erhlich usando un microscopio de luz pudo identificar las características morfológicas de las células neoplásicas. Inició así la clasificación de las leucemias en varios grupos que con el tiempo provocaría confusión, puesto que los criterios no eran uniformes.[2] Fue hasta 1976 cuando el grupo Franco-Americano-Británico (FAB) utilizando criterios morfológicos creó una clasificación oficial aceptada mundialmente. La clasificación de la FAB se utilizo por mucho tiempo. Con el descubrimiento de las alteraciones citogenéticas y de la expresión de antígenos de superficie específicos en los blastos, esta clasificación tuvo que modificarse. Le correspondió esta vez en 1997 a la OMS proponer la nueva clasificación incluyendo principalmente las alteraciones cromosómicas frecuentes en cada variedad de leucemia y que están vinculadas directamente con el pronóstico de la enfermedad y por lo tanto en la toma de decisiones terapéuticas.[3]

EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOPATOGENIA

Es la leucemia mas frecuente en adultos, la incidencia se incrementa de forma importante en personas mayores de 65 años a razón de 4 casos por 100,000 habitantes. La incidencia aumenta en personas con antecedentes de uso de quimioterapia previa para otros canceres, principalmente fármacos que actúan directamente en la regulación genética como alquilantes (ciclofosfamida, clorambucil) e inhibidores de la enzima topoisomerasa (doxorrubicina), o la presencia de alteraciones hematológicas previas, principalmente mielodisplasia. El tiempo para la presentación de una leucemia aguda después del uso de alquilantes varia entre 5 a 10 años, mientras que con el uso de inhibidores de la topoisomerasas el tiempo se reduce de 1 a 5 años, sin embargo solo el 1 a 3% de los pacientes presentara leucemia

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

aguda. Pacientes tratados por linfoma de Hodgkin presentan un riesgo considerablemente aumentado.[4] Otros factores de riesgo asociados a leucemia mieloide aguda (LMA) son: exposición a radiaciones ionizantes, benceno y plaguicidas. Aunque sin duda, la exposición a estos factores solo producirá leucemia aguda en personas que ya tienen alteraciones genéticas o bioquímicas de base, como la deficiencia de enzimas hepáticas destoxificantes, como se ha encontrado en pacientes con diagnostico de LMA.

La presencia de enfermedades congénitas aumenta considerablemente el riesgo de padecer LMA como son: los síndromes de Down, Bloom, Turner y Klinefelter, así como los síndrome de falla medular: anemia de Fanconi, Disqueratosis congénita y el síndrome de Blackfan-Diamond.[5]

CUADRO CLÍNICO

Como se mencionó previamente, este se debe a la incapacidad de la medula ósea para producir células sanguíneas normales, existe solo producción incontrolada de blastos.

El síndrome anémico se presenta en más del 95% de los pacientes, este se caracteriza por palidez de piel y mucosas, astenia, adinamia, cefalalgia pulsátil, palpitaciones y disnea al esfuerzo físico. En más del 80% de los casos hay hemorragias, principalmente en mucosas, encías y púrpura seca (petequias), esta es secundaria a la trombocitopenia. La LMA variedad M3 o promielocítica puede incluso debutar con coagulación intravascular diseminada. La fiebre es en la mayoría de los casos secundaria a la misma actividad tumoral, aunque debido a que también existe neutropenia en estos pacientes, es obligado en todo momento descartar la presencia de infección. Otros síntomas que pueden presentarse son pérdida ponderal, dolor óseo, así como viscero- y adenomegalias.

En pacientes con LMA variedad M4 y M5 (véase adelante) es frecuente la hipertrofia gingival secundaria a infiltración leucémica, además puede encontrase infiltración a sistema nervioso central y a piel. Todo paciente con sospecha de LMA debe ser sometido a un examen físico detallado, con atención especial a la signología mencionada.[6]

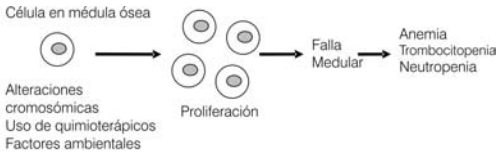


Figura 91-1. Fisiopatología de la LMA.

DIAGNÓSTICO

Una vez obtenida una historia clínica completa y una adecuada exploración física del paciente con cuadro clínico compatible con LMA se debe enseguida realizar una citometría hemática completa, frotis de sangre periférica y aspirado de medula ósea. El diagnostico de leucemia aguda establece la presencia de mas de 20% de blastos en sangre periférica y/o medula ósea. Otros paraclínicos a realizar son estudio de citogenética, inmunofenotipificación y estudio de reacción en cadena de polimerasa (PCR), todos con el fin de establecer el diagnostico certero, además nos brindarán datos importantes para el pronóstico de la enfermedad. Otros estudios a realizar sobretodo para valorar la extensión y grado de afección orgánica son pruebas de función renal, hepática, pruebas de coagulación, examen general de orina y radiografía simple de tórax principalmente.[7]

Dependiendo de las características morfológicas y de citoquímica la LMA según la FAB se divide en ocho variantes, enumeradas de M0 a M7, dependiendo de la célula que prolifera. La clasificación de la OMS es la mas utilizada actualmente, y esta incluye tanto las variedades de la FAB (apartado de leucemias no clasificadas de otra forma), así como leucemias mieloides con alteraciones citogenéticas especificas, relacionadas a tratamientos previos o con mielodisplasia. Ver cuadro 1.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Tabla 91-1. Clasificación de la OMS para leucemia mieloide aguda.[3]

LMA con anormalidades citogenéticas recurrentes

- LAM con t(8;21)(q22;22), AML1/ETO.
- LAM con eosinófilos anormales en médula ósea e inv(16)(p13;q22)o t(16;16)(p13;q11)(CBFB;MYH11).
- Leucemia Promielocítica con t(15:17)(q22:q11-12),(PML:RARa) y sus variantes.
- LAM con alteraciones 11q23 (MLL).

LMA con displasia multilineal

- Con SMD previo.
- Sin SMD previo, pero con displasia bi- o trilineal en por lo menos 50% de las células.

LMA y SMD relacionados con terapias previas

- Relacionados con alquilantes (5-10 años después).
- Relacionados con Inhibidores de la Topoisomerasa II (1-5 años después).

LMA no clasificadas de otra forma

- LMA mínimamente diferenciadas (FAB M0).
- LMA sin maduración (FAB M1).
- LMA con maduración (FAB M2).
- Leucemia mielomonocítica aguda (FAB M4).
- Leucemia monocítica aguda (FAB M5a/b).
- Leucemia eritroide aguda (FAB M6).
- Leucemia megacariocítica aguda (FAB M7).
- Leucemia basofílica aguda.
- Panmielosis aguda con mielofibrosis.
- Sarcoma granulocítico.

LMA sin estirpe definido/ indeterminado

- LMA no diferenciada, bifenotípicas y bilineales.

t: translocación. inv: inversión. SMD: síndrome mielodisplásico.

INMUNOFENOTIPIFICACIÓN

Consiste en el reconocimiento de antígenos localizados tanto en la superficie como en el citoplasma de las células neoplásicas, a fin de determinar el origen de estas. Estos antígenos son reconocidos por anticuerpos específicos producidos en laboratorio y a los cuales se les agrega una molécula fluorescente a fin de ser detectada en el citómetro de flujo. Estos antígenos son denominados con las letras CD (cluster of diferentiation) y un numero para cada población celular. El cuadro 2 muestra los CD mas usados en LMA. En caso de leucemias mieloides de difícil diagnostico, por ejemplo LMA variedades M0 y M7, solo con el inmunofenotipo es posible establecer el diagnostico.[8]

Tabla 91-2. Inmunofenotipo de la LMA.

Variedad	Inmunofenotipo
M0: Sin diferenciación	MPO; CD13; CD33; CD34; CD117; Citoq. negativa
M1 a M5: Mielomonocíticas	MPO; CD13; CD33; CD117.
M4 y M5: Monocíticas	CD11b y CD14
M6: Eritroleucemia	Glicoforina A
M7: Megacarioblástica	CD41, CD61

CITOGENÉTICA

La LMA se origina de alteraciones genéticas que provocan una proliferación neoplásica descontrolada. Alteraciones cromosómicas como translocaciones, delecciones, mutaciones y otras

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

aberraciones complejas están involucradas en la patogénesis de la LMA y son reconocidas en la mayoría de los pacientes. Cada una de las alteraciones genéticas tiene un valor pronóstico e influirá en la terapéutica a seguir. A través su observación en estos pacientes se pudo establecer cuales de estas se relacionan con buen o mal pronostico, se creo una clasificación basada en estos hallazgos y la cual debe ser aplicada a todos los pacientes con diagnostico de LMA. Se reconocen tres grupos de riesgo. Pacientes catalogados como de bajo riesgo se beneficiarán de forma importante con el tratamiento quimioterápico, mientras que los pacientes en el grupo de riesgo alto deben ser sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas, pues con el uso solo de quimioterapia el riesgo de recaída es superior al 50%. Los grupos de riesgo y sus alteraciones cromosómicas se describen a continuación: [9]

- Riesgo bajo: t(8;21), inv(16), t(15;17).
- Riesgo estándar: Sin ninguna de las alteraciones descritas.
- Riesgo alto: -5, -7, del(5q), inv(3q), t(3;3), t(6;9), t(11;19), +8.

Otros factores de mal pronósticos en los pacientes con LMA son edad mayor de 60 años al diagnostico, cuenta de leucocitos iniciales mayor de 30,000 (hiperleucocitosis), cuantificación de la enzima deshidrogenasa láctica mayor de 700 U/L, además de que se trate de una LMA secundaria, es decir el paciente haya tenido tratamiento quimioterápico previo o síndrome mielodisplásico.[10]

TRATAMIENTO

Consiste inicialmente en medidas médicas de apoyo como son terapia transfusional, hidratación parenteral adecuada, reconocimiento de infecciones y su tratamiento, uso de alopurinol a fin de evitar daño renal por uratos secundario a la destrucción celular neoplásica al iniciar quimioterapia. A todo paciente con LMA mayor de 50 años realizar ecocardiograma para medir la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo ya que esta determinará si es seguro el uso de medicamentos antracícliclos ya que estos causan toxicidad cardiaca con alto de riesgo de falla cardiaca secundaria. En todo paciente que va a recibir tratamiento quimioterápico debe tener canalizada una vía venosa central.

Una vez estable el paciente se inicia tratamiento especifico para cada variedad de leucemia, en general y para las leucemias mieloides, a excepción de la LMA variedad M3 o promielocítica que requiere un tratamiento especial (ver siguiente apartado), la terapéutica consiste en el uso de antraciclinas (daunorrubicina) y citarabina. Ambos medicamentos aplicados en varias sesiones o ciclos. Pacientes clasificados como de alto riesgo, deben de ser sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas inmediatamente después del tratamiento quimioterápico.[11,12]

BIBLIOGRAFÍA

1. Estey E. and Döhner H. Acute myeloid leukemia. The Lancet 2006; 368:1894-1905.
2. Jabbour EJ, Estey E, and Kartajian HM. Adult acute myeloid leukemia. Mayo Clin Proc 2007;81:247-260.
3. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The world health organization classification of the myeloid neoplasms. Blood 2002; 100: 2292-2302.
4. Seedhouse C. and Russell N. Advances in the understanding of susceptibility to treatment-related acute myeloid leukaemia. BJH 2007; 137: 513-29.
5. Levine EG, Bloomfield CD. Leukemias and myelodysplastic syndromes secondary to drug, radiation, and environmental exposure. Semin Oncol 1992;19: 47-57.
6. Lowenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute myeloid leukemia. N Engl J Med 1999; 341:1051-62.
7. Chenson BD, Bennett JM, Kopecky KJ et al. Revised recommendations for the international working group for diagnosis in acute myeloid leukaemia. J Clin Oncol 2003; 21: 4642-49.
8. Craig EF, Foon KA. Flow cytometric immunnophenotyping for hematologic neoplasms. Blood 2008; 111:3958-67.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

9. Reilly JT. Pathogenesis of acute myeloid leukaemia. Br J Haematol 2005; 128:18-34.
10. Ferrara F, Palmieri S and Leoni F. Clinically useful prognostic factors in acute myeloid leukemia. Crit Rev Onc 2007; 61: 208-221.
11. Guidelines on the treatment of acute myeloid leukaemia in adults. BJH 2006; 135: 450-474.
12. Leukaemia Research Fund. Treatment of patients with acute myeloid leukemia. Version 3, Jan 2004: 1-24.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

92 LEUCEMIA AGUDA PROMIELOCÍTICA (LAP)

Humberto Baldemar Castellanos Sinco

INTRODUCCIÓN

La leucemia promielocítica aguda es una enfermedad maligna de la médula ósea, en la cual la falta de maduración de los progenitores sanguíneos produce una falla de la hematopoyesis normal. Esta forma de leucemia es diferente de los otros tipos de leucemia mieloide aguda (LMA), con características clínicas, biológicas, citogenéticas y fisiopatogénicas propias.

INCIDENCIA

Es una enfermedad poco frecuente, constituyendo alrededor del 5 al 15% de todas las LMA. En EUA se registran alrededor de 10000 casos por año. Afecta con mayor frecuencia a los hombres y la edad promedio de los enfermos es de 64 años, aun cuando en general se acepta que a diferencia de los otros tipos de LMA, la LPM afecta a individuos más jóvenes. Es rara en niños y habitualmente no es precedida de un síndrome mielodisplásico.

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas, como en otros tipos de leucemia, son inespecíficas. La mayoría de los enfermos presenta fatiga, disminución significativa en su nivel de actividad, en ocasiones fiebre. Sin embargo, algo a destacar son las manifestaciones de síndrome hemorragíparo (petequias, equimosis, hemorragias retinianas, subconjuntivales, epistaxis, gingivorragia, hematuria, hemorragias transvaginal y de aparato digestivo) que no correlacionan con la cuenta plaquetaria. Es poco frecuente que se presente de inicio infiltración en sitios extramedulares.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico al igual que en otros tipos de leucemia aguda requiere conjuntar: manifestaciones clínicas, citometría hemática, frotis de sangre periférica, aspirado de médula ósea, cariotipo y reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para documentar transcritos PML/RAR

CARIOTIPO /PATOGENIA

La LAP se caracteriza por ser una enfermedad definida por sus hallazgos citogenéticos. La translocación balanceada entre los cromosomas 15 y 17 se encuentra en 95% de los casos. Los puntos de ruptura se presentan en el locus q22 del cromosoma 15 y en el locus q21 del cromosoma 17. La translocación 15;17 se detecta por citogenética convencional y es definitiva del diagnóstico de LAP. Las consecuencias moleculares de esta translocación resultan en la fusión de una porción

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

del gen del receptor del ácido retinoico alfa (RAR en el cromosoma 17 a una parte del gen de la leucemia promielocítica (PML) en el cromosoma 15. El transcrito PML/RAR se detecta en el 100% de casos, pero su recíproco RAR/PML solo en 80-90% de casos. PML/RAR tiene la capacidad de formar homodímeros, los cuales pueden reprimir la expresión transcripcional ya sea por la unión a elementos de respuesta del ácido retinoico (RARE's) de la región regulatoria de los genes de diferenciación de granulocitos o por la unión a correpresores (compuestos por el correpresor del receptor nuclear –NcoR-, mSin3A o mSin3B y deacetilasa de histonas –HDAC-). Además se ha documentado que PML/RAR puede reclutar enzimas metilantes (DNMT1 y DNMT3a) que hipermetilan al DNA con la consiguiente represión transcripcional epigenética. En condiciones fisiológicas, el ácido retinoico causa disociación del complejo correpresor, recluta activadores transcripcionales y "abre" la cromatina, facilitando la transcripción de varios genes y permitiendo la maduración normal. Cuando existe PML/RAR y este se une a correpresores, la dosis fisiológica de ácido retinoico no es capaz de producir la disociación del complejo resultando en el bloqueo madurativo. Por lo previo se requieren dosis suprafisiológicas (logradas con la administración de ATRA) para lograr la disociación del complejo correpresor-PML/RAR. Otras translocaciones que se encuentran son:

t(11;17)(q23;q11). Se presenta en < 5% de casos. Origina fusión entre los genes RAR y PLZF (anillos de zinc de leucemia promielocítica). Poco sensible a quimioterapia y a ATRA, cursa con mal pronóstico.

t(5;17)(q35;q21). Se presenta en < 1% de casos. Origina fusión entre los genes RAR y NPM (nucleofosmina).

t(11;17)(q13;q21). Se presenta en < 1% de casos. Origina fusión entre los genes RARα y NuMA (asociado a la matriz nuclear)

t(17;17)(q11;q21). Se presenta en < 1% de casos. Origina fusión entre los genes RAR y STAT5b

COAGULOPATÍA

Históricamente la coagulopatía en LAP se suponía era secundaria a la liberación de sustancias procoagulantes a partir de los promielocitos. Actualmente se ha documentado que los promielocitos liberan grandes cantidades de factor tisular, con lo cual se genera una gran cantidad de trombina. La coagulopatía incluso puede documentarse en enfermos que no han iniciado quimioterapia. El 80% de los pacientes presentan alteraciones en la pruebas de coagulación al diagnóstico. La coagulopatía se exacerba con la destrucción de los promielocitos al iniciar el tratamiento: se documenta alargamiento de TP, TTPa, TT, fibrinógeno bajo, productos de degradación de la fibrina elevados, todo lo previo refleja consumo. Además de lo anterior se da fibrinólisis primaria, lo cual se evidencia debido a niveles plasmáticos bajos de plasminógeno, inhibidor de la a2 antiplasmina e inhibidor 1 del activador del plasminógeno. También, se ha documentado niveles elevados de anexina II (receptor de superficie celular de plasminógeno) que inducen una mayor producción de plasmina.

CLASIFICACIÓN

La clasificación de la OMS de LPM se basa en los hallazgos cariotípicos (Tabla 92-1). La clasificación de la OMS distingue dos grupos de LAP: un grupo con la translocación 15;17 y otro con translocaciones variantes.

Citoquímica. Hay gran reacción a la mieloperoxidasa, con positividad intensa para el Negro Sudán y cloroacetato esterasa. En algunos blastos pueden presentar reacción intensa a la alfa-naftilacetatoesterasa.

Inmunofenotipo. Suelen ser HLA-DR (25% positivos) y CD34 (28% positivos) negativos. CD14 y CD 68 negativos. CD 13, CD33 y CD9 positivos. En la forma hipogranular pueden presentar positividad a HLA-DR y CD2. Tienen baja expresión de MDR1.

Genética. Se encuentra en 95% de casos la t(15;17). Existen al menos tres sitios de ruptura en

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

TABLA 1. Clasificación citogenética y variantes morfológicas de LPM	
Variantes citogenéticas	Variantes morfológicas
LAP con t(15;17) (q22;q21) (PML/RAR∼)	Clásica hipergranular Hipogranular----M3/M3 variante Con gránulos basófilos o eosinófilos Hiperbasófila Tipo mieloblástico M2-like y M1-like
LAP variantes con implicación del gen RAR∼	
t(11;17)(q23;q21)(PLZF/RAR∼)	M3r blastos de núcleo regular y redondo
t(11;17)(q13q21)(NuMA/RAR∼)	Sin morfología característica
t(5;17)(q23/q21)(NPM/RAR∼)	Promielocitos hiper-hipogranulados sin bastones de Auer

el brazo largo del cromosoma 15, que tienen valor pronóstico: bcr1, bcr2 y bcr3.

CLASIFICACIÓN DE RIESGO

Se propuso por Sanz, et al en 2004:

Riesgo bajo: < 10000 leucocitos/microL y > 40000 plaquetas/microL

Riesgo intermedio: < 10000 leucocitos/microL y < 40000 plaquetas/microL

Riesgo alto: > 10000 leucocitos/microL

TRATAMIENTO

GUIAS NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK 2008.

Tratamiento específico

Enfermos que son candidatos a antracíclico:

- Inducción a la remisión. Combinación de antracíclico (daunorrubicina o idarrubicina) + ATRA.
- Consolidación. Combinación de antracíclico (daunorrubicina o idarrubicina) 2-3 ciclos + ATRA (1 a 2 semanas en cada ciclo) en enfermos de alto riesgo (Sanz, et al. 2004).
- Mantenimiento. Combinación ATRA + 6 MP + MTX por 1 a 2 años.
- Enfermos no candidatos a antracíclico.
- Inducción a la remisión. Combinación de ATRA y ATO.
- Consolidación. Combinación de ATRA y ATO por 6 ciclos
- Mantenimiento. Combinación ATRA + 6 MP + MTX por 1 a 2 años.
- Recaída. ATO o gemtuzumab ozogamicin
- NO remisión morfológica.

Trasplante alogénico de donador relacionado o gemtuzumab ozogamicin o protocolo de estudio.

Tratamiento de soporte

- Coagulopatía clínica o sangrado. Mantener la cuenta plaquetaria > 50000/microL con transfusiones de concentrados plaquetarios (CP) (4U/m2/dosis), reemplazo de fibrinógeno con crioprecipitados y de los factores de coagulación con plasma fresco congelado. Monitoreo con estudios de laboratorio diariamente hasta la resolución de la coagulopatía (TP, TTPa, TT, fibrinógeno, lisis de euglobulinas, DD, PDF).
- Síndrome de diferenciación de LAP. Habitualmente se presenta: fiebre, aumento de leucocitos (> 10000/microL), dificultad respiratoria, respiraciones cortas, hipoxemia, derrame pleural y/o pericárdico. Hay que mantener vigilancia estrecha de sobrecarga de volumen y función respiratoria. Se inicia 10 mg cada 12 horas por 3 a 5 días con un límite de 2 semanas. Descontinuar ATRA hasta mejoría de hipoxemia.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

- Enfermos con hiperleucocitosis posterior a ATRA o en recaída. Presentan riesgo importante de infiltración a SNC, en ellos debe valorarse la profilaxis con quimioterapia intratecal.
- Monitoreo del uso de ATO. Antes de iniciar tratamiento: electrocardiograma para valorar alargamiento del intervalo QTc, electrólitos séricos (K, Ca y Mg) y Creatinina. Durante el tratamiento: mantenimiento de K >4 mEq/dL, Mg >1.8 mEq/dL y valoración estrecha del intervalo QTc cuando es >500 milisegundos (semanalmente en inducción y posteriormente 1 ocasión con cada ciclo de consolidación).

BIBLIOGRAFÍA

1. Sanz MA, Martín G, Avvisati G. Tratamientos de inducción a la remisión en la LMA. Presente y perspectivas de future. Haematologica 1998;83:378-83.
2. Larsen RA, Kondo K, Vardiman JW, et al. Evidence for a 15;17 translocation in every patient with acute promyelocytic leukemia. Am J Med 1984;76:827-41.
3. Sanz Ma, Matín G, González M, et al. Risk adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and anthracycline monotherapy: a multicenter study by the PETHEMA group. Blood 2004;103:1237-43.
4. Breitman TR, Selonick SE, Collins SJ. Induction of differentiation of the human promyelocytic leukemia cell line (HL-60) by retinoic acid. Proc Natl Acad Sci U A 1980;77:2936-40.
5. Breitman TR, Collins SJ, Keene BR. Terminal differentiation of human promyelocytic leukemic cells in primary culture in response to retinoic acid. Blood 1981;57:1000-1004.
6. Flynn PJ, Miller WJ,Weisdorf DJ, et al. Retinoic acid treatment of acute promyelocytic leukemia: in vitro and in vivo observations. Blood 1983;62:1211-17.
7. Nilsson B. Probable in vivo induction of differentiation by retinoic acid of promyelocytes in acute promyelocytic leukaemia. Br J Haematol 1984;57:365-71.
8. Daenen S, Vellenga E, van Dobbenburgh OA, Halie MR. Retinoic acid as antileukemic therapy in a patient with acute promyelocytic leukemia and Aspergillus pneumonia. Blood 1986;67:559-61.
9. Runde V, Aul C, Sudhoff T, Heyll A, Schneider W. Retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia: inefficacy of the 13-cis isomer and induction of complete remission by the all-trans isomer complicated by thromboembolic events. Ann Hematol 1992;64:270-72.
10. Wang ZY, Sun GL, Lu JX, et al. Treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid in China. Nouv Rev Fr Hematol 1990;32:34-36.
11. Fenaux P, Le Deley MC, Castaigne S, et al. Effect of all trans retinoic acid in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: results of a multicenter randomized trial: European APL 91 Group. Blood 1993;82:3241-49.
12. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, et al. Alltrans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia: long-term outcome and prognostic factor analysis from the North American Intergroup protocol. Blood 2002;100:4298-302.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

93 LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA (LMC)

Juan Julio Kassack Ipiña / Christian Ramos Peñafiel

La leucemia mieloide crónica (LMC) representa alrededor del 15% de las leucemias del adulto. En el año 2006 en los Estados Unidos se registró en promedio un número de 4,500 casos.[1] En México la LMC es la leucemia crónica más frecuente con una edad media de presentación de 45 años, como ejemplo en el Hospital General de México, sitio de concentración se ven 22 casos nuevos por año.[2]

La LMC fue descrita inicialmente en el siglo XIX, posterior a 100 años de su descripción inicial, en 1960 Nowell y Hungerford documentaron una alteración cromosómica en estos pacientes. Este nuevo marcador se le denominó cromosoma Filadelfia en honor a la ciudad de su descripción. Con la descripción del bandeo cromosómico posteriormente en los años 70s se describió la translocación balanceada entre el cromosoma 9 y el cromosoma 22 t(9;22) (q34.1;q11.21). Durante los años 80s investigaciones llevaron al descubrimiento del oncogén ABL (Ableson leukemia virus) en el cromosoma 9 el cual tiene una translocación recíproca entre el gen BCR (breakpoint cluster region) del cromosoma 22. La fusión genera una proteína quimérica con un peso de 210,000 daltons (p210) denominada tirosin kinasa; se han descrito otros puntos de ruptura de oncogenes y dan proteinas de diferente peso molecular (por ejemplo p190, p230, p185).[3]

El cromosoma Ph se encuentra en la mayoría de las células tanto de la línea mieloide, eritroide y megacariocítica indicando que la LMC es una enfermedad de tipo clonal.

Si la efermedad progresa hay un gran número de cambios cromosómicos incluyendo duplicaciones del cromosoma Ph y trisomía 8. Y mutaciones o delecciones de genes supresor de tumores como el p16, y el p53 ocurren con frecuencia y generalmente se adjudican a una mala evolución.

La proteína p230 se ha descrito en algunos pacientes con LMC que se presentan con una cuenta de leucocitos baja y tienen menor incidencia de progresión a una crisis blástica.

MECANISMO DE LEUCEMIOGÉNESIS Y BIOLOGÍA MOLECULAR

En la actualidad es importante considerar que la mayoría de los estudios de laboratorio han demostrado que la translocación BCR-ABL con su producto: una tirosin-kinasa generan una sobreexpresión de las diversas vías celulares y una transformación celular, lo que hace que la célula pueda crecer independientemente de citocinas o factores estimulantes de crecimiento, lo que las acumula porque las protege de la apoptosis, también se genera in incremento en la adhesión celular de las células leucémicas a la matrix extracelular por un incremento en la integrina.[4]

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

RELACIÓN DE LA LMC CON OTROS SÍNDROMES DE PROLIFERACIÓN CELULAR

La LMC es el trastorno mieloproliferativo más frecuente el resto se enlistan en la Tabla 93-1, y corresponderían a las leucemias crónicas de serie roja y existen variantes poco comunes como la Le. Entre los diagnósticos diferenciales se encuentra la Leucemia Neutrofílica Crónica es una presentación no frecuente que se identifica por una masiva proliferación de neutrófilos sin los precursores mieloides, dato que es común en la LMC. En una minoría de los casos puede presentarse un síndrome hipereosinofílico de etiología maligna denominado leucemia eosinofílica crónica. La LMC puede presentarse en niños, por otro lado puede presentarse una variedad denominada Leucemia mielomonocítica juvenil (JMMC) que abarca un proceso semejante o relacionado al síndrome de monosomía[7]. La JMMC es morfológica, citogenética y clínicamente diferente a la LMC del adulto. Esta es clínicamente agresiva y muy semejante a una LAM.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La presentación clínica puede ser insidiosa, la mayor parte de los pacientes se presenta en una fase crónica. En una gran parte de los casos se detecta de una forma fortuita al realizarse en sujetos asintomáticos un estudio de rutina o estudios preoperatorios en donde se detecta la leucocitosis. Cuando ya las hay las manifestaciones clínicas serán sensación de plenitud postprandial, molestias o dolor en el cuadrante superior izquierdo (debido a la esplenomegalia). Alrededor del 30% de los pacientes se diagnostican por estos síntomas, otros síntomas pueden ser sudoración, dolor óseo, fiebre, pérdida ponderal, fatiga, diostermia (percibir calor como frío y el frío como calor) puede observarse en otras etapas de la enfermedad que se denominan fase acelerada o la crisis blástica. 20% de los pacientes se diagnostica en éstas fases avanzadas. Pueden pasar entre 4 y 6 años en presentarse los síntomas desde que ya existe la alteración genética, la sintomatología usualmente se presenta cuando las cuentas de leucocitos se encuentran entre 30,000 y 90,000 /μL y puden pasar 1 a 2 años en llegar a estar cifras y conocidas como hiperleucocitosis.

A la exploración en el 95% de los pacientes se puede palpar en bazo, este varía en tamaño pudiéndose extender hasta 10cm o más por debajo del borde costal izquierdo, la hepatomegalia se registra en alrededor de la mitad de los casos, los crecimientos ganglionares y la púrpura se registran en alrededor de un tercio de los pacientes y puede deberse a la progresión del padecimiento, aunque hay alteraciones de la función plaquetaria que pueden dar púrpura o sangrados y paradojicamente más púrpura si la cuenta plaquetaria es mayor a 1,000,000/μL.

DIAGNÓSTICO DE LMC

Actualmente para el diagnóstico se requiere análisis citogenético detectando la traslocación (9;22), Cromosoma Filadelfiia (estándar de oro) claro que con la presencia de cuadro clínico y/o la leu-

Tabla 93-1. Clasificación de los síndromes mieloproliferativos

Síndromes Cromosoma Ph positivo (Ph+)	
Leucemia Mieloide Crónica	
Síndromes Cromosoma Ph negativos(Ph -)	Proliferaciones crónicas de serie::
Policitemia vera (PV)	eritroide
Trombocitemia escencial (TE)	plaquetaria
Mielofibrosis idiopática	de fibrosis medular

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Tabla 93-2. Definiciones de fase acelerada de LMC

Criterios de Sokal	International Bone Marrow Transplant Registry Criteria	Criterios usados en el MD Anderson	Criterios de la OMS
• Blastos en SP >5% • Basófilos > 20% • Plaquetas >1000 x 109/μL • Evolución clonal • Anormalidades como Pelger –Huet, alteraciones en los neutrofilos, megacariocitos o fragmentos nucleares • Fibrosis en MO • Anemia y trombocitpenia no relacionada al tratamiento • Esplenomegalia progresiva • Incremento de la cifra de leucocitos • Fiebre	• Leucocitosis de difícil control con tratamiento convencional • Incremento de la cuenta de leucocitos • Blastos en SP >10% • Blastos y promielocitos en MO>20% • Basófilos y eosinófilos en SP >20% • Anemia y trombocitopenia no relacionada al tratamiento • Trombocitosis persistentes • Evolución clonal • Esplenomegalia progersiva • Fibrosis en MO	• Blastos en SP>15% • Blastos y promielocitos en SP >30% • Basófilos en SP > 20% • Cuenta de plaquetas menor de 100 x 109/L • Evolución clonal	• Blastos de 10-19% en SP • Basófilos > 20% • Trombocitopenia persistente no relacionada al tratamiento o trombocitosis persistente • Incremento en el tamaño del bazo • Evidencia citogenética de evolución clonal

Tabla 93-3. Definición de una crisis blástica

Criterios de la OMS	IInternational Bone Marrow Transplant Registry
• Blastos >20% en SP • Proliferación extramedular de blastos (Sarcomas granulocíticos)	• >30% de blastos en SP, MO o ambos • Infiltrados extramedulares

coicitosis en la biometría hemática de predominio neutrofílica, con todas las etapas de maduración de la serie mieloide (promielocitos, mielocitos, metamielocitos, bandas, segmentados) pudiendo ya haber blastos mieloides, existe habitualmente incremento de basófilos y eosinófilos e incluso presencia de células nucleadas de la serie roja (eritroblastos) las cuentas de leucocitos pueden ir de apenas arriba de lo normal hasta 400,000/μL y extraordinariamente raro hasta 1 000,000/μL, con un aumento de la celularidad médula ósea y con menos de 10% para considerar fase crónica, la de trasnformación entre 10% y 20% fase de trasnformación y más de 20% crisis blástica (equivalente a una leucemia aguda).

El análisis molecular debe de demostrar la presencia del reordenamiento de los oncogenes BCR-ABL, y aunque puede hacerse por varias técnicas serán la Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o la Hibridación in situ con fluorescencia (FISH), las más usadas.[5]

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Reacción leucemoide: Uno de los diagnósticos diferenciales es determinar si la leucocitosis es de origen tumoral (LMC) o de etiología reactiva a procesos infecciosos. En ambos casos puede observarse una leucocitosis con neutrofilia. La Fosfatasa Alcalina Leucocitaria (FAL), técnica de citoquímica,

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

se encuentra proporcionalmente disminuida en la LMC a diferencia de un proceso infeccioso.

Se debe realizar diagnóstico diferencial con otros síndromes mieloproliferativos mencionados y que se asocian con leucocitosis (PV, TE) para esto la detección de la traslocación genética del cromosoma Filadelfia o la búqueda del oncogen BCR-ABL por biología molecular son indispensables debiendo ser negativos en estos procesos proliferativos.

CLASIFICACIÓN DE LA LMC

La mayor parte de los pacientes se diagnostica en una fase crónica, el resto de los pacientes (10%) se diagnostica en una fase acelerada o en una crisis blástica.[6]

Las características de la fase acelerada y la crisis blástica se describen en forma extensa en las siguientes tablas.

PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD

Si no se da un tratamiento específico molecular o con transplante alrededor del 70-80% de los pacientes los cuales muestran progresión del padecimiento con otras anormalidades cromosómicas adicionales, alteraciones en el cromosoma 8,17,19,22 son las más frecuentes, el 5% durante el primer año y en un 20-25% para los años siguientes, lo que significa que antes de los tratamienrtos específicos el 50% de los pacientes ha progresado y pérdido la vida en 3 a 4 años

TRATAMIENTO

El objetivo previo a la introducción de la terapia de blanco molecular era solo citoreductor buscando la normalización de la cuenta de leucocitos, reducción de la esplenomegalia y tratando de las complicaciones metabólicas agregadas (hiperuricemia), de esta manera se evitaban complicaciones reduciendo la mortalidad inicial pero teniendo poco impacto en la sobrevida a 3 o 4 años como como se ha mencionado, y por lo tanto los criterios de respuesta solo se basaban en los hallazgos hematológicos.

Para esto inicialmente se usaba quimioterapia del tipo de busulfan, hidroxiurea, posteriormente se ha utilizado interferón y como única medida curativa el trasplante alogénico o de otra forma de progenitores hematopoyéticos, como células de cordón. Ahora el tratamiento ha cambiado porque se busca si reducir la morbi-mortalidad, pero también tener una mejor calidad d vida con medicamentos específicos que bloquean a nivel molecular, bien tolerados e incluso con administracoión vía oral, si con la dificultad de un alto costo que a la larga pude ser mayor que un trasnplante.

Debido a esta aparición de tratamientos contra blancos moleculares, el primero fue el imatinib que inhibe la tirosinasa y por lo tanto el estímulo proliferativo, sin tenerse hasta el momento datos de tener un efecto curativo, pero si modificando la curva de sobrevida a 5 años llegando a 87% a diferencia de lo que se logra con transplante de un 47%, lo que ha cambiado que el transplante aún siendo una terapia curativa se debe de reservar para quienes aún teniendo donante compatible se use en quienes no responden a los inhibidores de tisosinasa (inicialmente imatinib y como segunda línea dasatinib o nilotinib), ya que el trasplante tiene de inicio mayor riesgo de mortalidad y por eso y las complicaciones un porcentaje de sobrevida como se mencionó menor a 5 años.

Las dosis de dichos medicamentos quimioterápicos, inhidores de tirosinasa son del manejo onco-hematológico especializado.

Se considera que se produce una respuesta al tratamiento con inhibidores de tirosinasa cuan-do se cuenta con los siguientes parámetros de disminución o desaparición del cromosoma Filadelfia.

MONITORIZACIÓN DE LA RESPUESTA

La respuesta hematológica se debe de monitorizar semanalmente desde el inicio del imatinib hasta el primer mes de tratamiento, posterior-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Tabla 93-4. Definición de respuesta molecular, citogenética y hematológica en LMC

Respuesta hematológica	Respuesta citogenética	Respuesta molecular
Completa Plaquetas <450 x 109/L Leucocitos< 10 x 109/L Cuenta diferencial sin serie inmadura y menos del 5% de basófilos Bazo no palpable	• Completa Ph+ 0% • Parcial Ph+ 1-35% • Menor Ph+ 36-65% • Mínima Ph+ 66-95% • Ninguna Ph+ >95%	Completa: transcripciones no cuantificables y no detectables Mayor = ≤0.1%

mente se realiza cada 2 semanas hasta confirmar la respuesta.

Cuando se confirma la respuesta se continuará la evaluación hematológica cada tres meses, a menos que se presenten efectos adversos (toxicidad hematológica)

La respuesta citogenética se debe de realizar cada 6 meses durante el primer año y hasta confirmar una respuesta citogenética completa (tiempos de evaluación 6 meses, 12 meses, 18 meses). A partir de este momento la evaluación se realizará cada 12 meses. En caso de no poderse obtener una muestra de genética de MO, se puede realizar por FISH.

Una vez que se logra la respuesta citogenética, la respuesta molecular se debe evaluar cada tres meses mediante la realización de PCR. La recomendación es la evaluación de la respuesta molecular con RQ-PCR (*Real time quiantitative polymerase chain reaction*).

Sobre esto se ha definido diversos criterios de falla al tratamiento:

Evaluación a los 3 meses

- Fracaso al tratamiento a 3 meses: Implica ausencia de respuesta hematológica.
- Respuesta subóptima a los 3 meses: Respuesta hematológica no completa.

Evaluación a los 6 meses

- Fracaso al tratamiento: Respuesta hematológica no completa y ausencia de respuesta citogenética completa.
- Respuesta subóptima: Respuesta citogenética por debajo de lo que se considera una respuesta parcial.

Evaluación a los 12 meses

- Fracaso al tratamiento: La respuesta citogenética está por debajo de lo que se considera una respuesta parcia.l
- Respuesta subóptima: Respuesta citogenética no completa.

Tabla 93-5. Procedimiento a seguir en falla al tratamiento

Fracaso al tratamiento	Respuesta subóptima
Primera elección: • Aumentar la dosis de imatinib a 600 a 800mg si: El paciente demostró buena tolerancia de 400mg/día • La resistencia no está asociada a un nivel alto de insensibilidad al imatinib • Trasplante alogénico de células hematopoyéticas Si se dispone • Dasatinib o nilotinib	Primera elección: • Aumentar la dosis de imatinib de 600 a 800mg/día si el paciente demostró buena tolerancia a la dosis de 400mg/día • Si no se encuentran disponibles • TCPH • Tratamiento expeimental

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Evaluación a los 18 meses

- Fracaso al tratamiento: Respuesta citogenética no completa
- Respuesta subóptima: La respuesta molecular se encuentra por debajo de lo que se considera respuesta molecular mayor.

Además de los casos de fracaso con imatinib, existen situaciones como la intolerancia al tratamiento oral o la toxicidad excesiva. En los casos en los cuales el paciente no tolera el imatinib las opciones son:

- Una nueva tirosin cinasa (nilotinib, dasatinib).
- TCPH.
- Interferón alfa con o sin ARAC en dosis bajas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jernal A, Siegel R,Ward E.Cancer Statistics,2007.CA Cancer J Clin 2007;57:43-66
2. Berrios Rueda. Frecuencia de enfermedades oncohematológicas en el servicio de hematología del Hospital General de México [Tesis de posgrado]. México, DF. Universidad Nacional Autónoma de México, UNAM, 2007.
3. Sawyers.Chronic Myeloid Leukemia. NEJM 1999;340: 1330-39
4. FaderlS, Talpaz M, Estrov Z. The Biology of Chronic Myeloid Leukemia. NEJM 1999;341:163-72
5. Kantarjian H, Schiffer C. Monitoring the response and course of chronic myeloid leukemia in the modern era of BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors: practical advice on the use and interpretation of monitoring methods. Blood 2008;111:1774-80.
6. Radich JP, Gehly G. Polymerase chain reaction detection of the BCR-ABL fusion transcripts after allogenic marrow transplantation for chronic myeloid leukemia: Results and implications in 346 patients.Blood 1995;85:2632-38.
7. Druker B, Guilhot F. Fiveyear follow –up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. NEJM 2006;355:2408-17.
8. Larson RA, Druker.Correlation of pharmacokinetic data with cytogenetic and molecular response in newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CP-CML) treated with imatinib-an analysis of IRIS study data. Blood 2006; 108: 429.
9. Quintanas-Cardama A, Kantarjian H. Dasatinib (BMS -354825) is active in Philadelphia chromosome – positive chronic myelogenous leukemia after imatinib and nilotinib (AMN 107) therapy failure. Blood 2007;109:497-99.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

94 MIELOMA MULTIPLE (MM)

Elvira Aguilar Mart / Humberto Castellanos Sinco

DEFINICIÓN

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia hematológica de células plasmáticas que se caracteriza por la proliferación clonal de células linfoides B[1]

ANTECEDENTES

Las características clínicas más importantes fueron descritas de 1846 a 1850 en un sujeto diagnosticado como "atrofia por albuminuria" por John Dalryample, Henry Bence Jones y William MacIntyre.

Rutstinzky acuño el termino de mieloma múltiple como característica de tumores óseos. En 1889, Kahler publicó una detallada revisión de casos y en Europa se denomino enfermedad de Kahler.

La concentración aumentada de proteínas séricas y la formación de pilas de monedas de los eritrocitos (rouleaux) fue descrita por Ellinger y en 1900 Wright encontró una estrecha relación entre las células plasmáticas y el MM.

Con el desarrollo de nuevas tecnologías se encontró una serie de elementos fundamentales para establecer diagnóstico, pronóstico y tratamiento tales como toma sistemática de aspirado de médula ósea (1930), hiperproteinuria (1930), electroforesis de proteínas (1930), biología molecular, alteraciones genéticas entre otros.

ETIOLOGÍA E INCIDENCIA

Las causas que originan el MM, no están bien establecidas. Entre los factores asociados están las radiaciones ionizantes, las infecciones virales, así como agentes tóxicos y genéticos. Representa el 1 % de todas las neoplasias y más del 10 % de todas las hemopatías malignas. En México, este último valor es de 3.7 %, en donde la incidencia anual es de 4 casos nuevos por 100,000 habitantes por año.

La media de edad de presentación es aproximadamente a los 65 años y la media de sobrevida de 24 a 36 meses.[1,2]

Menos del 10% de los mielomas se presentan en menores de 40 años, aunque en los últimos años se ha presentado el mieloma del joven con un comportamiento más agresivo que el habitual.

CARACTERÍSTICAS DE LA CÉLULA PLASMÁTICA

La ontogenia de la célula plasmática se muestra en la Figura 94-1, en la cual se observan los marcadores de inmunofenotipo de cada una de las células por orden de aparición a lo largo de la diferenciación celular, que comienza con una célula madre totipotencial y termina en una célula plasmática madura.[1] (Fig. 94-1).

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

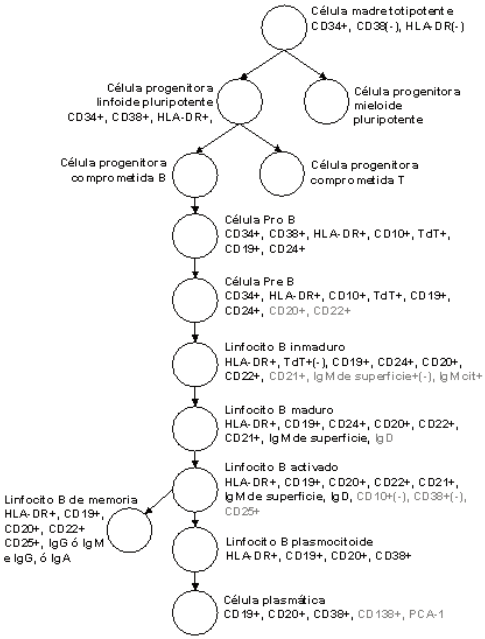


Figura 94-1. Ontogenia de la célula plasmática. Muestra los marcadores inmunofenotípicos expresados en cada uno de los estadios de diferenciación de la célula plasmática.

Las células plasmáticas son fosfatasa ácida(+).

En la mayoría de los casos, las células plasmáticas malignas son fenotípicamente cIg (+), CD38 (+), CD138 (+) y CD56 (+). Aunque una minoría expresan CD10, HLA-DR o CD20 (1). Este último marcador se ha asociado con células plasmáticas morfológicamente pequeñas y maduras y con la presencia de la traslocación t(11;14).

En la Tabla 94-1 se observan los niveles de expresión de los marcadores de inmunofenotipo en las células plasmáticas normales y en las de pacientes con MM.

La identidad de la célula responsable del inicio y del mantenimiento del MM sigue siendo confusa, debido a la dificultad que presentan estas células para crecer *in vivo* e *in vitro*. Las células plasmáticas malignas expresan CD138, sin embargo, este marcador es específico de las células

Tabla 94-1. Marcadores de inmunofenotipo que se expresan tanto en las células plasmáticas normales como en las de pacientes con MM.

Fenotipo	Células Plasmáticas Normales	Células Plasmáticas Malignas
CD 38	(+) intenso	(+)
CD 138	(+)	(+)
CD 19	(+)	(+) tenue

Fuente: Ruiz Reyes y cols, 2003.

plasmáticas diferenciadas terminales las cuales no dan origen a la enfermedad. Recientemente se ha informado que las células tallo de MM son CD138(-), con capacidad para replicarse y diferenciarse a células plasmáticas malignas que expresan el marcador CD138. Harada y cols; realizaron un estudio comparativo del inmunofenotipo de las células plasmáticas de pacientes con MM, células plasmáticas de donadores sanos y células plasmáticas de pacientes con Gamopatía Monoclonal de Significado Desconocido (GMUS); ellos encontraron que las células plasmáticas normales eran CD19(+) y CD56(-), las de los pacientes con MM no expresaron CD19(+)CD56(-) y en los pacientes con GMUS se hallaron células plasmáticas CD19(+)CD56(-) y CD19(-)CD56(+).

La expresión de CD38 es clave para realizar la caracterización de la célula plasmática aunque no es un marcador exclusivo de ella. El marcador CD138 es exclusivo de la célula plasmática y su expresión anormalmente más débil se asocia con inmadurez, o, con la pérdida de este antígeno de adherencia a la MO, y por consiguiente, con una mayor capacidad de diseminación de la célula plasmática a la sangre periférica (SP). La molécula de CD138 también se libera de la superficie celular durante el proceso de apoptosis, por lo tanto, una expresión débil de CD138 puede ser la respuesta a determinadas condiciones fisiológicas o a situaciones patológicas.

El estudio inmunofenotípico no es sólo útil para confirmar el diagnóstico, sino también para realizar un buen seguimiento del paciente.[1,2]

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Biología y patogénesis del MM

La IL-6 es un factor crucial para la proliferación de las células mielomatosas tanto in vivo como in vitro. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF-∝) también desempeña un papel importante en la patogenia de la enfermedad.

Las alteraciones más frecuentes en cuanto a la citogenética son los cambios numéricos de los cromosomas, la presencia de translocaciones y las anomalías de los cromosomas 13/11q, las cuales se asocian con formas agresivas de la enfermedad. Se han encontrado mutaciones del oncogen ras asociadas con la enfermedad avanzada o enfermedad terminal en fase de resistencia a la quimioterapia. Asimismo, se ha informado que el oncogen ras tiene efecto sobre varias vías de señalización que contribuyen a estimular el crecimiento de las células de mieloma, independiente de las citocinas. También hay mutaciones de p53, delecciones de los genes de retinoblastoma, p15, p16, p18 y frecuencia elevada de hipermetilaciones de p15/p16.[1]

El MM puede estar precedido por una entidad premaligna denominada "Gamopatía Monoclonal de Significado Desconocido" (GMUS). Estos pacientes cursan usualmente asintomáticos, pero, estadísticamente pueden progresar a MM, con una tasa de 0.6 % a 3 % por año, dependiendo de los niveles de Inmunoglobulina monoclonal (Ig Monoclonal. GMUS y MM se caracterizan por la acumulación de plasmablastos y células plasmáticas en la médula ósea. En GMUS las células plasmáticas tienen baja velocidad de proliferación, aunque las de MM lo hacen más rápidamente. La mayoría de los pacientes con MM, tienen una translocación en la cadena pesada de Inmunoglobulina (IgH) de manera predeterminada que involucra a uno de los pares cromosómicos, la prevalencia de esta translocación varía con el estadio de la enfermedad:

46⇒48 % en GMUS o Smoldering MM

55⇒73 % en MM intramedular

85 % en Leucemia de células plasmáticas.

Las translocaciones de IgH son recurrentes en 5 pares cromosómicos, tanto en GMUS como en MM e involucran los siguientes locus:

Tabla 94-2. Prevalencia de los Locus y Oncogenes involucrados en las translocaciones de IgH.

Locus	Oncogen	Prevalencia
11q13	CCND1	15 %
6p21	CCND3	3 %
4p16	FGFR3 y MMSET	15 %
16q23	MAF	5 %
20q11	MAFB	2 %

Fuente: Hideshima y cols, 2004. Blood 104:607-618.

La prevalencia global de las translocaciones anteriores es de aproximadamente el 40 %.

La mayoría de estas translocaciones parecen ser primarias ya que ocurren por un error en el sitio de recombinación de IgH en los centros germinales, éstos son eventos tempranos y quizás iniciadores de la patogénesis del MM. Otras traslocaciones secundarias como la que involucra al locus 8q24 (oncogen MYC) son eventos tardíos, y se presentan en aproximadamente el 40 % de los MM de evolución avanzada.[7]

La translocación que afecta al locus 11q13 da como resultado una sobreexpresión de la proteína ciclina D1; esta proteína normalmente se une a las cinasas dependientes de ciclinas (CdK) y las activan al final de la fase G1 del ciclo celular. La proteína ciclina D1 que se sobreexpresa en los pacientes con MM, parece ser funcionalmente activa y su expresión se correlaciona con E2F-1. Sin embargo, no se ha encontrado una relación significativa entre la expresión de ciclina D1 o E2F-1 y el incremento de la actividad proliferativa en pacientes con MM.[8]

Bersagel y cols;[9] propusieron un modelo de oncogénesis temprana en MM, donde los grupos anteriores se ubican en 2 posibles caminos, hiperdiploide o no hiperdiploide.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La proliferación incontrolable de estas células origina una serie de manifestaciones clínicas varia-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

bles, debido a que las células plasmáticas se producen en la médula hematopoyética, ganglios linfáticos, bazo, submucosa de las vías respiratorias altas y tubo digestivo, entre otras.

Las manifestaciones son el resultado de la proliferación anormal de las células plasmáticas, con la consecuente secreción de inmunoglobulinas monoclonales en suero y/o en orina así como de la supresión de la síntesis de anticuerpos normales. El 70% de los pacientes presenta dolor óseo de predominio en la espalda, las costillas o bien en las extremidades, habitualmente relacionado con el movimiento; generalmente no se presenta en la noche, encontrándose además debilidad, pérdida de peso, fiebre intermitente o sostenida sin infección, deshidratación, confusión y uremia además de procesos infecciosos, habitualmente de las vías respiratorias, tubo digestivo, y urinarias por gérmenes gram negativos.

Sustitución del tejido hematopoyético normal de la medula ósea (MO) con la consecuente anemia, leucopenia, granulocitopenia y plaquetopenia.

Destrucción del tejido óseo, deficiencias inmunológicas, sobreproducción de una inmunoglobulina monoclonal, excreción de cadenas ligeras de inmunoglobulinas por el riñón que dan origen a insuficiencia renal.[10]

El dolor óseo localizado en la columna vertebral, en la parrilla costal o en las extremidades, es la manifestación clínica inicial en el 70 % de los casos de MM.[1] Las lesiones óseas típicas del MM son líticas en sacabocado, en la mayoría de los casos se presentan diseminadas, redondas, simétricas, de márgenes bien definidos, bordes lisos y sin evidencia de remodelación o neoformación ósea ni de reacción perióstica. Estas lesiones pueden localizarse en cráneo, vértebras, pelvis, costillas, fémures y escápulas. Entre el 50 % y el 60 % de los pacientes con MM, presentan fracturas óseas al momento del diagnóstico, frecuentemente en vértebras.[11]

Las manifestaciones clínicas hemorrágicas están presentes en el 19 % de los pacientes así como la Insuficiencia Renal (IR) en el 80 % de los casos. La causa más importante de la nefropatía en el MM es la producida por los cilindros constituidos de cadenas ligeras, y se debe a una disminución en la capacidad de absorción tubular para estas cadenas, lo que ocasiona una nefritis intersticial. La segunda causa de IR reversible en MM es la hipercalcemia, que es consecuencia del incremento de la resorción ósea mediada por citocinas y la deshidratación debida a anorexia, nauseas y vómito que está presente en el 20 % de los pacientes con MM al momento del diagnóstico.[12]

Otras manifestaciones clínicas son el síndrome anémico, pérdida de peso, neumonía, tumores extramedulares (plasmocitomas) que pueden llegar a comprimir la médula espinal con paraparesia o paraplejia.[1] La distribución del MM según el tipo de inmunoglobulinas se muestra en la Tabla 94-3.

Tabla 94-3. Frecuencia del tipo de inmunoglobulinas en mieloma múltiple.

Tipo	(%)
IgG	55
IgA	25-30
Bence-Jones	15
IgD	2
Biclonal	2
No secretor	1
IgM	0,5

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), los mielomas de células plasmáticas presentan las siguientes variantes:

- Mieloma Indolente
- Mieloma Smoldering (SMM)
- Mieloma Osteoesclerótico
- Leucemia de Células Plasmáticas
- Mieloma no secretor.[13,]

Bersagel y cols;[9] propusieron una clasificación para el MM basada en la presencia de traslocaciones y expresión de ciclinas.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

DIAGNÓSTICO

Presencia de la tríada: 1) componente M sérico y/o urinario.
2) proporción de células plasmáticas > 10 % en aspirado de médula ósea.
3) lesiones osteolíticas.

Las pruebas a realizar en un paciente con MM son:

- Historia clínica, exploración física y valoración del grado de afección al estado general (ECOG)
- Hemograma, glucemia, creatinina, ácido úrico, calcio, ionograma,
- ASAT, ALAT, fosfatasa alcalina, DHL, albúmina, β
- 2-microglobulina y proteína C reactiva
- Proteínas totales, proteinograma electroforético,
- Proteinuria de 24 horas, uroproteinograma
- Dosificación de inmunoglobulinas e inmunofijación sérica y urinaria
- Aspirado de medula ósea con fase de síntesis y estudio citogenético
- Serie ósea metastásica.
- Viscosidad plasmática si el componente M sérico > 50 g/L
- Resonancia magnética o TC si se sospecha de compresión de la médula espinal o de las raíces nerviosas.
- Punción de grasa subcutánea si se sospecha amiloidosis (tinción rojo Congo e inmunohistoquímica)
- Estudio HLA si el paciente tiene menos de 55 años y tiene hermanos

FACTORES PRONÓSTICOS

Los factores pronósticos permiten predecir la evolución de cada paciente para poder efectuar una mejor aproximación terapéutica. Carbone y cols;[14] publicaron la descripción de los primeros factores pronósticos para esta enfermedad. Entre ellos están, la cifra de hemoglobina, calcemia, función renal y grado de afección al estado general.

Tabla 94-4. Principales parámetros hematológicos y bioquímicos del MM.

Parámetro		%
Hemoglobina	< 90 g/L	35
Plaquetas	< 100 x Í09/L	10-15
Células plasmáticas en médula ósea > 40 %		60
Creatinina >2 mg/dL		20-25
Calcio > 11,5 mg/dL		15-20

Otros factores que también han mostrado un valor pronóstico importante son: la cifra de albúmina sérica, la extensión de la afección esquelética, el recuento de plaquetas y la edad.[1] En los últimos años han aparecido nuevos parámetros pronósticos como son la 2 microglobulina, la proteína C reactiva (PCR), el índice de proliferación celular y la cifra de Deshidrogenasa Láctica sérica. Un factor pronóstico fundamental es el estado citogenético. La deleción total o parcial del cromosoma 13 y las anomalías 11q, así como la presencia de cualquier traslocación son de mal pronóstico.[1] Las traslocaciones del locus de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas (IgH), dan como resultado una sobreexpresión de oncogenes e incluyen comúnmente la t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16;q32) y la t(14;16)(q32;q23), además de las delecciones 13q14 y 17p13. Se puede clasificar a los pacientes dentro de tres grupos según el pronóstico, donde la t(14;16)(q32;q23), t(4;14)(p16;q32)y –17p13 son de pobre pronóstico; la deleción –13q14 es de pronóstico intermedio y las restantes son de buen pronóstico. En otro estudio se encontró que la t(4;14) también es predictiva de una respuesta pobre al tratamiento con quimioterapia de primera línea.[17]

En el año 2003, se estudió el papel del receptor del ligando activador del factor nuclear kB(RANKL) y RANK/osteoprotegerina (OPG), los cuales tendrían función en la activación de los osteoclastos y probablemente en la enfermedad ósea, común en los pacientes con MM, así como en la sobrevida del paciente. Los pacientes con

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

MM presentaron niveles altos de RANKL soluble (sRANKL) en suero, que correlacionaron con el grado de lesión osteolítica en los huesos. La relación sRANKL/OPG fué también alta y, correlacionó con la presencia de marcadores de resorción ósea, lesiones osteolíticas y marcadores de enfermedad activa. Esta relación no sólo se asocia con la enfermedad ósea, sino que también tiene impacto en la biología del crecimiento de la célula plasmática y en la sobrevida del paciente.[18]

Recientemente se ha propuesto que el número de células plasmáticas circulantes determinadas por citometría de flujo en pacientes recién diagnosticados, es un factor independiente de sobrevida.[19]

TRATAMIENTO

Un concepto importante a tener en cuenta es que el paciente con MM debe recibir tratamiento sólo cuando hay datos contundentes de progresión de la enfermedad. [1] El tratamiento con quimioterapia convencional da resultados pobres ya que la sobrevida media oscila entre 24 y 36 meses.

Entre las opciones de tratamiento para los pacientes con MM, está el trasplante autólogo de células hematopoyéticas (TPA-auto), que es usado extensamente como parte del tratamiento de primera línea. Los beneficiarios del TPA-auto son los pacientes de hasta 70 años de edad, y para aquellos con falla renal que usualmente son excluidos de los tratamientos con dosis altas de quimioterapia. Las dosis altas de terapia combinada con TPA-auto son parte del cuidado estándar para los pacientes recién diagnosticados.[22] Los resultados de este tratamiento son la mejora de la velocidad de respuesta, así como de su duración y sobrevida, comparados con la quimioterapia convencional. Desafortunadamente, luego del trasplante la recaída es cuestión de tiempo, aunque una minoría de los pacientes permanece en remisión por más de una década.[21] Las causas de esta recaída son:

- infusión de células tumorales contaminantes en el TPA-auto y/o,
- incapacidad para erradicar la enfermedad mínima residual.

Otros tratamientos son el uso de talidomida, dexametasona con menos efectos colaterales que el uso de alquilates que durante más de 40 años se ha utilizado en este padecimiento con una sobreviva de 36 meses. Actualmente han surgido los inhibidores de proteasas como el Bortezomid así como derivados de la talidomida como la lenalidomina que ofrecen mejores respuestas terapéuticas.

En el manejo del MM no debemos olvidar las medidas de sostén apara los procesos infeccioso, el manejo del daño renal y sobre todo el manejo multidisciplinario del dolor y fracturas así como las indicaciones de la radioterapia en donde el 80% aproximadamente requerirán en algún momento de su padecimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Florensa L, Coll MT, Woessner S. Hematopoyesis. En: Morfología de los elementos formes de la sangre y órganos hematopoyéticos. 4 ed. Madrifd: Editorial Harcourt; 2001, p 1-35.
2. Robillard N, Avet-Loiseau H, Garand R, Moreau P, Pineau d, Rapp MJ, Harousseau JL, Bataille R. CD20 is associated with a small mature plasma cell morphology and t(11;14) in multiple myeloma. Blood 2003; 102: 1070 - 71.
3. Matsui W, Huff CA, Qiuju Wang, Malehorn MT, Barber J, Tanhehco Y, Smith BD, Civin CI, Jones RJ.Characterization of clonogenic multiple myeloma cells. Blood 2004; 103: 2332-36.
4. Harada H, Kawano MM, Huang N, Harada Y, Iwato K, Tanabe O, Tanaka H, Sakai A, Asaoku H, Kuramoto A. Phenotypic difference of normal plasma cells from mature myeloma cells. Blood 1993; 81:2658-63.
5. Liping Hu, Yijiang Shi, Jung-hsin Hsu, Gera J, Van Ness B, Lichtenstein A. Downstream effectors of oncogenic ras in multiple myeloma cells. Blood 2003; 101: 31 - 35.
6. Kyle RA. Therneau TM, Rajkumar SV, et al. A long-term study of prognosis immunoclonal gammopathy of

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

undetermined significance. N Engl J Med 2002; 346: 564-69.

7. Hideshima T, Bergsagel PL, Kuehl WM & Anderson KC. Advances in biology of multiple myeloma:clinical applications. Blood 2004; 104:607-18.
8. Wilson CS, Butch AW, Lal R, Medeiros LJ, Sawyer JR, Barlogie B, McCourty A, Kelly K & Brynes R. Cyclin D1 and E2F-1 Immunoreactivity in bone marrow biopsy specimens of multiple myeloma: relationship to proliferative activity, cytogenetic abnormatlities an DNA ploidy. Br J Haematol 2001;112: 776-82.
9. Bersagel PL, Kuehl WM, Zhan F, Swyer J, Barlogie B, Shaughnessy J. Cyclin D dysregulation: an early and unifying pathogenic event in multiple myeloma. Blood 2005; 106: 296-303.
10. Ruiz Reyes G., Ruiz Argüelles A. Padecimientos Inmunoproliferativos Malignos. En: Fundamentos de hematología. 3ª ed. México, DF: Editorial Medica Panamericana; 2003, p 323-41.
11. Vela Ojeda J, Garcia Ruiz Esparza MA. 2006. Enfermedad ósea en mieloma múltiple. En: Mieloma Múltiple.1 ed. México: Masson Doyma;2006, p153-166.
12. Renán A. Góngora-Biachi. 2006. Tratamiento de Soporte en Mieloma Múltiple. En: Mieloma Múltiple. 1ª ed. México: Masson Doyma; 2006,p145-52.
13. Harris NL, Jaffe ES, Diegoid J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, Lister TA & Bloomfield CD. The World Health Organization Classification of Neoplasms of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting – Airlie House, Virginia, November, 1997. Hematol J 2000; 1: 53-66.
14. Carbone PP, Kellerhouse LE, Gehan EA. Plasmocytic Myeloma: a study of the relationship of survival to various clinical manifestation and anomalous protein type in 112 patients. Am J Med 1967; 42: 937-948.
15. Bataille R, Boccadoro M, Klein B, Durie B, Pileri A. C-reactive protein and beta-2 microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system. Blood 1992; 80: 733-737.
16. Fonseca R, Blood E, Rue M, Harrington D, Oken MM, Kyle RA, Dewald GW, Van Ness B, Van Wier SA, Henderson KJ, Bailey RJ, Greipp PR. Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. Blood 2003; 101: 4569-75.
17. Keats JJ, Reiman T, Maxwell CA, Taylor BJ, Larratt LM, Mant MJ, Belch AR, and Pilarski LM. En: multiple myeloma, t(4;14)(p16;q32) is an adverse prognostic factor irrespective of FGFR3 expression. Blood 2003; 101: 1520 - 1529.
18. Evangelos T, Szydlo R, Apperley JF, Hatjiharissi E, Politou M, Meletis J, Viniou N, Yataganas X, Goldman JM, Rahemtulla A. Soluble receptor activator of nuclear factor B ligand–osteoprotegerin ratio predicts survival in multiple myeloma: proposal for a novel prognostic index. Blood 2003; 102: 1064-69.
19. Grzegorz S. Nowakowski, Thomas E. Witzig, David Dingli, Michal J. Tracz, Morie A. Gertz, Martha Q. Lacy, John A. Lust, Angela Dispenzieri, Philip R. Greipp, Robert A. Kyle, and S. Vincent Rajkumar. Circulating plasma cells detected by flow cytometry as a predictor of survival in 302 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Blood 2005; 106: 2276-79.
20. Garcia-Conde J., Solano C. y Prosper F. Trasplante de progenitores hematopoyéticos. En: Hematología Clinica. 4ª ed. Madrid España:Editorial Harcourt; 2001,p707-725.
21. Singhal, Seema. Treatment of multiple myeloma. BMJ 2003; 327: 575-76.
22. Child J.A., Morgan GJ, Davies FE. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. New Engl J Med 2003; 348: 1875-83.
23. Vesole DH. “Full length, midi or mini”: a fashion statement for transplants in myeloma. Blood 2003; 102: 3081-82.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

95

ALTERACIONES TROMBÓTICAS EN LOS PACIENTES CON CÁNCER

Carlos Martínez-Murillo / Angélica Romo-Jiménez

INTRODUCCIÓN

La hemostasia es un sistema biológico de defensa donde intervienen múltiples elementos, tanto celulares como plasmáticos para obturar lesiones y mantener la sangre liquida dentro de los vasos. Este interacciona con otros sistemas que funcionan de manera integrada a nivel de la microvasculatura, en la inflamación con generación de cininas, activación del complemento y la respuesta inmune. El sistema de la hemostasia suele dividirse en dos sistemas: *Primaria* donde se lleva a cabo la interacción de las plaquetas con el vaso sanguíneo y *secundaria* donde participan los factores de coagulación y elementos celulares.

Cuando existe alguna alteración en el mecanismo regular de la hemostasia, existe una tendencia trombótica. Estos estados de Trombosis sueles ser la causa de muerte más común en EUA, ya que cerca de dos millones de individuos mueren cada año por trombosis arterial o venosa.

La trombosis es la obstrucción local del flujo de sangre en algún vaso sanguíneo arterial o venoso, que provoca que los tejidos y células irrigados por ese vaso presenten isquemia y que pueda evolucionar a la necrosis. Existen complicaciones de la trombosis y estas se originan por los efectos locales de la obstrucción del flujo, por el desprendimiento y embolización del material trombótico o por el consumo de elementos hemostáticos. No tiene un origen único, suele ser multifactorial. Los factores protromboticos son:

1) Alteración de la células endoteliales,
2) Pérdida del endotelio y exposición del subendotelio,
3) Activación de las plaquetas por interacción con agonistas circulantes o con colágeno subendotelial,
4) Activación de la coagulación,
5) Inhibición de la fibrinólisis,
6) Estasis.

La relación entre alteraciones de la coagulación y enfermedades malignas se ha reconocido ya desde hace más de 140 años, la cual ha contribuido significativamente en la morbilidad y mortalidad en los pacientes con cáncer.[1-3] Comparado con pacientes sin cáncer, el riesgo de desarrollar Eventos trombóticos venoso es 6 a 7 veces más alto en pacientes con cáncer.[1-5] En el cáncer, las células crecen y progresan aumentado la capacidad de proliferar, migrar e inducir permeabilidad y proteólisis.[4]

CÁNCER Y TROMBOSIS

El cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo occidental, por lo que constituye un problema de salud pública, además en los pacientes con cáncer, la trombosis constituye

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

una causa frecuente de muerte. En 1865, Armand Trousseau notó que una inesperada tromboflebitis migratoria puede estar relacionada con un enfermedad visceral maligna. Un análisis por Sack y cols en 1977 acuñaron el término Síndrome de Trousseau a aquel que incluía Coagulación Intravascular Diseminado (CID) asociado con microangiopatía, endocarditis y embolismos arteriales.[7] Actualmente este término se ha asignado a varias situaciones clínicas, donde la descripción clásica es a cualquier tipo de coagulopatía que ocurre en alguna malignidad.

Este síndrome fue encontrado debido a la sobre-regulación del PAI-1 y Ciclooxigenasa-2 (COX-2).[7] Pacientes con tumor solido, caracterizado por un desequilibrio hemostático y por si, el mismo tumor, puede originar hipercoagulabilidad. Suele observarse con mayor frecuencia en neoplasias pélvicas, abdominales o metastásicas.

Se ha asociado algunos carcinomas ocultos, Síndrome de Trousseau, con la producción de mucina, al inicio sugestivo de desencadenar la trombosis.[6] Esta es un producto secretor altamente glucosilado de las células epiteliales, que llegaron a secretarse aberrantemente en la circulación. Sin embargo no todos los casos de Síndrome de Trousseau se relacionaron con mucina, aunque por varios estudios se ha concluido que esta puede estar involucrada en la fase hematógena de tumores metastásicos.[5]

INCIDENCIA

Chew HK, Wun T y cols, realizaron un estudio cohorte donde estiman que la incidencia trombosis de pacientes con varios tipos de cáncer y es de aproximadamente 4%. Continuaron con estudio epidemiológico donde encontraron incidencia clínica de 110 a 120 casos por 10,000 pacientes. Encontraron que las enfermedades metastásicas al diagnóstico del cáncer eran un fuerte predictor de Evento tromboembólico. Los pacientes con metástasis tienen una alta incidencia, de un 20% en cáncer pancreático, 10% cáncer de estomago, vejiga 7%, uterino 6%, renal 6% y pulmón 5%. Todas las alteraciones hematológicas y los tumores sólidos también suelen asociarse con Eventos trombóticos. Tabla 95-1.

Tabla 95-1. Determinantes de Riesgo para Tromboembolismo venoso en pacientes con Cáncer.

Estadio del Tumor
Tipo de Tumor
Terapia antineoplásica:
• Quimioterapia
• Terapia Hormonal
• Inhibidores de angiogénesis
• Terapia de Soporte
Cirugía
Anormalidades protromboticas.

FISIOPATOLOGÍA

Los mecanismos involucrados en el estado de hipercoagulabilidad en cáncer son: expresión del FT, incremento en la TSP-1, activación de receptores fibrinolíticos, incremento en proteínas adhesivas (FvW), etc. De estas proteínas particularmente el FT y la TSP-1 revisten particular importancia debido al doble papel que juegan (activación de la coagulación, adhesión plaquetaria y la progresión del cáncer).

Está bien establecido que los factores esenciales de hemostasia (plaquetas, coagulación y proteínas fibrinolíticas) tienen efectos procoagulantes. Sin embargo la formación de fibrina por si solas es esencial para soportar la angiogénesis que enriquece el tumor de oxigeno. Los niveles de factor tisular (FT) son asociados con progresión clínica del cáncer y un nivel elevado de esto, se considera un indicador de mal pronóstico.

El FT tiene microvesículas producida por las células tumorales las cuales pueden ser las causantes de trombosis a distancia. Se ha demostrado la expresión aberrante del Factor Tisular en cáncer y células endoteliales la cual es estimulada por el tumor, resultado de la activación del oncogen K-ras y perdida del gen supresor p53, al igual que las señales inflamatorias como es la IL-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

6b y FNT-α.4-5 Estas citocinas son influenciadas por los leucocitos, plaquetas y función de las células endoteliales, disminuyendo la expresión de la trombomodulina en la superficie de las células endoteliales, impidiendo que la vía de anti coagulación, la proteína C, realice la expresión de adhesión de las moléculas. El factor Xa trabaja con el FVa para entrar en la circulación y generar fibrina y plaquetas activadas, en donde facilitan la amplificación sobre la generación de la actividad de otros factores de la coagulación, como son el FVIIIa y FIXa. La hipoxia puede incrementar la expresión de los genes que facilitan la coagulación, incluyendo el FT y el PAI-1 (Inhibidor del activador del Plasminógeno tipo 1). (Fig.95-1).

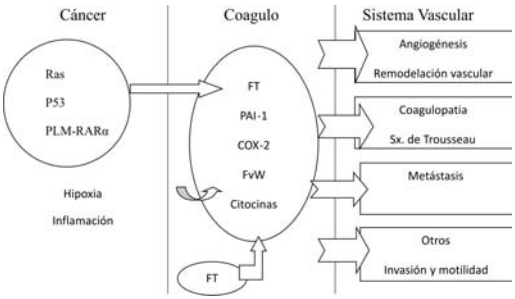


Figura 95-1. Modificaciones hemostáticas en cáncer.

La expresión del FT por las células del tumor, la angiogénesis de los vasos sanguíneos y la infiltración inflamatoria en el cáncer puede inducir trombosis y oclusión relacionada tanto en la microvasculatura como en la macrovasculatura. No está claro como los eventos trombóticos no ocurren en la masa tumoral, pero concomitantemente activan el sistema fibrinoliticos, como los activadores de plastminogeno tipo urokinasa, el activador del plasminogeno, entre otros. El complejo del factor tisular FVIIa-FXa se mantiene activo a la par con los ligandos TFPI los cuales proporcionan la conversión de protrombina a trombina. Las Células del cáncer pueden expresar proteínas fibrinolíticas (uPA, tPA, PAI-1, PAI-2) y ambas pueden promover como inhibir.

La activación de las plaquetas por la producción de la trombina tiende a liberar factor de crecimiento del endotelio vascular (VEFG), factor de crecimiento derivado de las plaquetas y factor de crecimiento de fibroblastos. Estos contribuyen a la angiogénesis y a la inhibición de la apoptosis.

TRATAMIENTO

La profilaxis y el tratamiento de los pacientes con Cáncer y ETEV deben de tratarse de la misma forma que los pacientes que no se asocian con cáncer. Estudios recientes indican que el tratamiento con Heparina de Bajo Peso Molecular es más seguro y eficaz que la heparina no fraccionada, existiendo una supervivencia mayor.[6-8]

La Finalidad del tratamiento es prevenir la extensión del trombo y prevenir episodios recurrentes que pueden condicionar el síndrome postrombotico o complicaciones como Tromboembolia Pulmonar Masiva y/o Muerte. La Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM) por vía Subcutánea representa en la actualidad la estrategia inicia de elección para la trombosis. Se administra 1mg/kg/cada 12hrs por 5 a 7 días y se continua con anticoagulantes orales (warfarina o sintrom) los cuales deben de monitorizarse con INR (razón normalizada internacional) de 2 a 3. La duración del tratamiento oral va a depender del riesgo de recurrencia.

Los resultados del estudio CLOT en pacientes con cáncer demostraron que la HBPM es más efectiva que Warfarina para prevenir recurrencia sin aumentar el riesgo hemorrágico. Por ello si el paciente presenta una adecuada función renal, el tratamiento de elección será HPBM por un periodo de al menos 6 meses o hasta la cura o remisión del procedimiento. Para aquellos pacientes se encuentran con cuadro evidente de ETEV o Embolia Pulmonar Masiva, evidenciando falla cardiaca derecha por ecocardiograma, se debe de manejar con terapia trombolítica como Uroquinasa, Estreptoquinasa y Activador de Plasminogeno-1. Se administra dosis de carga de 10mgs seguido de 90mgs en infusión de dos horas. Ob-

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

teniendo una respuesta entre las 12 y 24hrs después de la infusión de uroquinasa o estroptoquinasa. En aquellos pacientes que se encuentra contraindicado la trombolisis, se debe considerar la trombectomía percutánea. Se realiza el procedimiento de colocación de filtro de vena cava, el cual evita un Embolismo pulmonar masivo. Se recomienda utilizar en conjunto con HBPB o anticoagulación, pues se ha registrado una alta incidencia de ETEV recurrente. Este método se emplea de manera profiláctica o en aquellos pacientes con trombosis recurrentes.

CONCLUSIÓN

Los mecanismos involucrados en la activación sistémica de la coagulación en pacientes con cáncer, parecen depender de la expresión del FT sobre las células neoplásicas, o mediante la liberación de mediadores por parte de la célula tumoral que estimulan a los monocitos y/o células endoteliales a sintetizar FT y eso favorezca la progresión tumoral.

Los pacientes con Cáncer tienen mayor riesgo de presentar Trombosis Venosa durante la quimioterapia o procedimientos quirúrgicos al igual que mayor riesgo de recurrencia y hemorragia, a pesar de mantener un mínimo de tres meses de anticoagulación oral con cifras de INR entre 2 y 3, los riesgos de recurrencia son 3 veces mayores, a los de hemorragia, unas 6 veces, en relación con la población sin cáncer. En cualquier caso, el tratamiento se considera necesario y relativamente eficaz. La quimioterapia, los agentes hormonales, los procedimientos invasivos y la presencia de Catéter Venoso por tiempo prolongado, no solo incrementan el riesgo de trombosis, pues crean una situación clínica que hace que la anticoagulación sea particularmente problemática. Un ejemplo, sería el cese de los anticoagulantes, puede ser necesario por los efectos secundarios de la quimioterapia: trombocitopenia, aunque el riesgo de infecciones micóticas, el síndrome de desgaste y falla hepática secundaria a medicamentos puede limitarnos hacia el uso de anticoagulantes. Por lo que tenemos la opción de la inserción del filtro de vena cava.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sans-Sabrafen J,Besses Raebel C, Vives Corrons JL. Hematología Clínica. 5 a ed. Madrid, España: Elsevier;2006, p659-681.
2. Martínez Murillo, Quintana González. Hemostasia y Trombosis. 2 ed. México: Editorial Prado; 2008,p 27-93.
3. Franchini M, Montagnan M, Targher G, Manzato F, Lippi G. Pathogenesis, clinical and laboratory aspects of thrombosis in cáncer. J Thromb Thrombol 2007;24:29–38.
4. H.R. Buller, F. F. Van Doormaal, G. L. Van Sluis and P. W. Kamphuisen. Cancer and thrombosis: from molecular mechanisms to clinical presentations. J Thromb Haemost 2007 5: 246–54.
5. Rak, J. Joanne L. Y, Luyendyk J. Mackman N. Oncogenes, Trousseau Syndrome, and Cancer-Related Changes in the Coagulome of Mice and Humans. Cancer Res 2006; 66:10643-10646
6. Prandoni P. How I treat venous thromboembolism in patients with cáncer. Blood 2005;106:4027-33.
7. Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. Blood 2007;110:1723-29.
8. Páramo J., Ruiz de Gaona E., García R., Rodríguez R. Diagnóstico y tratamiento de la Trombosis Venosa. Revista médica universitaria Navarro 2007; 51: 13-17.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

96 COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA (CID)

Mario Gutiérrez Romero / Juan Collazo Jaloma / Manuel Odin De la Mora Estrada

DESCRIPCIÓN

¿Qué es la CID?

Este síndrome consiste en la activación sistémica de la coagulación, la mayor parte de las veces asociado a un proceso inflamatorio activo.

La secuencia de eventos involucra la liberación inicial de endotoxinas que activan la respuesta inflamatoria sistémica, principalmente interleucina 6 y factor de necrosis tumoral, estos activan la coagulación de forma sistémica generando grandes cantidades de trombina que culminan con la agregación de depósitos microvasculares de fibrina en vasos de pequeño y mediano calibre. Esto compromete el flujo sanguíneo a varios órganos, favoreciendo el desarrollo de falla orgánica múltiple.

A medida que continúa este estado procoagulante comienza a generarse una deficiencia de factores de coagulación y de plaquetas por consumo excesivo, dando lugar a los fenómenos hemorrágicos.

FISIOPATOLOGÍA

¿Cómo es que puede activarse la coagulación dentro de los vasos sanguíneos?

El sistema fagocítico-mononuclear por medio de sus citocinas proinflamatorias estimulan la expresión endotelial generalizada de factor tisular activando grandes cantidades de factor VII y generando grandes cantidades de trombina. En este síndrome la cantidad de trombina es tan alta que su sistema de degradación por el sistema fagocítico-mononuclear se encuentra saturado, aumentando así su vida media.

Normalmente la coagulación se encuentra contra regulada por 3 sistemas:

1. La antitrombina, que es un inhibidor del factor X y de la trombina, y debería regular la formación de trombos, se encuentra disminuida por la extensión del daño endotelial que provoca su fuga al espacio extravascular, la disminución de su síntesis por daño hepático y la disminución por su unión con trombina para inactivarla.
2. La proteína C que inhibe los cofactores V y VIII disminuye por:
   Aumento de factor de necrosis tumoral que provoca disminución de la trombomodulina.
   Disminución de la síntesis del cimógeno de la proteina C.
   Disminución de la Proteína S por un aumento de su unión a la proteína fijadora de C4b (complemento).
3. El inhibidor de Factor Tisular activado también tiene una producción deficiente en el desarrollo de este síndrome.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

El exceso de trombina también estimula la transformación de plasminógeno en plasmina dando lugar a fibrinolisis con aumento de productos de degradación de fibrina, estos productos tiene propiedades anticoagulantes que contribuyen a la hemorragia.

Usualmente el proceso fibrinolítico (mediado por plasminógeno) debería degradar los microtrombos, pero el endotelio vascular activado aumenta también la cantidad de inhibidor de activación del plasminógeno tipo I, provocando una remoción insuficiente del coágulo.

ETIOLOGÍA
¿Cuáles son sus causas principales?

1. Cáncer:

Células de neoplasias hematológicas y sólidas pueden expresar factor tisular (p. Ej Leucemia promielocítica). Algunos tumores sólidos pueden también producir factores procoagulantes (como el procoagulante de cáncer, una proteasa de cisterna con actividad de factor X activado.

2. Obstétricas:

EL desprendimiento prematuro de placenta y la embolia de líquido amniótico son las 2 principales causas de CID en este periodo, en el primer caso por fuga de material placentario similar a la tromboplastina y en el segundo caso por la activación de la coagulación in vivo en respuesta al líquido amniótico. La activación de la coagulación en preeclampsia y eclampsia suele ser subclínica.

3. Alteraciones vasculares:

Aneurismas aórticos o Hemangiomas gigantes (Síndrome de Kassabach-Merrit) pueden estimular activación local de la coagulación y finalmente ocurrir un exceso de factores de coagulación activados a la circulación sistémica.

4. Sepsis:

Endotoxinas de bacterias Gram negativas y exotoxinas (como exotoxina estafilocócica alfa) asi como algunos virus y parásitos pueden contribuir al desarrollo de CID. Un ejemplo clásico es el síndrome de Waterhouse Friedericksen (purpura gangrenosa meningococcémica) ocasionada por *N. meningitidis*.

5. Trauma Severo:

Ocasionado por liberación de tejidos a la circulación (grasa y fosfolípidos), por hemólisis y por daño tisular extenso. El mecanismo de CID en estos pacientes presenta el mismo patrón que en la sepsis.

6. Reacciones inmunológicas o tóxicas severas:

Incluyendo reacciones transfusionales, rechazo de transplante, drogas recreativas y mordida de serpiente.

La anemia hemolítica microangiopática representa un grupo de desordenes similar a la CID pero con fisiopatología y comportamiento distinto, incluyen púrpura trombocitopénica idiomática, síndrome urémico hemolítico, anemia hemolítica inducida por quimioterapia, hipertensión maligna y Síndrome de HELLP.

PRESENTACIÓN CLÍNICA
¿Cómo sospecharla?

Puede ser crónica y de bajo grado, presentando un aumento en factores de coagulación y plaquetas, aumento de productos de degradación de la fibrina y tiempos de coagulación normales. Esta presentación es frecuente en pacientes con cáncer.

La forma severa y aguda se observa en trauma, sepsis y en las perinatales donde hay tiempos de coagulación prolongados, trombocitopenia, altos niveles de productos de degradación de fibrina y presencia de esquistocitos en el frotis sanguíneo.

Las manifestaciones de trombosis sistémica pueden presentarse como insuficiencia renal aguda, isquemia intestinal, síndrome de insuficiencia respiratoria o alteraciones neurológicas.

DIAGNÓSTICO
¿Cómo confirmarla?

EL diagnóstico de coagulación intravascular diseminada es complejo, no existe un test específico

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

actualmente y se requiere de un análisis minucioso del paciente y un adecuado seguimiento.

1.- Valorar si el paciente presenta una condición asociada a CID previa al desarrollo de la misma. De lo contrario este sistema de puntuación no debe ser usado.
2.- Valorar cuenta plaquetaria, tiempo de protrombina, niveles de fibrinógeno y productos de degradación de fibrina.
3.- Obtener un Score diagnóstico de acuerdo a la ISTH (*International Society of Trombosis and Haemostasis*): (Tabla 96-1).
4.- Diagnóstico de CID con más de 4 puntos.

Este sistema de puntuación permitió la diferenciación de pacientes por mortalidad con 22% de mortalidad a 28 días en los diagnosticados contra 11% de mortalidad a los 28 días en los que no cumplieron criterios de acuerdo al score con una p=0.0001.

Los niveles de dímeros D apoyan el diagnóstico cuando se encuentran elevados 5 veces por encima de su valor normal.

TRATAMIENTO

¿Cómo manejar un padecimiento con trombosis y hemorragia simultanea?

La corrección del desorden subyacente a la CID suele resolver rápidamente el problema en algunos casos exceptuando sepsis y trauma en donde la coagulación sistémica permanece activada a pesar del tratamiento adecuado.

Manejo transfusional

El tratamiento transfusional con plasma y plaquetas solo deberá administrarse a pacientes con hemorragia o en aquellos que requieren tratamiento quirúrgico inmediato, el paciente deberá estar siendo tratado adecuadamente del padecimiento subyacente, de lo contrario, agregar plaquetas, fibrinógeno y factores de coagulación solo empeorara los eventos trombóticos.

La transfusión de plaquetas es la más útil para disminuir el sangrado mucocutáneo activo, una

Tabla 96-1.

	Puntuación
Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.	
Ausente.	0
Presente.	1
Cuenta plaquetaria.	
Menor a 80 000 o disminución de 50% en 24 hrs.	3
Mayor de 80 000 y menor de 120 000 o decremento de 30% en 24 horas.	1
Mayor a 120 000	0
Tiempo de protrombina (paciente/valor normal)	
Mayor a 1.2	1
Menor a 1.2	0
Fibrina/productos de degradación de fibrina.	
Mayor o igual a 25	3
Entre 10 y 24	1
Menor de 10	0

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

aféresis plaquetaria o 6 concentrados plaquetarios pueden aumentar la cuenta plaquetaria en estos pacientes 30 000 x109/L sobre el nivel previo.

La transfusión de crioprecipitados en cantidad de 1000 a 1200 Unidades puede incrementar el fibrinógeno 100 mg/100 ml, y se recomienda para pacientes con niveles de fibrinógeno de 50 a 100 mg/ml. Deberán realizarse mediciones secuenciales de fibrinógeno para guiar la terapéutica ya que una sola transfusión no suele ser suficiente.

La corrección de otras alteraciones de la coagulación son menos urgentes, si el TP y el TTPa están muy prolongados pueden administrarse 4 a 6 unidades de PFC para aumentar los factores de coagulación en un 30%.

Anticoagulantes

La heparina puede, al menos parcialmente, inhibir la activación de la coagulación. La utilidad aún no se ha podido demostrar en estudios clínicos controlados y su seguridad es debatible por la diátesis hemorrágica que presentan estos pacientes.

Dosis terapéuticas de heparina están indicadas en tromboembolismo, depósito excesivo de fibrina (púrpura fulminante o isquemia acral).

En casos de CID crónica por cáncer o por dilataciones vasculares puede utilizarse heparina de bajo peso molecular como agente profiláctico una vez resuelta la sintomatología aguda de tromboembolismo con heparina a dosis plena y hemoderivados.

La adición de antitrombina a dosis suprafisiológicas ha dado resultados benéficos en pacientes no tratados con heparina aunque aún no se ha instituido ni estandarizado como parte del manejo.

La suplementación con proteína C activada recombinante ha disminuido mortalidad y falla orgánica múltiple en pacientes sépticos a dosis de 24 gamas, (reducción de riesgo relativo de muerte de 19% con intervalo de confianza de 95% de 6.6 a 30.5).

BIBLIOGRAFÍA

1. Levi M. Disseminated Intravascular coagulation: What's new? Crit Care Clin 2005;21:449-67.
2. Satoshi Gando, Díazo Sayito, Hiroshi Ogura, et al. Natural history of disseminated intravascular coagulation base don the newly established diagnostic criteria for critically ill patients: Results of a multicenter, prospective study. Crit care Med 2008;36: 145-55.
3. Pizzuto J, Gutierrez L. Coagulación intravascular diseminada. Martines M, Quintana G, Manual de Hemostasia y Trombosis. México:Editorial Prado; 2006.
4. Gando S, Iba T, Eguchi Y, et al: A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: Comparing current criteria. Crit care medicine 2006;34:625-31.
5. Nacho VK. Coagulación intravascular diseminada. En: Gutierrez RM. Síndromes hematológicos. México DF: Editorial Prado;2006.
6. Ten Cate H. Pathophysiology of disseminated intravascular coagulation in sepsis. Crit Care Med 2000; 28(suppl): S9-11.
7. Carr JM, McKinney M, McDonagh J. Diagnosis of disseminated intravascular coagulation. Role of D-dimer. Am J Clin Pathol 1989;91:280-87.
8. Alving BM, Spivak JL, DeLoughery TG. Consultative hematology: hemostasis and transfusion issues in surgery and critical care medicine. En: Mc Arthur JR, Schechter GP. Schrier SL, eds. Hematology 1998. Washington, DC: the American Society of Hematology;1998, p320-41.
9. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med 2001; 344:699-709.

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

ÍNDICE

A

ACE 310, 311, 370
Acelerador lineal 93, 94,
Activación de oncogenes e inactivación de 293, 413
Adenoideo quístico carcinoma 145, 167, 171, 336, 379, 423, 454, 461,
Adenomas 11, 94, 167, 173, 178, 482, 486, 487, 488, 489, 498, 499
Adenovirus 268, 272
Adoptiva inmunoterapia 75, 82, 104, 200, 313, 432, 607
Aflatoxinas 10
Alcaloides de la vinca y epipodofilotoxinas 85, 541
Alopurinol 539, 580
Alquilantes, agentes 19, 22, 82, 85, 541, 577, 579
Aminoglutetimida 97, 98
Anal, región cáncer véase *región anal cáncer* 304, 305, 306, 307
Analgésica, escalera 113
Anastrozol 98, 100, 245
Anemia 3, 11, 149, 153, 161, 171, 178, 189, 274, 294, 357, 389394, 399, 461, 471534, 535, 536, 538, 542, 543, 544, 547, 548, 549, 550, 555, 561, 566, 567, 577, 578, 588, 595, 604
Anestesia en el paciente con cáncer 65, 131, 375, 381, 475
Angiogenesis inhibidores de 13, 16, 17, 18, 20, 46, 62, 102, 109, 110, 262, 396
Anilinas 398
Anorexia-caquexia, síndrome de 98, 105, 120, 275
Ansiolíticos 120
Antagonistas hormonales 85, 115, 274, 490, 419, 495, 526, 528, 534, 537, 539, 549, 560, 562
Antibioticos antitumorales 85, 225
Antibióticos profilaxis 544, 115, 549, 567, 569, 570, 571, 583, 601
Anticuerpos monoclonales 84, 85, 101, 102, 104, 109, 561
Antidepresivos 96, 120
Antígeno carcinoembrionario (ACE) 49, 178, 184, 294, 295, 299, 316, 370
Antígeno prostático especifico (APE) 32, 48, 401
Antiinflamatorios no esteroides 120, 514
Antimetabolitos 85
Apoptosis 10, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 90, 101, 102, 103, 109, 262, 268, 286, 329, 330, 541, 542, 553, 586, 593, 601
Aromatasa, gen 97, 98, 245
Asbesto 3, 10, 11, 384, 435, 453, 460, 461, 464
L-Asparaginasa 566, 569, 574
Aspiración con aguja fina, biopsia con (BAAF), 37, 39, 55, 76, 168, 179, 205, 210, 234, 252, 382, 417, 425, 450, 474, 479, 488, 500, 560

B

Barret, esófago 11, 55, 262, 269, 270,
Basocelular carcinoma 190, 191, 192, 193, 194, 198, 422, 423
BCG 400, 432, 527
Benzopireno 10
Bhetesda sistema de 35, 39, 360
Bicalutamida 99
Bicarbonato de sodio 87
Biología del cáncer 13
Biología molecular del cáncer 13, 32, 88, 245, 299, 339, 354, 448, 536, 558, 586, 589, 592
Biológica, terapéutica 75, 101, 104, 105, 242
Biopsia dirigida con aguja fina 53, 340, 341
Biopsia por aspiración con aguja fina 37, 39, 76, 179, 210, 234, 252, 357, 425, 430, 479, 488, 500
Biopsias 29, 30, 32, 34, 37, 39, 67, 68, 69, 73, 77, 141, 229, 235, 276, 305, 562, 363, 375, 402, 474
Bisfosfanatos 245, 484
Blumer, tumor de 275
Bowem, enfermedad de 192, 193, 198, 412, 414, 423, 426
BRCA-1 gen 14, 21
BRCA-1 Y BRCA-2 mutaciones en genes 14, 21, 286, 368, 482
Buprenorfina, 115, 116
Burkitt, linfoma de 7, 78, 79, 327, 557, 559

C

CA-15 -3 49
CA-19-9 49, 370,
CA-125 363, 49, 370
Cabeza y cuello, cáncer 2, 21, 38, 39, 90, 105, 110, 129, 130, 134, 136, 140, 144, 149, 150, 153, 154, 166, 184, 186, 198, 191, 196, 190, 191, 196, 198, 200, 201, 202, 203, 207, 208, 211, 218, 262, 336, 423, 434, 469, 483
Calcitonina 76, 113, 174, 178, 184, 492, 500
Cáncer, biología del 13, 87
Cáncer como enfermedad genética 2, 14, 75 197, 294, 368, 401, 453, 460, 553, 565, 583
Cáncer epidemiologia *véase epidemiologia del cáncer 23*
Cáncer, frecuencia y mortalidad 23, 24, 89, 129, 139, 153, 166, 182, 196, 206, 261
Carcinogénesis, *véase también Biología molecular del cáncer* 18, 20, 129, 190, 271, 315, 327, 328, 330, 336,

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

347356, 343, 413, 421
Cáncer primario oculto 172, 293, 431
Cáncer, un problema clínico y de salud pública 27, 89, 556, 599
Carcinógenos 8, 9, 10, 15, 280, 309, 315, 412, 413, 422, 452, 453, 541, 564
Carcinógenos, clasificación 10
Castleman, enfermedad 483
Cavidad bucal y bucofaríngeo, cáncer 26, 4, 91, 125, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 138, 140, 156, 168, 170, 178, 500, 502
Cavidad nasal y senos paranasales, neoplasias 3, 140, 142, 147, 150,
CD-33 antígeno 571, 579, 583
Células T 7, 104, 123, 466, 553, 559
Centellografia tiroidea 394, 494
Cerebrales, metástasis 115, 389, 390, 391, 533, 532
Cervical, displasia 334
Cervicouterino cáncer 23, 25, 26, 39, 93, 327, 331, 332, 337, 343, 346, 347, 354, 355, 360, 362, 413
Cetuximab 85, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 110
Ciclo Celular 13, 15, 22, 83, 85, 90, 101, 197, 330, 413, 538, 594
Cirugía de Invasión Mínima 64, 66, 75, 267
Citología 29, 34, 35, 36, 37, 38, 67, 68, 141, 251, 324, 334, 337, 339, 342, 346, 357, 359, 360, 363, 364, 370, 375, 382, 394, 456
Citosina (Citocina) 2, 16, 262, 542, 544, 553, 586, 594, 595, 601, 603
Citogenética, *véase también biología del cáncer* 15, 19, 471, 543, 547, 549, 558, 560, 565, 566, 577, 578, 579, 582, 584, 587, 588, 590, 591, 594
Cloquet, ganglio de 379
Codeína 116
Colgajo 81, 200, 243, 420, 425, 431, 437, 480
Cólico renal 483
Colorrectal cáncer 11, 44, 49, 297
Comedocarcinoma 239
Condrosarcoma 258, 385, 443, 444, 445, 467, 477, 478, 480
Conducto anal, cáncer 84, 305
Coriocarcinoma 49, 89, 387, 388, 389, 391, 392, 405, 406, 467, 468, 470
Corticoesteroides 120, 486, 487, 531, 569
Courvoisier 286
Cowden, enfermedad de 21
Cowden, síndrome 293
Crohn, enfermedad de 279, 280
Cuello uterino, lesiones preinvasoras 354, 355, 356, 357
Cuidados paliativos 117, 118, 119, 120, 121, 126, 464
Curie 89
Curioterapia o braquiterapia 90, 93, 94, 143, 267, 268, 359, 419, 437

D

Derrame pleural 79, 86, 263, 320, 369, 370, 453, 457, 458, 461, 462, 463, 464, 470, 471, 472, 507, 509, 510, 511, 512, 514, 515, 516, 567, 584
Desdiferenciación 167, 172
Desmoplásica, reacción 493
Dexametasona 531, 532, 562, 569, 571, 597
Diclofenaco 114
Dietiletilbestrol 373, 405,
Disfonía 131, 156, 176, 177, 178, 179, 180, 263, 453, 454, 470, 503
Disnea 2, 4, 119, 120, 176, 177, 179, 203, 453, 458, 461, 470, 475, 494, 503, 506, 511, 515, 516, 544, 554, 578
Displasia 10, 35, 55, 129, 130, 136, 214, 215, 262, 294, 330, 331, 332, 334, 356, 412, 431, 440, 449, 455, 466, 477, 478, 542, 543, 545, 546, 547, 548, 577, 578, 579
DNA 15, 17, 19, 20, 76, 81, 83, 85, 87, 90, 190, 191, 196, 271, 328, 330, 332, 333, 335, 378, 412, 413, 421, 422, 427, 550, 553, 554, 583, 598
Dolor 2, 5, 27, 51, 53, 60, 64, 79, 91, 92, 97, 98, 99, 100, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 124, 127, 131, 137, 140, 141, 145, 150, 156, 159, 167, 176, 177, 186, 188, 192, 197, 203, 209, 212, 215, 216, 217, 220, 221, 222, 223, 225, 2251, 2256, 258, 263, 268, 275, 286, 293, 303, 305, 307, 310, 312, 315, 323, 324, 335, 341, 346, 352, 356, 363, 374, 380, 385, 394, 401, 406, 416, 434, 441, 444, 445, 446, 448, 453, 456, 461, 463, 470, 471, 478, 479, 480, 483, 490, 492, 494, 499, 506, 511, 518, 519, 520, 522, 526, 527, 528, 530, 535, 536, 539, 554, 557, 558, 566, 578, 587, 595, 597
Dolor por cáncer 117, 120

E

Eaton-Lambert, síndrome 453
Edema cerebral 153, 171, 507,
Endometrio, cáncer 2, 3, 96, 97, 345, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 385
Enfermedad neoplásica, complicaciones 63
Enolasa neuronal específica 50
Enzimas 10, 15, 17, 21, 85, 97, 98, 102, 245, 262, 316, 418, 458, 469, 509, 578, 583
Epidemiología del cáncer 23
Epidermoide, carcinoma 31, 36, 110, 130, 145, 150, 156, 161, 167, 178, 190, 192, 194, 195, 213, 217, 262, 412, 413, 414, 415, 416, 422, 424, 455, 502
Epiléptico, estado 115
Epstein-Barr, virus 552
Eritroplasia de Queyrat 414
Eritropoyetina 538, 545, 549
Escrutinio 52, 55, 60, 6
Esófago cáncer 11, 41, 42, 55, 68, 261, 335
Estadificación 41, 42, 45, 46, 47, 51, 72, 74, 92, 131, 138, 142, 147, 151, 157, 158, 162, 169, 180, 187, 193, 198, 199, 205, 227, 230, 235, 258, 264, 267, 276, 282, 288, 294, 295, 299, 301, 302, 306, 311, 317, 318, 319, 324, 358, 363, 364, 366, 369, 370, 375, 379, 385, 389, 390, 394, 402, 404, 408, 425, 430, 431, 444, 445, 450, 455, 459, 462, 479, 480, 483, 488, 554, 560, 561, 566
Estimulantes 86, 115, 120, 528, 539, 549, 586
Estradiol 97
Estrógenos 3, 32, 97, 98, 234, 342, 361, 384, 405

F

Factores pronósticos 50, 134, 143, 160, 201, 382, 390, 410, 426, 433, 435, 489, 556, 561, 572, 573, 596
Fentanilo 115, 116,
Fetoproteína alfa (FPA) 370, 407, 467,
Filadelfia, cromosoma 536, 586, 589,
Filoide, tumor 254
Flutamida 99, 100, 403
Fosfatasa alcalina prostática 32, 394,

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

407, 441, 449, 454, 456, 467, 588, 596
Fraccionamiento 91, 149, 153, 267, 531

G

G0, fase 84
G1, fase 13, 83, 137, 306, 318, 364, 414, 594
G2, fase 13, 14, 83, 85, 90, 137, 306, 318, 364, 414
Galio 474, 484
Ganglio centinela 73, 200, 244, 246, 282, 417, 432
Ganglios linfáticos regionales, metástasis 169, 311, 318, 236
Gardner, síndrome 186, 215, 293
Gástrica, perforación 521
Gástrico, cáncer 2, 10, 20, 21, 23, 24, 42, 52, 56, 67, 68, 273, 274, 276, 278, 519, 521, 523, 525
Gastrointestinales urgencias 518
Gastrostomía percutánea 184
Gen supresor 20, 101, 102, 173, 197, 482, 600
Gencitabina 459
Genes, BRCA-1 y BRCA-2 14, 21, 286, 368, 482
Genes del cáncer 7, 8, 14, 15, 16, 17,
Genes RET 8, 21, 76, 173, 184, 498, 500, 501
Genes supresores 8, 9, 12, 13, 14, 15, 19, 20, 21, 130, 156, 262, 286, 293, 542, 550
Génica, terapéutica 109, 110, 268
Gigantes, células 174, 213, 214, 215, 255, 258, 440, 445, 446, 447, 449, 454, 455, 467
Glándulas salivales menores, tumores de 167, 171
Glándulas salivales, tumores 166, 167, 171, 208, 209, 454
Gray 91, 107

H

Hamartoma 212, 293, 466
hCG-beta 467, 468, 470
Hematología 534, 573, 591, 598, 602,
Hematuria 2, 389, 394, 398, 526, 527, 582
Heparina 109, 508, 512, 513, 601, 606,
Hepatitis B y C, virus de la 7, 309, 557
Her-2, proteína 110
Herceptín 110
Herpes tipo 8, virus del 327
Herpés virus 36
HGC beta 405
Hígado, cáncer primario 309
Hipercalcemia 416, 453, 454, 455, 461, 483, 484, 498, 595
Hipercromatismo 339
Hiperplasia de células C 76
Hiperuricemia 539, 567, 589
Hipofaringe, tumores de 161
Histerectomía 35, 75, 78, 338, 341, 344, 345, 359, 363, 365, 366, 370, 374, 375, 376, 386, 391
HIV-1, 280, 355, 514, 545, 546, 547
Hodgkin, enfermedad de, 466, 506, 508, 552, 560
Hormonal, tratamiento 245, 246, 247
Hormonales, receptores 96, 97, 98, 234, 246, 247, 361
Hormonas y cáncer 11, 16, 31, 98, 120, 183, 221, 389, 453, 487, 493, 499
Hurtle, carcinoma de células de 174

I

IFN-a 395, 396
Imagen por resonancia magnética 488, 494
Imagenología diagnóstica 132, 252
Imagenología diagnóstica de lesiones mamarias 227, 252
Indiferenciados, tumores 399
Inmunodeficiencia adquirida, síndrome y cáncer 556, 557
Inmunoglubina monoclonal 594, 595, 596
Inmunopotenciación con BCG 432
Interferones e interleucinas, uso clínico 101
Interleucina 2, 511
Intestino delgado, tumores 281, 492
Intraepitelial cervical, neoplasia 35, 332, 333, 344, 356, 357
Intraoperatoria o perioperatoria, radioterapia 267, 437
Ionizantes, radiaciones 11, 90, 279, 440, 578, 592

k

Kaposi, sarcoma 21, 280, 327, 414, 514
Krukenberg, tumor 276

L

Labio cáncer 132, 134
Laparotomias estadificadoras 67, 77, 369, 370, 371, 386
Laringe e hipofaringe, cáncer 84
Laringoscopia, 138, 156, 157, 160, 163, 180, 503
Leucemia granulocítica crónica 535, 536
Leucemia linfocítica crónica 103, 531, 536, 559
Leucemias agudas 534, 564, 568, 573, 577
Leucopenia 471, 542, 567, 595
Leucoplaquia y eritroplaquia de cavidad bucal 129, 335
Leuprolide 98, 99, 100, 403,
Li-Fraumeni, síndrome 21, 186
Linfedema 119, 244, 356, 357, 435
Linfomas 3, 7, 21, 31, 32, 38, 48, 49, 50, 91, 105, 156, 161, 176, 178, 204, 274, 279, 280, 281, 283, 286, 320, 434, 465, 466, 468, 469, 470, 473, 474, 506, 508, 521, 523, 526, 531, 534, 535, 536, 537, 538, 552, 554, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562
Loperamida 495
Linch II, síndrome (Lynch) 293, 368

M

Mama, cáncer 1, 2, 3, 5, 8, 9, 20, 21, 23, 24, 26, 27, 49, 50, 73, 86, 90, 96, 97, 98, 103 104 105 110 120, 222, 224, 227, 229, 230, 232, 233, 234, 236, 240, 242, 245, 246, 247, 258, 285, 286, 368, 452, 483, 506
Mama, carcinoma *in situ* 246
Mama, lesiones benignas 219
Manejo del dolor por cáncer 27, 60, 99, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 119, 120, 159, 225, 268, 286, 303307, 363, 518, 252
Marcadores tumorales 48, 73, 86, 252, 370, 399, 406, 408, 409, 416, 471
Mastalgia 219, 220, 221
Mastografía y ultrasonido mamario 220, 221, 222, 223, 224, 225, 227, 228, 229, 230, 234, 238, 239, 252, 256
Mastopatía fibroquística 219, 223
Mediastino, tumores 465, 466, 469, 470, 474, 475, 476, 506, 158
Mediastinoscopia 474
Medicina nuclear 204, 494
Megestrol, acetato de 96, 97, 365
Melanoma maligno 193, 197, 379, 414, 427, 429, 430, 460, 461, 462, 463, 469, 510, 516
Mesotelioma 3, 405
Metástasis 5, 17, 20, 22, 30, 32, 41, 42,

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

45, 46, 55, 67, 68, 71, 72, 73, 77, 78, 79, 87, 93, 99, 102, 109, 112, 115, 116, 117, 131, 132, 134, 137, 138, 140, 142, 148, 152, 155, 157, 158, 161, 162, 164, 167, 169, 170, 171, 174, 175, 176, 177, 178, 181, 182, 183, 184, 187, 188, 191, 192, 193, 194, 197, 198, 199, 200, 203, 217, 218, 235, 236, 245, 246, 247, 250, 251, 256, 258, 262, 263, 264, 266, 274, 275, 276, 277, 278, 280, 281, 282, 283, 286, 287, 288, 294, 296, 297, 298, 302, 306, 311, 312, 315, 316, 317, 318, 319, 324, 357, 362, 364, 365, 370, 373, 374, 375, 379, 380, 382, 388, 389, 390, 391, 395, 396, 399, 400, 402, 403, 405, 406, 408, 409, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 424, 425, 430, 431, 432, 433, 435, 436, 437, 438, 440, 441, 442, 443, 445, 446, 450, 453, 455, 456, 462, 468, 469, 479, 480, 484, 487, 488, 490, 493, 494, 495, 496, 510, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 524, 530, 531, 533
Mielodisplásicos, síndromes 541, 542, 544, 546, 547, 548, 550
Mieloma múltiple 50, 103, 104, 536, 537, 559, 592, 594, 595, 596, 598
Mieloproliferativas y mielofibrosis 536, 579, 587
Mola Hidatiforme 387, 388, 389
Mola invasora 387, 388, 389, 390, 391
Mucositis 105, 112, 143
Muir-Torre, síndrome 293

N

Nasofaringe, cáncer 7, 140, 143,
Neoplasias, nomenclatura 31
Neurológicas, urgencias 530
Neutropenia 519, 534, 539, 544, 547, 550, 566, 578
Nutrición enteral (nutrición paraenteral) 268, 515

O

Octreótido 282, 495, 496
Oncogén 7, 8, 9, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 32, 76, 108, 110, 130, 140, 173, 184, 242, 286, 293, 329, 330, 332, 333, 334, 335, 337, 338, 345, 352, 356, 360, 412, 413, 452, 453, 455, 498, 501, 536, 542, 552, 553, 556, 565, 586, 588, 589, 594, 596, 597, 600, 602
Oncológica, cirugía 66, 75, 254, 313
Oncología patológica, 29, 33, 67, 112, 354
Ondansetrón 115, 539
Orina, retención aguda de 527
Óseos primarios, tumores 446, 449
Osteosarcoma 8, 254, 385, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 478, 480
Ovario, cáncer 368, 371, 519

P

P53 10, 14, 16, 19, 20, 21, 156, 173, 186, 262, 268, 271, 293, 330, 349, 413, 542, 553, 586, 594, 600
Paclitaxel 84, 85, 105, 106, 108, 110, 245, 267, 372, 458
Paget, enfermedad de 48, 224, 235, 305, 379, 478
Paliación 51, 58, 61, 68, 75, 86, 245, 247, 266, 267, 268, 283, 419, 433, 443, 445, 479, 489, 507, 508, 522
Paliativo, procedimiento quirúrgico 520
Pancoast, síndrome de 453
Páncreas, cáncer 2, 49, 285, 286, 287, 290
Papiloma humano, virus del 3, 21, 129, 136, 262, 304, 307, 327, 328, 329, 336, 337, 338, 348, 349, 351, 354, 355, 360, 412
Papiloma invertido 150, 151
Papilomas 222, 327, 328, 332, 399, 412, 414
Parafimosis 528
Paraneoplásicos, síndrome 2, 286, 453, 461
Paratiroides, tumores 177
Parótida 4, 5, 38, 166, 167, 168, 171, 193, 208, 209, 210
Pene, cáncer 7, 334, 335, 413, 414, 415, 416, 417, 420, 526
Pericárdico, derrame 456, 471
Peutz-Jeghers, síndrome 279, 293
Platino y 5-fluoruracilo 84, 143, 149, 267, 369, 372, 409, 458, 459, 463
Pleomorfismo, 257, 339, 467, 483
Pleurodesis, 463, 464, 514, 515, 516, 517
Poliposis adenomatosa familiar 11, 21, 275, 292, 293, 295
Poliposis hamartomatosa, síndrome de 293
Poliposis juvenil, síndrome de 293
Posoperatorio, radioterapia 92
Preoperatorio, radioterapia 458
Promotores, agentes 8, 20, 315
Próstata, cáncer 1, 11, 23, 24, 26, 73, 93, 98, 99, 100, 401, 402, 403, 452, 461, 527, 528, 556
Prostático, antígeno 32, 48, 49, 401
Protooncogén, 7, 19, 20, 76, 173, 184, 542
Psicología del paciente con cáncer 119, 122, 127
Pulmón, cáncer 2, 3, 7, 8, 10, 20, 24, 110, 506, 508, 556

Q

Queratoacantoma 192, 423
Queratosis actínica 192, 194, 422
Quilotórax 510, 512, 513, 515, 516
Quimioterapia adyuvante 247, 297, 319, 386
Quimioterapia neoadyuvante 84, 163

R

Radiación 2, 3, 8, 10, 11, 19, 21, 35, 40, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 112, 113, 143, 163, 172, 173, 174, 186, 230, 244, 245, 247, 256, 258, 262, 267, 268, 270, 279, 285, 302, 307, 310, 319, 361, 368, 376, 384, 413, 420, 422, 435, 438, 440, 452, 453, 468, 510, 522, 526, 527, 541, 548, 556, 557, 565, 578, 542
Radiación ionizante 19, 41, 89, 172, 174, 186, 230, 262, 368, 541
Radicales libres 19, 20, 85, 90, 262
Radiocirugía 93, 94
Radiofármacos 402
Radioterapia externa o teleterapia 90, 93, 139, 143, 267, 320, 359, 482, 496
Radioterapia, principios de 88
Rayos ultravioleta 10, 190, 196, 413, 427
Región anal, cáncer 304, 305, 306, 307
Retrovirus 7
Riñón, cáncer 3, 11, 45, 110, 395, 520

S

Sarcoma 3, 7, 8, 21, 31, 73, 76, 78, 79, 80, 91, 96, 100, 143, 150, 154, 156, 161, 186, 187, 214, 216, 217, 249, 250, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 280, 281, 283, 320, 327, 374, 379, 383, 384, 385, 386, 405, 414, 434435, 436, 437, 438, 439, 445, 447, 461, 467, 477, 478, 479, 480, 481, 502, 514, 520, 523, 530, 545, 579, 588
Sarcoma de Swing 78, 91, 445, 447

http://MedicoModerno.Blogspot.Com

Sarcoma de tejidos blandos 73, 76, 186, 434, 437, 438, 478, 479, 480
Sarcomas uterinos 384
Seminoma 91, 405, 406, 407, 409, 410, 467, 468, 471, 474, 475, 255, 258
Subglóticos, tumores 159
Sublingual, glándula 166, 170
Submaxilar, glándula 4, 166, 167, 170, 208
Supraglóticos, tumores 159, 160

T

Tabaco, 2, 8, 9, 10, 11, 27, 87, 128, 129, 136, 155, 156, 161, 292, 309, 330, 335, 353, 378, 454, 455, 459
Tabaquismo, 20, 53, 129, 138, 155, 167, 224, 261, 274, 279, 285, 304, 330, 334, 338, 355, 361, 378, 393, 398, 412, 413, 452, 453, 455, 458, 591
Talco 10, 368, 464, 516
Tamoxifeno 96, 97, 98, 100, 221, 365,
Taxanos 110, 149, 153, 245, 247, 269
TC y RM 47
Teleterapia o radioterapia externa 90, 93, 139, 143, 320, 359, 482, 496
Terapia génica 109
Teratomas 469, 473, 475
Testículo, cáncer 24, 73, 404, 405, 406, 407, 408
Tiotepa 85
Tiroides, cáncer diferenciado 178
Tiroides, cáncer medular 9, 174, 181
Tiroides, carcinoma anaplásico 172, 173, 176, 177, 178, 180
Tiroxina 183 (Tirosina) 13, 32, 33, 102, 103, 173, 571, 591, 594
TNF-a 2, 542, 550, 594
TNM, sistema de estadificació 151, 199, 294
Tramadol 115, 117
Transfusión de plaquetas 545, 549, 605
Trofoblasto gestacional, enfermedad 387
Trombocitopenia 310, 461, 471, 527, 534, 536, 538, 542, 544, 547, 549, 550, 566, 578, 602, 604
Trombosis y cáncer, 600

U

Ultrasonido transrectal de próstata 401, 402
Ultrasonografía 204
Urgencias gastrointestinales 518
Urológicas, urgencias 526

V

Vagina, cáncer 34, 93, 327, 331, 333, 337, 350, 351, 373, 374, 376, 377, 378
Vejiga, cáncer 2, 3, 20, 21, 22, 26, 293, 306, 398, 399, 527, 528, 600
Vena cava superior, síndrome de, 453, 454, 463, 475, 506, 508, 554
Vesícula y vías biliares, cáncer 23, 24, 320, 322, 324, 325
Vías respiratorias, obstrucción 502, 503
Vinorelbina 85, 267, 458
Virchow, ganglio de 275
Vulva, cáncer 227, 331, 333, 334, 3337, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 350, 351

W

Warthin tumor 211

FUNDAMENTOS DE ONCOLOGÌA

Fundamentos de Oncología ha sido diseñado como un libro de consulta para el estudiante de medicina, para el médico de primer contacto y el especialista no oncólogo que se enfrenta al diagnóstico de un paciente con cáncer. Este libro ha sido escrito por oncólogos egresados de la Unidad de Oncología del Hospital General de México, OD, así como por especialistas relacionados con el diagnóstico, tratamiento y rehabilitación del enfermo con cáncer.

Esta obra surge como una inquietud que inicia durante los días de residente en cirugía general, cuando al realizar la rotación por oncología en el Hospital General de México, conocimos a muchos residentes provenientes de otros hospitales del interior de la República Mexicana, así como del área Metropolitana de la Ciudad de México. En todos los casos, reconocíamos nuestra falta de conocimiento en el abordaje diagnóstico del paciente oncológico, a pesar de haber cursado 3 o 4 años de alguna especialidad troncal: cirugía general, ginecoobstetricia, otorrinolaringología, traumatología y ortopedia. Además, se sumaba la falta de una guía clínica, que permitiera obtener los fundamentos de la oncología de una forma rápida y concisa. Esta es la razón de esta obra: mostrar una guía práctica de los principios de la oncología, atendiendo la filosofía del Servicio de Oncología del Hospital General de México.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

CMO
CONSEJO MEXICANO DE ONCOLOGÍA, A.C.

9 786072 002791