

SAM · MEDICINA INTERNA

12

Oncología

14 artículos

I EPIDEMIOLOGIA Y PREVENCIÓN DEL CÁNCER

DR. FREDERICK P. LI

DR. EDWARD S. PETERS

Según los cálculos, en 1998 se esperan 1,228,600 casos nuevos de cáncer invasor y 564,800 muertes por cáncer en los Estados Unidos. Después de la cardiopatía, el cáncer es la principal causa de muerte en ese país,¹ ocurriendo en una de cada tres mujeres y uno de cada dos varones durante toda su vida. Una de cada cuatro personas en los Estados Unidos fallece por cáncer. La mortalidad general por cáncer ajustada por edad ha disminuido de 1990 a 1995,² revirtiendo el aumento en la mortalidad por cáncer de las décadas previas. Sin embargo, el número absoluto de muertes continúa en aumento, en parte por el incremento de la población anciana y la reducción de las muertes por enfermedad cardíaca. El control del cáncer tiene una importancia cada vez mayor en todo el mundo por el aumento en la esperanza de vida secundario a reducción tanto en la mortalidad infantil como en las muertes por enfermedades infecciosas.

La morbimortalidad causada por muchas formas de cáncer puede controlarse a través de la prevención primaria o secundaria. La prevención primaria puede definirse como la modificación del riesgo para disminuir la ocurrencia de cáncer. La prevención secundaria se refiere a la detección del cáncer en las fases tempranas. En la actualidad se estudia el uso de quimioprevención (el uso de medicamentos para revertir el proceso carcinogénico). Esta ha sido eficaz para reducir cánceres secundarios entre pacientes con neoplasias de cabeza y cuello, y para causar regresión de los pólipos en pacientes con poliposis colónica adenomatosa; su papel en otras áreas aún es motivo de investigación.

Carcinógenos ambientales

Hasta el 80 por ciento de los casos de cáncer en los Estados Unidos pueden ser el resultado de factores ambientales.³ Esta conclusión se basa en hallazgos de que las tasas de incidencia de cánceres específicos cambian con el tiempo, son distintas entre las poblaciones del mundo y pueden alterarse con los movimientos migratorios. El ambiente incluye el estilo de vida de la persona, abarcando ocupación, dieta, uso de tabaco, consumo de alcohol y exposición al sol. El control del ambiente puede ser suficiente para prevenir la mayoría de los cánceres, pero la herencia también tiene cierta influencia en el desarrollo multifases de las neoplasias humanas.

Es difícil obtener evidencias concluyentes sobre el papel etiológico de los factores ambientales en estudios en humanos porque (1) el tiempo transcurrido entre la exposición a un carcinógeno y el diagnóstico de la neoplasia resultante suele ser de años a décadas, (2) la cantidad de exposición a un carcinógeno rara vez puede cuantificarse en forma retrospectiva, y (3) la mayoría de los carcinógenos inducen cáncer en solo una minoría de las personas expuestas.⁴ El papel de la dieta en la etiología del cáncer, es especialmente difícil de estudiar por estos motivos. Sin embargo, se cuenta con datos de grandes estudios epidemiológicos que emplean diseños prospectivos, mediciones cuidadosas de la ingesta dietética y bioensayos para medir los nutrientes consumidos.⁵ Las evidencias sugieren que la obesidad y el consumo de carne roja y grasa animal aumenta el riesgo de neoplasias de mama, colon y otros sitios. Por el contrario, el consumo de frutas y vegetales se asocia en la mayoría de los estudios con menor incidencia de neoplasias de pulmón, colon, páncreas, cavidad oral y otros órganos. A pesar de ello, ha sido difícil identificar los ingredientes específicos de la dieta que elevan o disminuyen el riesgo de cáncer.⁴

La asociación entre la exposición a un carcinógeno poco habitual y un gran riesgo de un cáncer raro suele poder detectarse por el clínico. Entre los carcinógenos identificados de esta manera se incluye la hormona dietilestilbestrol y los químicos industriales bis-clorometil éter y cloruro de vinilo. Sin embargo, la mayoría de los cánceres se originan por exposiciones mucho más frecuentes que pueden provocar un aumento moderado en el riesgo. Para detectar estas asociaciones los investigadores que realizan estudios epidemiológicos requieren poblaciones muy grandes, mediciones exactas de la exposición, certeza sobre la relación temporal entre la exposición y el diagnóstico del cáncer y reconocimiento de otras causas concomitantes del cáncer estudiado.⁶ A pesar de las dificultades inherentes para estudiar poblaciones humanas, la epidemiología sigue siendo el método más útil para examinar los efectos carcinogénicos en los humanos. La posible relación causal entre un carcinógeno y un cáncer se reafirmará por estudios que corroboren los mecanismos biológicos posibles.

Se han identificado ciertos agentes físicos, químicos y biológicos que producen cáncer en el ser humano.⁴ Estos ejercen su efecto en un solo órgano o en múltiples sitios del organismo [ver tabla 1]. Los rayos ultravioleta de la luz solar pueden producir melanomas cutáneo, carcinoma de células basales y carcinoma epidermoide, mientras que la radiación ionizante origina leucemias, sarcomas y carcinomas en múltiples sitios.⁷ Se sabe que existen varias docenas de sustancias químicas cancerígenas para el ser humano, que producen leucemias, linfomas y carcinomas de diversos órganos, sobre todo de pulmón y las vías respiratorias. Muchos más compuestos químicos pueden inducir cáncer en animales de laboratorio, pero la evidencia que asocia estos compuestos con neoplasias en humanos aún no es suficiente. Se ha encontrado evidencia firme de

oncogénesis viral en los humanos para el virus de la hepatitis B y C en el cáncer de hígado, el papilomavirus en el cáncer cervical, el virus Epstein-Barr en el carcinoma nasofaríngeo y algunos linfomas y el virus linfotrópico de células T tipo I (HTLV-I) en la leucemia/linfoma de células T del adulto.⁸

Tabla 1 Causas establecidas de cáncer humano

<i>Químicos y compuestos que ocurren en la naturaleza</i>	Agente cancerígeno	Sitio del cáncer
	Aflatoxinas que ocurren en la naturaleza 4-Aminobifenil Arsénico Asbesto Benceno Benzidina Berilio Eter bis-clorometilo Cadmio Compuestos de cromo Erionita Oxido de etileno Gas mostaza 2-Naftilamina Compuestos de níquel Radón Sílice Luz solar (UV) Tetraclorodibenzo-p-dioxina Cloruro de vinilo	Hígado Vejiga Pulmón, piel Pulmón, mesotelioma de la pleura y peritoneo, laringe Leucemia mielocítica aguda Vejiga Pulmón Pulmón Próstata, vías respiratorias, vías urinarias Pulmón Mesotelioma Leucemia Faringe, pulmón Vejiga Pulmón, senos paranasales Pulmón Pulmón Piel, melanoma, ojo Linfoma, sarcoma Hígado (angiosarcoma)
<i>Medicinas y hormonas</i>	Azatioprina Busulfán, treosulfán Clorambucil Ciclofosfamida Ciclosporina Estrógenos Radiación ionizante Melfalán Metoxsaleno con tratamiento ultravioleta A (PUVA) y epidermoide Nitrosourea Fenacetina Tamoxifén Tiotepa	Linfoma, piel, hígado Leucemia Leucemia Leucemia Linfoma Vejiga, leucemia Endometrio, Hígado Leucemia Cáncer de piel de células basales Pelvis renal, vejiga Endometrio Leucemia Leucemia mielógena, mama, tiroides, pulmón, otros
<i>Agentes infecciosos</i>	Virus Epstein-Barr <i>Helicobacter pylori</i> Virus de hepatitis B y C Herpesvirus humano tipo 8 Virus linfotrópico de células T humanas tipo I Papilomavirus humano tipos 16 y 18 <i>Opisthorchis viverrini</i> <i>Schistosoma haematobium</i>	Nasofaringe, linfomas (Burkitt, Hodgkin, no Hodgkin) Estómago Hígado Sarcoma de Kaposi Leucemia/linfoma de células T del adulto Cérvix Hígado Vejiga
<i>Mezclas</i>	Alcohol Betel con tabaco Alquitrán de hulla Aceite mineral Pescado salado Aceites de arcilla Hollín Tabaco Aserrín	Hígado, esófago, faringe, laringe Boca Piel, pulmón Piel Nasofaringe Piel Piel, pulmón Pulmón, boca, faringe, laringe, esófago, páncreas, vejiga, riñón, pelvis renal Senos paranasales

Fuente: Agencia Internacional de Investigación sobre Cáncer

Durante la última década se han usado cada vez más biomarcadores para mejorar la evaluación de la exposición, conocer más sobre los mecanismos de la enfermedad e identificar la susceptibilidad del huésped. La epidemiología tradicionalmente ha empleado un enfoque cuantitativo en lugar de los pasos estándar en el conocimiento de las causas de la enfermedad. Con el advenimiento de las técnicas moleculares modernas, los epidemiólogos pueden investigar la patogenia molecular del cáncer. Los biomarcadores usados en la epidemiología del cáncer pueden clasificarse en forma amplia en cuatro categorías de acuerdo con el diseño del estudio e incluyen marcadores de dosis interna, dosis biológicamente eficaz, susceptibilidad y enfermedad.⁹ Ejemplos de biomarcadores comunes son los fragmentos de ADN, las alteraciones citogenéticas y mutaciones en las células neoplásicas y los polimorfismos metabólicos.¹⁰ Los biomarcadores pueden ser útiles para evaluar la exposición cuando las herramientas tradicionales son ineficaces para identificar a los individuos expuestos; sin embargo, los biomarcadores necesitan ser validados antes de usarse en investigación epidemiológica.

CANCER DE LAS VIAS RESPIRATORIAS

En EUA, el cáncer de pulmón ha sido la principal causa de muerte por cáncer en los hombres por varias décadas, pero las tasas han disminuido desde 1990. Recientemente la mortalidad por cáncer de pulmón superó a la originada por cáncer de mama entre las mujeres en ese mismo país, y las tasas de cáncer pulmonar siguen aumentando en ese grupo de población.¹

Tabaco

La principal causa de cáncer pulmonar en todo el mundo es con mucho el tabaquismo,¹¹ en EUA el 30 por ciento de todas las muertes por cáncer se atribuyen al tabaquismo.¹² El uso del tabaco se asocia principalmente con los carcinomas de células epidermoides y de células pequeñas del pulmón, así como con los adenocarcinomas pulmonares. El aumento del tabaquismo en la población norteamericana y de otras partes del mundo se ha acompañado de un aumento en las tasas de cáncer pulmonar varios decenios después. En una serie de informes del *Surgeon General* se han resumido los datos de diversos estudios epidemiológicos.¹³ Por lo menos en nueve grandes estudios prospectivos con la participación de hasta un millón de personas en cada uno y en 50 estudios comparativos realizados en todo el mundo, se ha demostrado invariablemente que el tabaquismo aumenta el riesgo de cáncer pulmonar. Este riesgo está relacionado con el grado de tabaquismo, el cual se determina por los años de tabaquismo, la cantidad de cigarrillos que se fuma al día, el contenido de alquitrán y nicotina y la profundidad de la inhalación del humo del cigarrillo. Cuando se suspende el tabaquismo disminuye el riesgo, aunque se requieren más de 10 años de abstinencia para que se recupere el bajo riesgo de cáncer que tienen quienes no fuman. Así pues, es importante tanto la prevención como el dejar de fumar pronto.¹⁴

El fumar cigarrillos y otras formas de uso de tabaco aumentan el riesgo de cáncer de laringe y boca.¹¹ En los fumadores de pipa y puro se desarrollan mucho menos cánceres de pulmón que en los fumadores de cigarrillos, pero los primeros tienen gran riesgo de cáncer de la mucosa oral, incluyendo cáncer de labio en quienes usan pipa. Las personas que usan rapé y quienes mastican tabaco también tienen alto riesgo de cáncer de mucosa oral.¹³ La exposición por tiempo prolongado al humo del tabaco (tabaquismo pasivo) se asocia con un aumento del 30 por ciento en el riesgo de cáncer de pulmón y se calcula que es responsable de alrededor de 3,000 casos de cáncer de pulmón en los Estados Unidos cada año. La Tercera Revisión Nacional de Salud y Nutrición en los EUA mostró recientemente que el 88 por ciento de una gran muestra de población de no fumadores tenía niveles detectables de nicotina en suero. La Agencia de Protección Ambiental (EPA de los EUA) realiza planes para regular el humo del tabaco ambiental como un carcinógeno humano.¹⁵

Es claro que la reducción en el uso del tabaco constituye el cambio más importante en la prevención del cáncer. Los médicos, que atienden a alrededor del 85 por ciento de los fumadores en sus consultorios por lo menos una vez al año, pueden ayudar con eficacia a sus pacientes a suspender el tabaquismo por medio de orientación estructurada y breve proporcionada por ellos mismos o por el resto del personal. Las clínicas para dejar de fumar, los programas de modificación del comportamiento basados en procesos de grupo para otras adicciones y los sustitutos de nicotina (v.gr., parches o goma de mascar) han sido útiles para algunos pacientes. Los porcentajes de recidiva dentro del primer año son altos, y con frecuencia se requieren varios intentos para suspender el hábito en forma definitiva.¹⁶ Entre los hombres, el porcentaje de fumadores se redujo 15 por ciento entre 1974 y 1994, y la incidencia de cáncer pulmonar parece haber llegado a su máximo. Entre las mujeres la prevalencia de tabaquismo disminuyó 8 por ciento, y la incidencia de cáncer pulmonar continúa aumentando por los efectos acumulados de la exposición previa.¹⁷ Las políticas actuales para el control del tabaquismo incluyen restricciones en la publicidad dirigida a jóvenes, educación intensa contra el tabaquismo en la escuela primaria, suspensión de subsidios gubernamentales a cultivos de tabaco e impuestos para aumentar el precio del tabaco. Muchas comunidades tienen reglamentos que prohíben fumar en lugares de trabajo, restaurantes y otras áreas públicas.¹⁸ Recientemente se han propuesto varios arreglos de tipo económico entre abogados estatales y la industria del tabaco, con la intención de que la industria rembolsé al estado por el costo de proporcionar atención para la salud a las personas con enfermedades relacionadas al tabaco. La industria del tabaco estará también sometida a ciertos reglamentos federales.^{13,19}

Asbesto

El asbesto induce cáncer pulmonar y mesotelioma, y es otra causa importante de cáncer del aparato respiratorio. Se calcula que el asbesto causa varios miles de casos de cáncer cada año en los Estados Unidos, sobre todo de cáncer de pulmón. Este número puede aumentar en el futuro porque el periodo latente entre la exposición a asbesto y el mesotelioma o cáncer pulmonar asociados suele ser de 30 a 40 años.⁴

El asbesto es virtualmente indestructible y se usa en forma diseminada en los ambientes industrializados. Se ha reportado desarrollo de mesotelioma después de una sola exposición identificable. Por el contrario, el cáncer de pulmón se desarrolla sobre todo entre los trabajadores que se han expuestos en forma intensa al asbesto, como los fabricantes de asbesto, colocadores de cañerías y trabajadores de astilleros. Existe exposición de bajo nivel a asbestos por el deterioro del aislamiento en casas viejas y edificios, y esto ha sido motivo de preocupación.²⁰ El efecto carcinogénico del asbesto parece relacionarse con la configuración, larga, como aguja, de la fibra. La combinación de tabaquismo y exposición a asbesto actúa sinérgicamente en la producción del cáncer, aumentando el riesgo alrededor de 60 veces.

Otros agentes

Los carcinógenos sospechosos incluyen químicos en el lugar de trabajo y el virus Epstein-Barr (VEB), que ha sido asociado con el cáncer de nasofaringe en áreas de alta incidencia del Sureste de Asia. Los estudios de contaminación del aire ambiental han encontrado un riesgo aumentado, aunque pequeño, de cáncer de pulmón.⁴ Aunque los estudios epidemiológicos sugieren que las frutas y vegetales disminuyen el riesgo de cáncer de pulmón, los estudios recientes de quimioprevención con β -caroteno y vitamina A han sido desalentadores. De hecho, los estudios con β -caroteno encontraron más cánceres de pulmón en el grupo tratado que en el grupo placebo.²¹

CANCER DEL TUBO DIGESTIVO

En algunas regiones del mundo predominan ciertos tipos de cáncer, se observan tasas excepcionalmente altas de cáncer del esófago en el litoral del mar Caspio y en algunas partes de China, del estómago en Japón, y del hígado en Asia y África, en la región del sub-Sahara.²² En los Estados Unidos casi la mitad de todos los tumores malignos se originan en el tubo digestivo, sobre todo en el colon y el recto. Por motivos desconocidos los cánceres del colon derecho han aumentado en frecuencia, mientras que los del colon sigmoides o del recto han disminuido. El porcentaje de mortalidad por el cáncer de estómago ha disminuido de alrededor de un 90 por ciento en los últimos 60 años, quizá por mejoras en la conservación de los alimentos y menor consumo de alimentos salados, en vinagre y ahumados.²³ Las tasas de frecuencia de ciertos cánceres digestivos han cambiado con la migración de grupos de población, al modificar éstos sus dietas. Por ejemplo, los japoneses que emigraron a Hawaii y a la costa occidental de los Estados Unidos tienen menor frecuencia de cáncer de estómago que los japoneses que viven en su país natal, pero el grupo inmigrante tienen una frecuencia de cáncer de colon que, después de una generación, iguala la de los caucásicos de los Estados Unidos.²⁴ Dentro de los Estados Unidos la frecuencia de cáncer de colon varía entre diferentes subpoblaciones. Los mormones y los adventistas del séptimo día, que por lo general ingieren menos carne, tienen tasas más bajas de cáncer de colon. Los norteamericanos de origen mexicano tienen tasas bajas de cáncer intestinal, pero en ellos es más frecuente el cáncer gástrico.

A pesar de las evidencias epidemiológicas que implican a la dieta en los cánceres del tubo digestivo, aún no existen conclusiones ciertas sobre el papel de elementos dietéticos precisos.⁵ Los factores dietéticos implicados en el cáncer de colon incluyen el consumo excesivo de grasa animal y carne roja, el bajo consumo de fibras y la ingesta calórica excesiva, en especial en hombres.^{25,26}

Los cambios dietéticos recomendados en la actualidad para reducir el riesgo de cáncer incluye controlar la ingesta calórica, reducir el consumo de grasas a menos del 30 por ciento de la ingesta calórica total y aumentar el consumo de fruta y vegetales frescos.²⁷ Las mismas modificaciones dietéticas reducen el riesgo de enfermedad cardiovascular. Los estudios aleatorios actuales sobre modificación de la dieta y suplementos nutricionales orientarán sobre las causas y prevención de las neoplasias gastrointestinales y de otro tipo.²⁸ La infección por *Helicobacter pylori* aumenta el riesgo tanto de adenocarcinoma gástrico como de linfoma gástrico del tejido linfóide asociado a la mucosa (MALT). El tratamiento de la infección por *H. pylori* con antibióticos causa curación de los tumores MALT tempranos y puede disminuir el riesgo de cáncer gástrico en los pacientes infectados.

Varios estudios han identificado diversas causas de cáncer orofaríngeo. Los principales factores etiológicos de estas neoplasias son el consumo de tabaco y alcohol,²⁹ los cuales en conjunto multiplican el riesgo de riesgo para el cáncer oral. Aunque algunos estudios epidemiológicos señalan que es muy probable que el alcohol sea un factor causal, todavía no se ha demostrado en los animales de experimentación que el etanol tenga un efecto cancerígeno. El alcohol puede causar daño de la mucosa oral y con ello intensificar los efectos del tabaquismo. Los alcohólicos empedernidos tienen una dieta deficiente, lo cual también favorece la carcinogénesis.

Las tasas de incidencia del adenocarcinoma de esófago y del cardias gástrico han aumentado en forma constante, en especial en varones de raza

blanca, sin una explicación aparente. El riesgo de adenocarcinoma esofágico aumenta mucho por la presencia de reflujo recurrente con esofagitis, que se asocia con cambios histológicos conocidos como síndrome de Barrett. El tabaquismo también ha sido implicado como factor de riesgo del adenocarcinoma del esófago y del cardias gástrico.³⁰

El cáncer hepático, principalmente el carcinoma hepatocelular (CHC) es una enfermedad relativamente rara en los Estados Unidos y casi siempre se presenta en pacientes con cirrosis. Otras causas de daño hepático, como la hemocromatosis, los esteroides andrógenos y la hepatitis crónica también se asocian con cáncer del hígado.⁴ La exposición ocupacional a cloruro de vinilo predispone a angiosarcoma hepático. El cáncer del hígado es una de las principales causas de muerte en algunos países en desarrollo, sobre todo de África y Asia. El principal factor de riesgo en estos pacientes es la hepatitis crónica por virus B (VHB), que contraen durante la infancia o niñez temprana. El riesgo de cáncer primario de hígado aumenta hasta 200 veces en los portadores del VHB. Los investigadores han reportado una asociación entre VHB y CHC. La vacuna contra la hepatitis B disminuye el riesgo de infección y quizá de cáncer hepático.⁸ Se están realizando ensayos con vacunas en varias zonas endémicas, con resultados preliminares muy alentadores. En lugares donde el cáncer hepático es endémico también es común la contaminación de los alimentos con aflatoxina (un carcinógeno de la dieta) y otras micotoxinas, y esto tal vez sea otro factor causal más.

El cáncer de páncreas causa alrededor de 27,000 fallecimientos por año en los Estados Unidos, y la tasa de supervivencia es menor de 8 por ciento. Por desgracia, no se han encontrado factores etiológicos asociados, y el factor de riesgo más consistente es el uso de tabaco.³¹ Se ha notificado que la diabetes se asocia en forma débil con un riesgo elevado de cáncer de páncreas.³² El cáncer de las vías biliares es más común en los pacientes con cálculos biliares, y esto tal vez se deba a que la composición de la bilis predispone tanto al desarrollo de cálculos como de cáncer. El carcinoma del intestino delgado es raro y no se han definido sus causas.

CANCER DE MAMA Y DEL SISTEMA REPRODUCTOR

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en las mujeres en los Estados Unidos y fue responsable del 30 por ciento de todos los cánceres nuevos entre las mujeres en 1997. La incidencia acumulada de cáncer de mama en las mujeres americanas es de 9 por ciento para los 74 años de edad. Las tasas más altas del mundo se observan en países industrializados de Norteamérica y Europa. El aumento en la tasa de cáncer de mama en Japón y otras nuevas naciones industrializadas, así como en inmigrantes de Asia a los Estados Unidos sugiere el papel de influencias ambientales.^{3,33} Se ha demostrado que la radiación ionizante induce cáncer de mama, en especial en mujeres expuestas antes de los 45 años de edad.³⁴ Los estudios se han enfocado hacia factores hormonales y hacia la influencia de la obesidad, dieta y paridad para promover la carcinogénesis en las mamas y órganos reproductores. El riesgo de cáncer de mama aumenta con la menarca temprana, la nuliparidad, la edad avanzada al fin del primer embarazo y la menopausia tardía. Los datos disponibles sugieren un incremento modesto en el riesgo con el uso prolongado de anticonceptivos orales en mujeres menores de 35 años, pero no en mujeres de mayor edad.³⁵ El tratamiento posmenopáusico de sustitución hormonal también aumenta el riesgo y se asocia con la duración de uso.³⁶ No se conoce el impacto de agregar progesterona al tratamiento sustitutivo. En la actualidad se realiza un estudio masivo para intentar aclarar algunos de estos aspectos.

Las atletas colegiales que sufren interrupción de la menstruación como resultado del ejercicio físico tienen un menor riesgo de cáncer de mama. Incluso la actividad física regular durante el trabajo y el tiempo de descanso puede ser protectora contra el cáncer de mama. Se ha reportado una reducción del 50 por ciento en el riesgo de cáncer de mama en mujeres que realizan ejercicio por lo menos 3 horas por semana.³⁷ Además, la ooforectomía reduce la incidencia de cáncer de mama en alrededor del 50 por ciento. Al analizarlas juntas, estas observaciones apoyan la hipótesis de que el desarrollo del cáncer de mama se facilita por la exposición prolongada a la secreción ovárica cíclica de estrógeno y progesterona.²⁹

El consumo de alcohol se ha asociado en forma consistente con un aumento relativamente pequeño (menor del doble) en el riesgo de cáncer de mama.³⁸ Estudios internacionales han sugerido la asociación entre el consumo de grasa per capita y la incidencia de cáncer de mama. Sin embargo, los análisis acumulados de las cohortes estudiadas no demostraron ninguna asociación entre la grasa total de la dieta y el riesgo de este tipo de cáncer.³⁹ Por lo tanto, la reducción en la ingesta total de grasa en la edad adulta puede no reducir el riesgo de cáncer de mama. La obesidad se asocia con menor riesgo de cáncer de mama en la premenopausia, pero aumento del mismo en la posmenopausia.⁴⁰

Se ha encontrado mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres con lesiones benignas y evidencia histológica de proliferación y atipia. Debido a que la mayoría de los factores de riesgo conocidos para cáncer de mama no pueden modificarse con facilidad, en la actualidad se exploran estrategias de quimioprevención para mujeres con riesgo alto de cáncer. Un estudio aleatorio extenso ha determinado que el tamoxifén, que bloquea los receptores de estrógeno y reduce la tasa de cáncer de mama contralateral en pacientes con cáncer de mama, disminuye en forma sustancial la incidencia de cáncer de mama en pacientes con riesgo alto.

El uso de estrógenos conjugados durante la menopausia parece retrasar la osteoporosis y reducir los síntomas menstruales. Sin embargo, estos agentes pueden favorecer el cáncer de endometrio y en la actualidad se realizan estudios clínicos con agentes nuevos, como el raloxifeno.⁴¹ Se sabe poco sobre las causas ambientales del carcinoma de ovario y de endometrio. Estos tumores malignos comparten algunos factores de riesgo

con el cáncer de mama, incluyendo nuliparidad quizá obesidad y clase socioeconómica alta. Se han reportado adenocarcinomas primarios múltiples de mama, ovario y endometrio en individuos y en familias.⁴² El riesgo de cáncer de ovario y endometrio parece reducirse en las mujeres que usan anticonceptivos orales. Para las mujeres que estuvieron expuestas in útero a DES, el riesgo de desarrollar adenocarcinoma de la vagina en la edad adulta es de uno en 1,000. De otra forma, este tipo de cáncer es muy poco frecuente.⁴

El carcinoma epidermoide del cuello uterino se ha relacionado con el comportamiento sexual. La incidencia de este tipo de cáncer es mayor en prostitutas y en otras mujeres que tienen múltiples compañeros sexuales, en mujeres que iniciaron su actividad sexual a edad temprana y en quienes tienen antecedentes de enfermedades venéreas. Se ha sospechado que la infección genital con papilomavirus humanos (PVH) tipos 16 y 18 puede ser un factor etiológico.⁴³ Las evidencias apoyan la hipótesis de que el VPH tiene un papel importante en la etiología del cáncer cervicouterino. Los estudios epidemiológicos de casos y controles han demostrado que el PVH se asocia con carcinoma tanto in situ como invasor. Se ha encontrado ADN de PVH en hasta el 90 por ciento de los cánceres cervicales. La progresión de la neoplasia cervical intraepitelial se asocia con niveles elevados de ADN de PVH en los tejidos cervicouterinos.^{44,45}

El tabaquismo se asocia con mayor riesgo de cáncer cervicouterino, aunque quizá la relación no sea causal. La mortalidad por cáncer de cervix ha disminuido en forma importante durante las últimas décadas en los Estados Unidos. La reducción puede ser resultado tanto del escrutinio por medio de frotis de Papanicolaou como de la disminución de los factores de riesgo en la población.

Fuera de la criptorquidia, se sabe poco sobre la etiología de los cánceres del sistema reproductor masculino.⁴⁶ El cáncer testicular ha aumentado entre los jóvenes de los Estados Unidos y de varias otras naciones industrializadas, pero no se han identificado causas ambientales. A pesar del aumento importante en la incidencia, la mortalidad por cáncer testicular ha disminuido en años recientes debido a los mejores tratamientos.

Entre 1976 y 1994 la incidencia de cáncer de próstata ajustada por edad en los Estados Unidos se duplicó y la mortalidad aumentó en 20 por ciento. El cáncer de próstata es responsable del 43 por ciento de todas las neoplasias en varones estadounidenses. La mayor parte del aumento en la incidencia puede explicarse por el uso diseminado del antígeno prostático específico (APE) para la detección temprana del cáncer.⁴⁷ El cáncer de próstata clínico es mucho más frecuente en los Estados Unidos que en Japón. Sin embargo, en ambos países una gran proporción de varones ancianos tienen cambios malignos in situ en la glándula. La incidencia y mortalidad del cáncer de próstata está aumentando con especial rapidez en afroamericanos, la mortalidad ha aumentado 55 por ciento en los últimos 30 años en este grupo, pero el mejor diagnóstico y el acceso a mejor atención para la salud pueden ser responsables en parte de esta tendencia a la alta. La hiperplasia benigna de próstata, un trastorno muy frecuente en varones mayores de 60 años, no parece asociarse en forma importante con el riesgo de cáncer de próstata. Se han examinado factores ambientales como una explicación para la tendencia al aumento en el cáncer de próstata y la mayor frecuencia de cáncer avanzado en los Estados Unidos, incluyendo a la población asio-americana. Se han estudiado influencias dietéticas y hormonales, pero su papel no es claro aún. Las evidencias sugieren una discreta elevación en el riesgo con el mayor consumo de grasas saturadas y carnes rojas, mientras que las vitaminas A, D y β -caroteno pueden disminuir el riesgo.⁴⁸ En la actualidad se realizan estudios para examinar la posibilidad de que factores ambientales actúen modulando los niveles de testosterona y otras hormonas.⁴

CANCER DE LAS VIAS URINARIAS

El uso de tabaco es responsable de una tercera parte a la mitad de todos los cánceres de vejiga diagnosticados en los Estados Unidos. También se asocia con cáncer de la pelvis renal y, en menor grado, con cáncer de riñón. Se ha reportado mayor frecuencia de cáncer de vejiga en trabajadores expuestos a ciertas aminas aromáticas en las industrias de colorantes, caucho, piel, curtiduría y químicos orgánicos.⁴⁹ En más del 50 por ciento de los pacientes tratados con ciclofosfamida por cáncer u otras enfermedades graves se desarrolla cáncer después de cistitis inducida por ciclofosfamida. Otro medicamento, la fenacetina, se asocia con cáncer de la pelvis renal y de la vejiga.⁵⁰ Los edulcorantes artificiales (v.gr., ciclamatos o sacarina) han sido estudiados por la posibilidad de que causen cáncer de vejiga, pero no se ha demostrado un mayor riesgo en los humanos. En algunas partes del mundo, como el Medio Oriente, una gran proporción de los cánceres de vejiga se asocian a esquistosomiasis crónica.

CANCER DE LA SANGRE Y LOS ORGANOS LINFATICOS

La radiación ionizante puede inducir todas las formas importantes de leucemia, excepto las leucemias linfocíticas crónicas.⁷ Los estudios previos proporcionaron evidencias a favor y en contra de la asociación entre la radiación electromagnética y el riesgo de leucemia, y las evidencias actuales no apoyan esta relación.⁵¹ Se ha notificado una alta incidencia de leucemia aguda no linfocítica en trabajadores expuestos a benceno y en pacientes tratados con agentes alquilantes (melfalán, ciclofosfamida, clorambucil y nitrosoureas) o epipodofilotoxinas.⁵² En varios estudios extensos el riesgo acumulado de leucemia a los 10 años de seguimiento fue de alrededor del 5 por ciento, y el efecto leucemogénico de estos medicamentos disminuyó durante los seguimientos prolongados. En la práctica clínica es necesario sopesar el riesgo de leucemia contra el beneficio del tratamiento. Deben buscarse alternativas de tratamiento no leucemogénicas, los antimetabolitos como la citarabina, el fluorouracilo y el metotrexate no han demostrado ser carcinógenos. Los pacientes sometidos a trasplante de médula ósea tienen mayor riesgo de

nuevos cánceres sólidos que la población general. El riesgo es 8 veces mayor que lo esperado para los que sobreviven 10 o más años después del trasplante.⁵³

La infección con HTLV-1 se ha asociado con el desarrollo de una forma agresiva de leucemia, la leucemia/linfoma de células T del adulto. Esta enfermedad tiene una distribución geográfica poco común, predominando sobre todo en parte de Japón y el Caribe. Se han notificado también brotes espaciales y temporales de leucemia y enfermedad de Hodgkin, pero no se ha detectado un agente etiológico, y quizá el acúmulo de casos puede deberse al azar. El virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) ha sido identificado como la causa del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Los pacientes con SIDA tienen mayor riesgo de sarcoma de Kaposi, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin (LNH) y otros cánceres.⁴

En años recientes la incidencia de LNH ha aumentado en adolescentes y adultos. Las inmunodeficiencias, tanto heredadas como adquiridas, parecen asociarse con mayor riesgo de LNH.

Los receptores de órgano transplantado tienen un alto riesgo de desarrollar linfoma no Hodgkin.⁴ Estas neoplasias se presentan varias semanas después del trasplante de riñón o corazón y, por tanto, son diferentes a casi todas las demás neoplasias que se originan muchos años después de la exposición a los agentes cancerígenos. Los linfomas relacionados con los trasplantes tienen predilección por el sistema nervioso central. Se ha pensado que el tratamiento con agentes inmunosupresores como la azatioprina y la ciclosporina constituye un factor de riesgo en receptores de trasplantes, aunque es probable que las células transplantadas también ejerzan influencia cancerígena. El VEG se ha relacionado con cáncer nasofaríngeo, linfoma de Burkitt, LNH y enfermedad de Hodgkin.⁵⁴

OTROS TIPOS DE CANCER

La radiación ionizante se ha reconocido como un carcinógeno humano desde hace casi un siglo. El 3 por ciento de todos los cánceres pueden atribuirse a la radiación, y la mayoría resultan de exposición ambiental, más que ocupacional. La radiación puede inducir tumores cerebrales, cáncer de piel y tiroides y sarcomas de huesos y tejidos blandos.⁷ En ocasiones se desarrolla cáncer de la piel del escroto en trabajadores expuestos a hollín y aceite mineral. Se ha estudiado la exposición a químicos y virus como agentes etiológicos en los tumores cerebrales, enfermedad de Hodgkin y mieloma múltiple, pero los resultados no han sido concluyentes. Aunque varios reportes han sugerido una asociación entre la radiación electromagnética y la leucemia y el cáncer cerebral, estudios más definitivos no demostraron evidencia de esta relación.⁵¹ Los estudios han examinado también el papel de los herbicidas y desfoliantes, incluyendo el Agente Naranja, que se usó mucho en la guerra de Vietnam. El agente naranja contiene dioxinas, que son potentes carcinógenos en animales, aunque no existen evidencias definitivas que sugieran un riesgo aumentado de cáncer entre los veteranos de Vietnam.⁵⁵ Se ha reportado un exceso de sarcoma de tejidos blandos y de LNH en trabajadores expuestos a dioxinas, ya sea en su manufactura o por su uso en granjas durante periodos prolongados.⁴

Factores hereditarios que predisponen al cáncer

Hasta hace poco, los factores hereditarios habían recibido poca atención en los estudios epidemiológicos sobre el cáncer. El interés en la influencia genética surgió al comprender las alteraciones genéticas que son responsables del proceso de transformación de una célula normal en neoplásica.⁵⁶ La lesión básica del cáncer está causada por la pérdida del control genético normal de los procesos celulares. A nivel molecular, el cáncer es un trastorno de genes, en especial de oncogenes y de genes supresores de tumores. Entre los 50,000 genes del genoma humano, solo una pequeña fracción parece ser esencial en el desarrollo del cáncer. Las alteraciones genéticas pueden causar desregulación de la replicación celular, de la reparación del ADN, de la apoptosis y de la vigilancia inmunológica contra las células tumorales. Los rasgos heredados pueden interactuar con carcinógenos ambientales. Por ejemplo, la luz solar aumenta el riesgo de cáncer en los celtas susceptibles y otras poblaciones de piel clara. Los pacientes con albinismo o xeroderma pigmentoso tienen un defecto en la capacidad de reparación del ADN dañado por luz UV, y desarrollan múltiples cánceres de piel en las áreas expuestas. Los estudios epidemiológicos pueden ayudar a definir las influencias tanto de los carcinógenos ambientales como de los factores del huésped en el desarrollo del cáncer.⁵⁷

Se han identificado factores hereditarios en el desarrollo del cáncer a través de estudios de familias. Casi todos los tipos de cáncer tienden a agregarse en la misma familia. Los familiares cercanos de un paciente con cáncer tienen mayor riesgo del mismo tipo de cáncer y quizá de otros tipos. El aumento en el porcentaje de cáncer específico suele ser del orden de dos a tres veces el esperado para la edad y sexo. Sin embargo, las mutaciones de línea germinal (heredadas) en algunos genes relacionados al cáncer pueden aumentar la posibilidad de desarrollo de cáncer hasta casi el 100 por ciento. Estos potentes oncogenes son raros en la población, pero sirven como importantes modelos para los estudios de carcinogénesis.⁵⁸

Un paradigma de los cánceres hereditarios en los humanos es el retinoblastoma. Alrededor de una tercera parte de este tumor de la infancia ocurre con un patrón de herencia autosómico dominante con alta penetrancia. Los portadores del gen del retinoblastoma (*RB1*) tienen más de 10,000 veces el riesgo de sufrir el tumor que la población general, así como un aumento importante en el riesgo de otros cánceres secundarios

(sarcomas, melanoma y tumores cerebrales).⁵⁹ El gen *RB1* es supresor de tumores. La pérdida o inactivación de ambos alelos del gen abole su función supresora y ocasiona el desarrollo del tumor. En el retinoblastoma hereditario un alelo anormal se hereda de un padre. Sin embargo, el tumor ocular se desarrolla solo después de que el segundo alelo normal se ha inactivado por una mutación somática (adquirida) u otro mecanismo. Aunque las mutaciones hereditarias en el gen *RB1* son raras, las mutaciones adquiridas (somáticas) en el gen participan en la génesis de muchas formas de cáncer, incluyendo el carcinoma de mama, pulmón y de otros sitios. La proteína *RB1* interactúa con los factores de transcripción y las ciclinas que regulan la progresión a través del ciclo celular. El gen *RB1* se inactiva también por la unión con proteínas transformadoras de varios virus oncogénicos. Esta interacción proteína-proteína constituye uno de los mecanismos moleculares de la oncogénesis de los virus.

Más de 100 enfermedades genéticas se asocian con alto riesgo de cáncer [ver tabla 2].⁵⁸ La neoplasia es la primera manifestación de algunos oncogenes, como el gen del retinoblastoma. Con frecuencia es posible identificar a los portadores de estos genes por el antecedente familiar del mismo tipo de cáncer en varios familiares afectados a edades sorprendentemente tempranas. En otros padecimientos genéticos, como la neurofibromatosis, el cáncer es una manifestación menos frecuente de la enfermedad subyacente. El hallazgo de un padecimiento genético que predisponga debe alertar al médico para tratar de diagnosticar cánceres asociados durante la vigilancia periódica.

Tabla 2 Cánceres y síndromes hereditarios comunes debidos a mutaciones de línea germinal en genes predisponentes

Gen	Tipo	Locus	Neoplasias y síndromes familiares
BRCA1	Supresor de tumores	17q	Cáncer de mama y ovario hereditarios
BRCA2	Supresor de tumores	13q	Cáncer de mama y ovario hereditarios
hMSH2	Reparación defectuosa	2p	Cáncer colónico hereditario sin poliposis (también endometrio, cerebro, vías urinarias, otros)
hMLH1	Reparación defectuosa	3p	Cáncer colónico hereditario sin poliposis (también endometrio, cerebro, vías urinarias, otros)
hPMS1	Reparación defectuosa	2q	Cáncer colónico hereditario sin poliposis (también endometrio, cerebro, vías urinarias, otros)
hPMS2	Reparación defectuosa	7p	Cáncer colónico hereditario sin poliposis (también endometrio, cerebro, vías urinarias, otros)
NF1	Supresor de tumores	17q	Neurofibromatosis-1 (neurofibroma, sarcoma)
NF2	Supresor de tumores	22q	Neurofibromatosis-2 (neurinoma acústico, cerebro)
RB1	Supresor de tumores	13q	Retinoblastoma hereditario y otros cánceres secundarios
APC	Supresor de tumores	5q	Poliposis adenomatosa colónica (colon, cerebro)
p53	Supresor de tumores	17p	Síndrome de Li-Fraumeni (sarcoma, mama, cerebro, leucemia)
MEN1	Supresor de tumores	11q	Neoplasia endócrina múltiple tipo I (hipófisis, paratiroides, páncreas)
MEN2A	Oncogén	10q	Neoplasia endócrina múltiple tipo II A/B (tiroides, paratiroides, feocromocitoma)
WT1	Supresor de tumores	11p	Tumor hereditario de Wilms
VHL	Supresor de tumores	3p	Síndrome de Von-Hippel-Lindau (hemangioblastoma, carcinoma de células renales)
TSC1	Supresor de tumores	9q	Esclerosis tuberosa 2 (rinón, cerebro)
TSC2	Supresor de tumores	16p	Esclerosis tuberosa 2 (rinón, cerebro)
CDKN2	Supresor de tumores	9p	Melanoma hereditario
ATM	Reparación de ADN	11q	Ataxia-telangiectasia (mama en heterocigotos, linfoma en homocigotos)
PTEN	Supresor de tumores	10q	Enfermedad de Cowden (mama, tiroides, piel)

El cáncer de colon y recto tiende a desarrollarse en ciertas familias. En el padecimiento hereditario dominante poliposis adenomatosa colónica (APC, por sus siglas en inglés, n. del t.) aparecen pólipos colónicos durante la adolescencia y el riesgo durante la vida de cáncer de colon es de casi 100 por ciento. El gen supresor de tumores *APC* se aisló en 1991, y demostró constituir una mutación heredada en todas las familias con poliposis. Por el contrario, el cáncer familiar de colon sin poliposis parece ser causado por mutaciones de línea germinal en uno de los genes de

reparación del ADN *MSH2*, *MLH1*, *PMS1* o *PMS2*.⁶⁰ Su fenotipo consiste en cáncer de colon y recto hereditario sin poliposis, que es responsable del 5 al 10 por ciento de los casos de cáncer de colon y recto en los Estados Unidos.⁶¹

La historia familiar de cáncer de mama es uno de los factores de riesgo más importantes para esta neoplasia, en especial en mujeres con varios familiares con enfermedad bilateral premenopáusica. El cáncer de mama hereditario es responsable de alrededor del 5 por ciento de todos los cánceres de mama en los Estados Unidos. Datos recientes han identificado por lo menos cinco genes que predisponen al cáncer de mama hereditario. Desde el punto de vista clínico el más importante parece ser el gen *BRCA1*, que ha sido localizado en el cromosoma 17q.⁶² Un segundo gen, el *BRCA2*, ha sido encontrado en el cromosoma 13q.⁶³ El *BRCA1* y *BRCA2* causan la mayoría de los cánceres hereditarios en las mujeres jóvenes, además las portadoras también tienen riesgo de cáncer de ovario a edad temprana. Las mujeres que portan la mutación *BRCA1* tienen un 50 a 85 por ciento de probabilidad de desarrollar cáncer de mama para los 70 años, y su riesgo de cáncer de ovario es de 20 a 50 por ciento.⁶⁴ Las cifras correspondientes para cáncer de mama y ovario asociados con mutaciones del *BRCA2* parecen menores. La frecuencia de mutaciones heredadas de *BRCA1* y *BRCA2* varían mucho entre las poblaciones, y pueden ser mayores entre judíos Ashkenazic, en los que el 2 por ciento de la población porta mutaciones *BRCA1* o *BRCA2*.⁶⁴

Los genes asociados a cáncer de mama también incluyen al gen de la ataxia-telangiectasia (*ATM*), localizado en el cromosoma 11q. La ataxia-telangiectasia es un padecimiento autosómico recesivo poco frecuente en el que los homocigotos desarrollan trastornos neurológicos, neoplásicos y de otros tipos en la infancia. Además, se ha reportado que las mujeres con un alelo *ATM* mutante tienen cinco veces mayor riesgo de cáncer de mama. Otro gen de susceptibilidad para cáncer de mama es el gen supresor de tumores *p53*, el defecto hereditario en la mayoría de las familias con síndrome de Li-Fraumeni de herencia dominante. El gen *PTEN*, que se asocia con la enfermedad de Cowden, también confiere un riesgo alto de tumores de mama benignos y malignos, así como de cerebro, próstata y tiroides.⁶⁵

El cáncer de próstata tiene un componente hereditario, y los familiares varones de pacientes con este tipo de cáncer tienen un aumento en el riesgo del doble. El cáncer de próstata hereditario, que ocurre en 5 a 10 por ciento de los casos, se asocia principalmente con enfermedad de inicio temprano. Recientemente se encontró un locus de mayor susceptibilidad para el cáncer hereditario de próstata en el cromosoma 1, pero el gen no ha sido clonado aún.⁶⁶

La propensión hereditaria participa también en otras formas comunes de cánceres humanos, incluyendo tumores endócrinos y de cerebro, cáncer de piel, de riñón, melanoma y neoplasias hematológicas. Las formas familiares de estos cánceres son responsables de una pequeña fracción de casos incidentales. Sin embargo, dentro de las familias afectadas el gen del cáncer heredado es una influencia oncogénica especialmente potente que puede originar cáncer en varios familiares. Además, la historia familiar constituye un factor de riesgo para el cáncer de pulmón y de vejiga, que son causados sobre todo por el tabaco y otros carcinógenos ambientales. Estudios recientes sugieren que los rasgos genéticos pueden influir en el metabolismo de los carcinógenos derivados del uso del tabaco. Muchos de estos carcinógenos sufren activación metabólica, en especial a través de vías que incluyen isoenzimas del citocromo P₄₅₀, o desactivación a través de la glutación transferasa y otras enzimas.⁶⁷ Además, existen diferencias individuales en la capacidad para acetilar químicos, como las aminas aromáticas, y los individuos con el fenotipo de acetilador lento pueden tener mayor propensión a sufrir cáncer de vejiga que los acetiladores rápidos.

Antes que los cánceres familiares se atribuyan a susceptibilidad genética deben excluirse la asociación fortuita y la exposición compartida a carcinógenos ambientales. La predisposición hereditaria puede identificarse por la detección de marcadores de laboratorio de la propensión del huésped y por estudios de segregación y análisis de asociación en el pedigree. Con la cada vez mayor identificación de los genes de propensión al cáncer, la prueba genética en los individuos se volverá más frecuente. El análisis del gen *RB1* se ha usado durante una década para detectar portadores entre miembros de familias con retinoblastoma. En las familias afectadas, la vigilancia de los recién nacidos para detectar el cáncer en forma temprana puede disminuir la pérdida de la visión. Al encontrarse los genes responsables de cánceres más comunes los aspectos éticos y sociales se han vuelto más complejos. Debe tenerse cuidado al evaluar los costos y beneficios de las pruebas genéticas.⁶⁸

Escrutinio y detección temprana del cáncer

Se ha dado gran atención a las recomendaciones de la Sociedad de Cancerología, el Instituto Nacional contra el Cáncer y la Fuerza de Servicios Preventivos de los Estados Unidos, para prevenir y detectar el cáncer en etapa temprana. Estas recomendaciones están dirigidas principalmente a los pacientes con un riesgo promedio. No se aplican a pacientes sintomáticos, cuyo manejo deberá basarse en los criterios habituales de la práctica médica. Los pacientes considerados como de alto riesgo por la historia familiar o exposición ambiental deben solicitar las recomendaciones del médico para establecer un programa de detección temprana adecuado.

Los datos sobre los costos, riesgos y beneficios del escrutinio del cáncer en la población general aún son incompletos. Se han realizado pocos estudios aleatorios y extensos sobre cánceres específicos, como el cáncer de mama. Estos estudios han encontrado que la mamografía periódica reduce la mortalidad por cáncer de mama en un 25 a 30 por ciento entre las mujeres de 50 a 70 años de edad. Existen pocos datos e inciertos para mujeres más jóvenes o ancianas. Para que sea útil, una prueba de escrutinio debe detectar cánceres preclínicos que sea menos probable que

sean mortales después del tratamiento que si se les permite evolucionar hasta el punto de su detección clínica habitual. Las pruebas de escrutinio falsas positivas causan investigaciones o tratamientos innecesarios para tumores indolentes, con costos médicos, psicológicos y financieros.⁶⁹ La identificación de personas con alto riesgo por medio de la evaluación del riesgo, incluyendo pruebas genéticas, permitirá dirigir mejor el escrutinio del cáncer hacia las personas susceptibles.

La Sociedad Americana del Cáncer ha realizado recomendaciones específicas para la detección temprana de los carcinomas asintomáticos de colon y recto, cervix y otros órganos pélvicos, mama y próstata [*ver tabla 3*]. Sin embargo, debido a la falta de evidencias de beneficios al realizar escrutinio para el cáncer de pulmón, no recomienda la práctica periódica de radiografía de tórax y citología de esputo. El APE se usa cada vez más para la detección del cáncer de próstata. Sus niveles séricos correlacionan con el estadio clínico y el volumen del tumor dentro de la glándula.⁷⁰ Aunque el escrutinio con APE se usa en forma muy frecuente, persiste controversia sobre si reduce la mortalidad por este tipo de cáncer. La prueba puede detectar tumores sin consecuencia médica y provocar tratamientos y morbilidad innecesaria. En la actualidad se realizan estudios para determinar los beneficios de varios métodos de detección de cáncer de próstata.

Tabla 3 Recomendaciones de la Sociedad Americana contra el Cáncer para la detección temprana de neoplasias

<i>Tejido</i>	<i>Prueba o procedimiento</i>	<i>Sexo</i>	<i>Edad (años)</i>	<i>Frecuencia</i>
Mama	Autoexamen de mama	Femenino	≥ 20	Mensual
	Examen físico de mama	Femenino	20-40	Cada 3 años
	Mamografía	≥ 40	≥ 40	Anual
		Femenino	≥ 40	Anual
Colon*	Prueba de sangre oculta en heces más	Masculino, femenino	≥ 50	Anual
	Sigmoidoscopia flexible y EDR	Masculino, femenino	≥ 50	Cada 5 años
	o Colonoscopia más EDR	Masculino, femenino	≥ 50	Cada 10 años
	o Enema de bario con doble contraste más EDR	Masculino, femenino	≥ 50	Cada 10 años
Cérvix	Prueba de Papanicolaou Examen pélvico	Femenino	Todas las mujeres que hayan iniciado vida sexual activa o tengan 18 años deben someterse a una prueba anual de Papanicolaou y examen pélvico. Después de que una mujer tenga tres o más exámenes de Papanicolaou consecutivos normales, la prueba puede realizarse con menos frecuencia, a discreción del médico	
Endometrio	Muestra de tejido endometrial	Femenino	Mujeres con riesgo alto en la época de la menopausia	Al llegar la menopausia y después a discreción del médico
Próstata	APE	Masculino	≥ 50	Anual
	Examen digital de prostata	Masculino	≥ 50	Anual
Piel	Piel	Masculino, femenino	20-40 ≥ 40	Cada 3 años Anual
General	Orientación sobre salud y revisión para cáncer	Masculino, femenino	20-40 ≥ 40	Cada 3 años Anual

Estas recomendaciones son para individuos con riesgo estándar. Los pacientes con historia familiar u otros factores que indiquen un riesgo elevado deben consultar a su médico en forma específica.

EDR- examen digital del recto APE- antígeno prostático específico

Fuente: *American Cancer Society*

Es de esperarse que los lineamientos actuales evolucionen en función de los nuevos conocimientos y adelantos tecnológicos. Por ejemplo, la calidad técnica de las mamografías y su interpretación son factores críticos para su utilidad. La detección de cáncer por mamografía es problemática en el tejido mamario más denso de las mujeres más jóvenes, en las que la velocidad de crecimiento tumoral es más rápida. Después de analizar las mismas evidencias de estudios mamográficos aleatorios, los comités de expertos han llegado a diferentes conclusiones sobre el escrutinio mamográfico de rutina en mujeres asintomáticas de 40 a 49 años de edad. La Sociedad Americana contra el Cáncer, el Instituto Nacional contra el Cáncer y otros grupos de los EUA han recomendado realizar mamografía anual en las mujeres a partir de los 40 años, pero el Panel de Consenso del NCI no apoya esta conducta.⁷¹

Los clínicos pueden ayudar a prevenir y detectar el cáncer en fases tempranas. Las neoplasias ambientales pueden prevenirse aconsejando a los pacientes para evitar el uso del tabaco, la exposición a asbesto y la exposición innecesaria a radiación ionizante. Una historia médica y familiar

breve puede revelar una predisposición no habitual al cáncer y la necesidad de una vigilancia médica más estrecha. Durante el examen físico, la atención a los signos de cáncer temprano puede dar oportunidad a un tratamiento curativo.

Bibliografía

1. Landis SH, Murray T, Bolden S, et al: Cancer statistics 1998. CA Cancer J Clin 48:6, 1998 [PMID 9449931]
2. Cole P, Rodu B: Declining cancer mortality in the United States. Cancer 78: 2045, 1996 [PMID 8918396]
3. Doll R, Peto R: The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. J Natl Cancer Inst 66:1191, 1981 [PMID 7017215]
4. Schottenfeld D, Fraumeni J Jr: Cancer Epidemiology and Prevention. Oxford University Press, New York, 1996
5. Willett W: Nutritional Epidemiology. Oxford University Press, New York, 1990
6. Kelsey J, Whittemore A, Evans A, et al: Methods in Observational Epidemiology. Oxford University Press, New York, 1996
7. Boice J Jr, Lubin J: Occupational and environmental radiation and cancer. Cancer Causes Control 8:309, 1997
8. Kew M: Hepatitis B and C viruses and hepatocellular carcinoma. Clin Lab Med 16:395, 1996
9. Rothman N, Stewart W, Schulte P: Incorporating biomarkers into cancer epidemiology: a matrix of biomarkers and study design categories. Cancer Epidemiol Biomark Prev 4:301, 1995
10. Shields P, Harris C: Molecular epidemiology of the genetics of environmental cancer. JAMA 266:681, 1991 [PMID 2072479]
11. Peto R, Lopez A, Boreham J, et al: Mortality from tobacco in developed countries: indirect estimation from national vital statistics. Lancet 339:1268, 1992 [PMID 1349675]
12. Harvard Report on Cancer Prevention. Smoking. Cancer Causes Control 7:S5, 1996
13. US Department of Health, Education, and Welfare. Smoking and Health: A Report of the Surgeon General. Washington, DC, Government Printing Office, DHEW Publication No 79-5006 (PHS), 1979
14. Cinciripini P, Hecht S, Henningfield J, et al: Tobacco addiction: implications for treatment and cancer prevention. J Natl Cancer Inst 89:1852, 1997 [PMID 9414173]
15. Kessler D, Barnett P, Witt A, et al: The legal and scientific basis for the FDA's assertion of jurisdiction over cigarettes and smokeless tobacco. JAMA 277:405, 1997 [PMID 9010173]
16. US Department of Health and Human Services: Smoking cessation (Clinical Practice Guideline No. 18). US Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research, Washington, DC, 1996
17. Cigarette smoking among adults-United States, 1994. MMWR 45:588, 1996
18. Rigotti N, DiFranza J, Chang Y, et al: The effect of enforcing tobacco-sales laws on adolescents' access to tobacco and smoking behavior. N Engl J Med 337:1044, 1997 [PMID 9321533]
19. Glantz S, Fox B, Lightwood J: Tobacco litigation: issues for public health and public policy. JAMA 277:751, 1997 [PMID 9042849]
20. Mossman B, Kamp D, Weitzman S: Mechanisms of carcinogenesis and clinical features of asbestos-related cancers. Cancer Invest 14:466, 1996 [PMID 8816862]

21. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, et al: Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 334:1150, 1996 [PMID 8602180]
22. Parkin D, Laara E, Muir C: Estimates of the worldwide frequency of sixteen major cancers in 1980. *Int J Cancer* 41:184, 1988 [PMID 3338870]
23. Howson C, Hiyama T, Wynder E: The decline in gastric cancer: epidemiology of an unplanned triumph. *Epidemiol Rev* 8:1, 1986 [PMID 3533579]
24. Wynder E, Fujita Y, Harris R: Comparative epidemiology of cancer between the United States and Japan. *Cancer* 67:746, 1991 [PMID 1985768]
25. Willett W, Stampfer M, Colditz G, et al: Relation of meat, fat and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *N Engl J Med* 323:1664, 1990 [PMID 2172820]
26. Howe G, Aronson K, Benito E, et al: The relationship between dietary fat intake and risk of colorectal cancer: evidence from the combined analysis of 13 case-control studies. *Cancer Causes Control* 8:215, 1997 [PMID 9134246]
27. Havas S, Heimendinger J, Damron D, et al: 5 A Day for better health: nine community research projects to increase fruit and vegetable consumption. *Public Health Rep* 110:68, 1995
28. Guidelines on diet, nutrition, and cancer prevention: reducing risk of cancer with healthy food choices and physical activity. The American Cancer Society 1996 Advisory Committee on Diet, Nutrition, and Cancer Prevention. *CA Cancer J Clin* 46:325, 1996
29. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, et al: Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res* 48:3282, 1988 [PMID 3365707]
30. Gammon M, Schoenberg J, Ahsan H, et al: Tobacco, alcohol and socioeconomic status and adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *J Natl Cancer Inst* 89: 1277, 1997 [PMID 9293918]
31. Muscat J, Stellman S, Hoffman D, et al: Smoking and pancreatic cancer in men and women. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 6:15, 1997
32. Everhart J, Wright D: Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer: a meta-analysis. *JAMA* 273:1605, 1995 [PMID 7745774]
33. Parkin D, Whelan SC, Ferlay J, et al: Cancer Incidence in Five Continents, Vol VII. International Agency for Research on Cancer, Lyons, France, 1997
34. Boice JD Jr, Fraumeni JF Jr: Radiation Carcinogenesis: Epidemiology and Biological Significance. Raven Press, New York, 1984
35. Brinton L, Daling J, Liff J, et al: Oral contraceptives and breast cancer risk among younger women. *J Natl Cancer Inst* 87:827, 1995 [PMID 7791232]
36. Colditz G, Hankinson S, Hunter D, et al: The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 332:1589, 1995 [PMID 7753136]
37. Thune I, Brenn T, Lund E, et al: Physical activity and the risk for breast cancer. *N Engl J Med* 336:1269, 1997 [PMID 9113929]
38. Longnecker M, Newcomb P, Mittendorf R, et al: Risk of breast cancer in relation to lifetime alcohol consumption. *J Natl Cancer Inst* 87:923, 1995 [PMID 7666482]
39. Hunter D, Spiegelman D, Adami H-O, et al: Cohort studies of fat intake and the risk for breast cancer: a pooled analysis. *N Engl J Med* 334:356, 1996 [PMID 8538706]
40. Trentham-Dietz A, Newcomb P, Storer B, et al: Body size and risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 145:1011, 1997 [PMID 9169910]
41. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, et al: Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 337:1641, 1997 [PMID 9385122]
42. Whittemore AS, Harris R, Iltis J, et al: Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 case-control studies. *Am J Epidemiol* 136:1184, 1992 [PMID 1476141]

43. Zur Hausen H: Molecular pathogenesis of cancer of the cervix and its causation by specific human papillomavirus types. *Curr Top Microbiol Immunol* 186:131, 1994
44. Ho G, Burk R, Klein S, et al: Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *J Natl Cancer Inst* 87:1365, 1995 [PMID 7658497]
45. Franco E: Cancer causes revisited: human papillomavirus and cervical neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 87:779, 1995
46. Moller H, Skakkebaek N, Miller H: Risks of testicular cancer and cryptorchidism in relation to socioeconomic status and related factors: case-control studies in Denmark. *Int J Cancer* 66:287, 1996 [PMID 8621244]
47. Haas G, Sakr W: Epidemiology of prostate cancer. *CA Cancer J Clin* 47:273, 1997. [PMID 9314822]
48. Whittemore A, Kolonel L, Wu A, et al:
49. Ross R, Jones P, Yu M: Bladder cancer epidemiology and pathogenesis. *Semin Oncol* 23:536, 1996
50. Piper J, Tonascia J, Matanoski G: Heavy phenacetin use and bladder cancer in women aged 20 to 49 years. *N Engl J Med* 313:252, 1985
51. Linet M, Hatch E, Kleinerman R, et al: Residential exposure to magnetic fields and acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med* 337:1, 1997 [PMID 9203424]
52. Pui C, Ribero R, Hancock M, et al: Acute myeloid leukemia for children treated with epipodophyllotoxins for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 325:1682, 1991 [PMID 1944468]
53. Curtis R, Rowlings P, Deeg H, et al: Solid cancers after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 336:897, 1997 [PMID 9070469]
54. Evans A, Mueller N: Viruses and cancer. *Ann Epidemiol* 1:71, 1990 [PMID 1669491]
55. Dalager N, Kang H, Burt V, et al: Non-Hodgkin's lymphoma among Vietnam veterans. *J Occup Med* 33:774, 1991 [PMID 1890487]
56. Pitot H: The molecular biology of carcinogenesis. *Cancer* 72:962, 1993
57. Perera F: Molecular epidemiology; insights into cancer susceptibility, risk assessment, and prevention. *J Natl Cancer Inst* 88:496, 1996
58. Fearon E: Human cancer syndromes: clues to the origin and nature of cancer. *Science* 278:1043, 1997
59. Wong F, Boice J, Abramson D, et al: Cancer incidence after retinoblastom: radiation dose and sarcoma risk. *JAMA* 278:1262, 1997 [PMID 9333268]
60. Marra G, Boland C: Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: the syndrome, the genes, and historical perspectives. *J Natl Cancer Inst* 87:1114, 1995 [PMID 7674315]
61. Lynch H, Smyrk T, Watson P, et al: Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. *Gastroenterology* 104:1535, 1993 [PMID 8482467]
62. Miki Y, Swenson J, Shattuck-Eidens D, et al: A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene *BRCA1*. *Science* 266:66, 1994 [PMID 7545954]
63. Rebbeck T, Couch F, Kant J, et al: Genetic heterogeneity in hereditary breast cancer: role of *BRCA1* and *BRCA2*. *Am J Hum Genet* 59:547, 1996 [PMID 8751855]
64. Struwing J, Hartge P, Wacholder S, et al: The risk of cancer associated with specific mutations of *BRCA1* and *BRCA2* among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 336: 1401, 1997 [PMID 9145676]
65. Liaw D, Marsh D, Li J, et al: Germline mutations of the *PTEN* gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. *Nat Genet* 16:64, 1997 [PMID 9140396]

66. Smith J, Freije D, Carpten J, et al: Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. *Science* 274:1371, 1996 [PMID 8910276]
67. Caporaso N, Landi M, Vineis P: Relevance of metabolic polymorphisms to human carcinogenesis: evaluation of epidemiologic evidence. *Pharmacogenetics* 1:4, 1991 [PMID 1844821]
68. Ponder B: Genetic testing for cancer risk. *Science* 278:1050, 1997
69. Smith R: Screening fundamentals. *Monogr Natl Cancer Inst* 22:15, 1997
70. Brawer M: How to use prostate specific antigen in the early detection or screening for prostate carcinoma. *CA Cancer J Clin* 45:148, 1995
71. Leitch A, Dodd G, Costanza M, et al: American Cancer Society guidelines for the early detection of breast cancer: update 1997. *CA Cancer J Clin* 47:150, 1997 [PMID 9152172]

II GENETICA MOLECULAR DEL CANCER

DR. DANIEL A. HABER, Ph.D.

El cáncer como una enfermedad genética

La expansión clonal no controlada de una célula, que con frecuencia causa invasión de los tejidos circundantes y diseminación metastásica, produce el cáncer. Las alteraciones genéticas iniciales en esta célula que desencadenan la proliferación aberrante son seguidas por acúmulo de mutaciones adicionales entre su progenie. Por último, ocurre un proceso de selección por el que las subclonas con propiedades de mayor crecimiento se vuelven dominantes dentro del tumor, la llamada progresión tumoral. En algunos tumores se ha definido una evolución genética histológica y molecular clara desde las lesiones precancerosas hasta el cáncer francamente maligno e invasor (v.gr., cánceres de colon y vejiga). Sin embargo, en muchas neoplasias este proceso puede no ser clínicamente evidente. Los genes que están alterados en el desarrollo y progresión del cáncer aún se investigan en forma intensa. En muchos casos la identificación de estos genes ha contribuido a un mayor conocimiento de los mecanismos fisiológicos normales que controlan la proliferación celular. Los productos de estos genes participan en el control del ciclo celular básico, la transmisión de señales de crecimiento, la regulación de la diferenciación y muerte celular, y en el establecimiento de la inmortalidad celular. Típicamente ocurre alteración de estos genes en las células somáticas destinadas a ser cancerosas. Sin embargo, en raros casos las mutaciones pueden transmitirse en línea germinal, causando una predisposición genética al cáncer (i.e., síndromes familiares de cáncer).

Se piensa que los factores ambientales también contribuyen en el desarrollo del cáncer. Las interacciones entre factores ambientales y variaciones genéticas sutiles que distinguen a los individuos pueden constituir un determinante importante en el riesgo de cáncer en la población general. En algunos casos existe una relación directa entre el efecto del carcinógeno sobre el ADN y mutaciones específicas en el gen supresor de tumores *p53* (v.gr., exposición a tabaco o a la toxina de hongos aflatoxina). En otros casos, efectos más indirectos pueden aumentar el riesgo de desarrollar cáncer (v.gr., exposición a carcinógenos potentes como asbesto o exposiciones más sutiles, como tratamiento prolongado con estrógenos). La exposición a la radiación ionizante es otra causa de cáncer. La incidencia de leucemias y de varios tumores sólidos entre los sobrevivientes a la bomba atómica proporcionó datos para estudios clásicos sobre las dosis de radiación y sus consecuencias. Datos más recientes se han obtenido a partir de casos de complicaciones tardías de radioterapia o quimioterapia radiomimética administradas a pacientes como tratamiento para una neoplasia inicial.

Por último, las infecciones virales se han relacionado con el desarrollo de cánceres específicos. Estos incluyen el carcinoma cervical causado por subtipos específicos de papilomavirus humano, el carcinoma hepatocelular resultado de la infección crónica con virus de la hepatitis B, el carcinoma nasofaríngeo y los linfomas en huéspedes inmunosuprimidos que se asocian con virus Epstein-Barr, la rara leucemia aguda de células T causada por el virus linfotrópico transformador de células T humanas de tipo I y, potencialmente, el sarcoma de Kaposi que se asocia con herpesvirus humano tipo 8. Con estas excepciones, la mayoría de los cánceres en humanos no son causados por una infección viral. Sin embargo, mucho de nuestro conocimiento sobre los genes humanos que participan en el cáncer derivó originalmente de estudios de virus que provocan tumores en pollos y roedores. La alteración por estos virus de genes celulares que participan en la proliferación celular llevó a la identificación de los oncogenes, proporcionando la primera clave para los eventos genéticos que causan el cáncer en los humanos.

Oncogenes y proto-oncogenes

MUTACIONES QUE CAUSAN ACTIVACION O MODIFICACION EN LA FUNCION

Los genes que causan cáncer, u oncogenes, fueron descubiertos al encontrar que genes específicos de retrovirus de pollos y roedores eran capaces de transformar las células normales de mamíferos en cultivos. Se demostró que estos genes virales transformadores eran homólogos de los genes de mamíferos (proto-oncogenes) que habían sido robados de la célula huésped durante la evolución viral por su capacidad para estimular la proliferación celular.¹ Los cánceres humanos primarios, aunque no son causados por una infección viral, tienen alelos activados similares de proto-oncogenes. Entre los primeros oncogenes descubiertos fueron los que codifican proteínas que participan en forma directa en la transmisión de las señales de proliferación celular. Estos incluyen receptores para factores de crecimiento que están activados en forma constitutiva, aunque responden a la presencia continua de un factor de crecimiento (v.gr., receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas o receptor del factor de crecimiento epidérmico) así como a moléculas que le inhiben (i.e., moléculas que actúan sobre una región del ADN que se localiza en el lado 3' de un gen) que normalmente cambian entre el estado activo e inactivo pero que están mutadas en las células neoplásicas para mantenerse en una posición permanente de activación (v.gr., H-ras, K-ras y N-ras). Los mecanismos por los que estas proto-oncogenes celulares normales se activan en los cánceres humanos incluyen mutaciones puntiformes, amplificación de genes y traslocación de

cromosomas [ver tabla 1 y figura 1]. Debido a que causan propiedades funcionales nuevas o alteradas en la proteína que codifican y son genéticamente dominantes sobre el segundo alelo normal, estas mutaciones comúnmente son conocidas como de modificación de función.

Figura 1
Mecanismo de activación de los proto-oncogenes

Tabla 1 Mutaciones de oncogenes seleccionados en el cáncer humano⁸⁰

<i>Gen</i>	<i>Mecanismo de activación</i>	<i>Propiedades de la proteína</i>	<i>Tipos de cáncer</i>	<i>Mutación de línea germinal</i>
K-ras	Mutación puntiforme	p21 GTPasa	Pancreático, de colon y recto, pulmonar (adenocarcinoma), andometrial, otros carcinomas	ND
N-ras	Mutación puntiforme	p21 GTPasa	Leucemia mieloide	ND
H-ras	Mutación puntiforme	p21 GTPasa	Vejiga	ND
EGFR (erb B)	Amplificación	Receptor de factor de crecimiento (EFG)	Gliomas, epidermoide y otros carcinomas	ND
NEU (erb B2)	Traslocación cromosómica, amplificación	Receptor de factor de crecimiento Factor de transcripción	Mama, ovario, gástrico, otros carcinomas Linfoma de Burkitt, CPCP, otros carcinomas	ND ND
c-myc	Amplificación			
N-myc	Amplificación	Factor de transcripción	Neuroblastoma, CPCP	ND
L-MYC		Factor de transcripción	CPCP	ND
bcl-2	Traslocación cromosómica			
CYCDI	Amplificación, traslocación cromosómica	Proteína antiapoptosis Ciclina D, control del ciclo celular	Linfoma de células B (tipo folicular) Mama y otros carcinomas, linfoma de células B, adenomas paratiroides	ND ND
bcr-abl	Traslocación cromosómica			
ret	Traslocación cromosómica, mutación puntiforme	Tirosina cinasa quimérica no receptor	LMC, LLA (células T)	ND
CDK4	Amplificación, mutación puntiforme	GDNF-receptor de tirosina cinasa Cinasa dependiente de ciclina	Tiroides (tipo papilar) Tiroides (tipo medular)	Sí (MEN2) Sí (melanoma familiar)
MET	Mutación puntiforme			
SMO	Mutaciones puntiformes	HGF-receptor de tirosina cinasa	Sarcoma	Sí (cáncer renal hereditario, de tipo papilar)
Beta-CAT	Mutación puntiforme, deleción dentro del marco	Molécula de señalización transmembrana en la vía sónica de puercoespín	Cáncer de piel de células basales	ND

HST	Amplificación	Coactivador transcripcional, une a Ecadherina con el citoesqueleto	Melanoma, cáncer de colon y de recto	ND
PML/RAR-alfa	Traslocación cromosómica	Factor de crecimiento (semejante a FGF)	Gástrico	ND
W2A-PBX1	Traslocación cromosómica	Factor de transcripción quimérico Factor de transcripción quimérico	LPA LLA-preB	ND ND
MDM-2	Amplificación	Proteína fijadora de p53	Sarcoma	ND
gli	Amplificación	Factor de transcripción	Sarcoma, glioma	ND
TTG	Traslocación cromosómica	Factor de transcripción	LLA de células T	ND

LLA-leucemia linfocítica aguda, LPA-leucemia promielocítica aguda, LMC-leucemia mielógena crónica, EGF-factor de crecimiento epidérmico, FGF-factor de crecimiento de fibroblastos, GDNF, factor neurotrópico derivado de la línea de células gliales, GTPasa- guanosin trifosfatasa, HGF- factor de crecimiento de hepatocitos, CFCP-carcinoma celular de células pequeñas, ND- no determinado.

Mutaciones puntiformes

Las mutaciones puntiformes que son capaces de activar un producto genético son poco comunes y reflejan propiedades funcionales específicas de la proteína en sí. Por ejemplo, solo las alteraciones específicas en los tres codones de la familia de proteínas ras causan una activación constitutiva de la señal ras.² Se supone que otras mutaciones son funcionalmente silenciosas o causan proteínas inactivas y por lo tanto no son seleccionadas durante la transformación neoplásica. En forma semejante, cambios específicos en los aminoácidos de receptores de factores de crecimiento u otras moléculas de señal confieren un efecto activo o inductor de crecimiento o evitan la inhibición por parte de las señales fisiológicas apropiadas. De especial interés son las mutaciones en el gen *ret*, un receptor de factor de crecimiento y el único proto-oncogén encontrado que muta en la línea germinal de pacientes predispuestos a cáncer. Las sustituciones de aminoácidos con diferentes dominios funcionales de la proteína causan neoplasia endócrina múltiple tipo IIA o tipo IIB o cáncer medular de tiroides, mientras que las mutaciones inactivas provocan un defecto en el desarrollo que afecta la innervación del colon, la enfermedad de Hirschsprung.³ La estrecha relación entre las diferentes mutaciones en el gen *ret* y diversos síndromes neoplásicos y de desarrollo parece deberse a diversas propiedades funcionales que son mediadas por los varios dominios de la proteína *ret* así como por diferentes vías asociadas a *ret* que pueden activarse en distintos tipos celulares.

Amplificación de genes y traslocaciones cromosómicas

Además de las sustituciones de aminoácidos que causan un producto genético activado, los proto-oncogenes pueden convertirse a sus formas oncogénicas por alteraciones cromosómicas grandes. La amplificación genética, que consiste en la sobre-replicación de fragmentos grandes de cromosomas, es un mecanismo común para la expresión exagerada aberrante de genes específicos en los tumores.⁴ Los genes amplificados, en ocasiones hasta en cientos de copias de los genes diploides normales, pueden residir en elementos extracromosómicos pequeños (cromosomas doble punto) o pueden integrarse dentro de una sola localización cromosómica, detectables como una región grande de tinción homogénea. En las células neoplásicas la pérdida de los genes celulares que contribuye normalmente al mantenimiento de la integridad genómica (v.gr., *p53*) puede facilitar los eventos cromosómicos aberrantes, incluyendo amplificación genética y, por lo tanto, acumulación de lesiones genéticas adicionales. Entre los oncogenes mejor conocidos que son amplificados por células neoplásicas está *N-myc*. Este factor de transcripción, que tiene un papel fisiológico en la estimulación de la proliferación celular, comúnmente está amplificado en el neuroblastoma pediátrico, en donde confiere un mal pronóstico clínico.⁵ La expresión exagerada de los proto-oncogenes puede causar también una traslocación o rearreglo cromosómico, que mueve el gen de su promotor regulado fisiológicamente y lo coloca bajo el control de un promotor extraño y más activo.⁶ Por ejemplo, en el linfoma de Burkitt el locus cromosómico que contiene al gen *c-myc* se rearregla de modo que se pierden las regiones reguladoras colocadas en dirección superior (i.e., la región localizada del lado 5' del gen); la expresión del gen es dirigida por el intenso promotor de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas, que activa en forma constitutiva a los linfocitos B.^{7,8} La desregulación de la expresión de *c-myc* en estas células proporciona un potente estímulo para la proliferación celular.

La primera traslocación cromosómica específica identificada en el cáncer humano fue el cromosoma Filadelfia, que define a la leucemia mieloide crónica (LMC). La fusión de los cromosomas 9 y 22 causa la unión de dos genes no relacionados, el gen *c-abl* que codifica una tirosina cinasa, localizado en el cromosoma 9, y el gen *bcr* (por recombinación de punto de ruptura) localizado en el cromosoma 22.⁹ Por este rearrreglo cromosómico se forma una proteína quimérica con nuevas propiedades de transformación. Las variantes poco comunes de LMC, en las que el cromosoma Filadelfia no es evidente por análisis citogenético, pueden tener rearrreglos genéticos complejos, causando una traslocación *bcr-abl* que puede detectarse solo con marcadores moleculares. La fase acelerada o blástica de la LMC suele asociarse con duplicación del cromosoma Filadelfia, lo que sugiere que el aumento de copias de este gen aberrante confiere un efecto transformador dependiente de dosis. La fusión *bcr-abl* también demuestra una especificidad marcada al tipo celular: la clásica ruptura cromosómica se asocia con proliferación mieloide, mientras que una ruptura variante, que causa una alteración sutil en la proteína quimérica, origina la leucemia linfocítica pediátrica, que tiene mal pronóstico.¹⁰ La importancia de la traslocación *bcr-abl* consiste en que el evento genético inicial en la LMC está apoyada por un modelo murino, en el que la expresión transgénica de la proteína quimérica *bcr-abl* en las células hematopoyéticas es suficiente para desencadenar proliferación tanto mieloide como linfocítica.¹¹

Otras traslocaciones cromosómicas que generan proteínas quiméricas nuevas se han asociado con diversos tipos de leucemia.¹² En la leucemia promielocítica aguda (LPA), un rearrreglo cromosómico une un gen nuevo, *PML*, con el gen del receptor-alfa del ácido retinoico (*RAR-alfa*). Aunque se desconocen las propiedades funcionales precisas de la molécula quimérica *PML-RAR-alfa*, esta traslocación puede explicar la respuesta dramática de esta leucemia al tratamiento con ácido retinoico-trans, que ha revolucionado el cuidado clínico de los pacientes con LPA.¹³ También se ha identificado otro producto de traslocación cromosómica nuevo, el *TEL-AML1*, que ocurre en una forma común y con buena respuesta a tratamiento de leucemia linfoblástica aguda pediátrica.¹⁴

La capacidad de las células leucémicas para crecer en cultivo lo suficiente para realizar un análisis citogenético ha facilitado la caracterización de las traslocaciones cromosómicas en las leucemias. Sin embargo, también se han observado traslocaciones cromosómicas específicas en tumores sólidos. Destacan el sarcoma de Ewing y la familia de tumores neuroepiteliales periféricos (TNEP). Estos tumores antes mal definidos se sabe que se asocian con una traslocación cromosómica que fusiona el gen *EWS* con diversos factores de transcripción de la familia del gen *ETS* (la proteína quimérica más común es *EWS-FLI1*).¹⁵ Este producto quimérico parece actuar directamente sobre los promotores para dirigir la expresión de genes que inducen la proliferación celular. La identificación de las traslocaciones *EWS* permitió la clasificación molecular de una clase de tumores cuya proliferación se debe a alteraciones genéticas semejantes y que responde a esquemas quimioterápicos parecidos.

FUNCION DE LOS ONCOGENES IN VITRO Y EN MODELOS MURINOS

La detección de mutaciones de cambio de función en los proto-oncogenes proporciona evidencia intensa de que estas alteraciones genéticas contribuyen a la transformación maligna. Sin embargo, el tiempo en que ocurren estas mutaciones durante el inicio y la progresión del cáncer puede ser variable. Con la sola excepción de *c-ret*, no se observan mutaciones de los proto-oncogenes en la línea germinal de los pacientes con síndromes familiares de cáncer, quizá porque tienen consecuencias adversas en el desarrollo normal. Las traslocaciones cromosómicas parecen constituir el evento inicial para la transformación maligna en algunas leucemias y tumores sólidos. En otros cánceres, las mutaciones en los proto-oncogenes pueden contribuir a la progresión del cáncer una vez que ya se ha desarrollado. Dos modelos experimentales, los ratones transgénicos y el cultivo celular, han sido de gran valor para reconocer las propiedades funcionales de los oncogenes. Los ratones transgénicos son generados por la inyección de plásmidos de ADN recombinante en un huevo fertilizado.¹⁶ Estos plásmidos pueden contener un oncogén cuya expresión esté dirigida por un promotor tisular específico. Una fracción de la progenie del ratón demostrará la expresión esperada del constructo transgénico. Aunque la expresión de ciertos oncogenes en los tejidos apropiados puede causar un crecimiento maligno, en otros casos el cáncer se desarrolla solo después del apareamiento de ratones que expresan diferentes oncogenes. La expresión de dos oncogenes diferentes en la progenie puede ayudar a inducir el crecimiento maligno.¹⁷ También se ha probado la función de oncogenes dominantes por medio de la transformación de células de roedores in vitro. Mientras que las líneas celulares establecidas requieren de poco estímulo para volverse tumorigénicas, las células cultivadas, como las derivadas de riñón de rata bebé o de fibroblastos de embrión de ratón, se transforman solo después de la introducción de combinaciones de potentes oncogenes.¹⁸ Por ejemplo, la combinación de *c-myc* y *H-ras* activado es eficaz para transformar a las células primarias, pero ninguno de estos dos oncogenes es suficiente en forma aislada.

Además de su papel para validar la posibilidad de transformación de los proto-oncogenes activados, los ensayos funcionales sobre el estudio de los virus ADN tumorales han proporcionado conocimiento importante sobre la relación entre los oncogenes y otra clase de genes relacionados al cáncer, los supresores de tumores. A diferencia de los retrovirus que tienen versiones activadas de proto-oncogenes celulares incorporadas a sus propios genomas, los virus ADN tumorales, como el adenovirus, el SV40 y el papilomavirus, codifican proteínas virales originales capaces de transformar a las células de roedores, monos o humanos. La introducción del antígeno SV40 T a ratones transgénicos causa el desarrollo de tumores en prácticamente cualquier tejido en el que se exprese. En forma semejante, la combinación de las proteínas adenovirales E1A y E1B es altamente transformadora en ensayos de transformación celular primaria. Un descubrimiento importante respecto a la etiología del cáncer fue el hallazgo de que los genes transformadores derivados de estos tres virus ADN tumorales no relacionados tenían la misma función, que consiste

en la inactivación de los genes celulares supresores de tumores *p53* y *RB1*.¹⁹ Por lo tanto, el cáncer se origina tanto por aumento de señales de proliferación como por pérdida de genes que inhiben la proliferación celular.

Genes supresores de tumores

REVERSION DE LA TUMORIGENICIDAD

Antes conocidos como anti-oncogenes, los genes supresores de tumores constituyen una familia de genes celulares cuya inactivación durante la tumorigénesis promueve el crecimiento maligno [ver tabla 2]. Su descubrimiento inicial surgió de tres líneas convergentes de investigación: el análisis de las propiedades funcionales de las células normales contra las cancerígenas, estudios epidemiológicos de cáncer en niños y el análisis genético molecular de pérdidas cromosómicas en tumores. Uno de los descubrimientos iniciales fue que la fusión de una célula maligna a una maligna causaba una célula híbrida que perdía sus propiedades malignas [ver figura 2].²⁰ Este dato inesperado indicaba que el estado de malignidad era recesivo y sugería que genes en la célula no maligna podrían restablecer el control del crecimiento normal de una célula maligna que aparentemente había perdido información genética. Estos experimentos fueron seguidos por la demostración de que cromosomas individuales aislados de células normales eran capaces de revertir la tumorigenicidad de las células neoplásicas.²¹ La clonación molecular de genes específicos supresores de tumores hizo posible después demostrar que los plásmidos de ADN recombinante que contenían estos genes eran capaces de suprimir el crecimiento tumoral.

Figura 2
Reversión de la tumorigenicidad por genes supresores de tumores.

Tabla 2 Mutaciones en genes supresores de tumores seleccionados y genes supresores de tumores que pueden participar en el cáncer⁸⁰

<i>Gen</i>	<i>Función del producto proteico</i>	<i>Cánceres con mutación somática</i>	<i>Mutación de línea germinal</i>
RBI	Regulador transcripcional, unión a E2F1	Retinoblastoma, osteosarcoma, CPCP, mama, prostata y vejiga	Retinoblastoma familiar
TIP53	Factor de transcripción	-50% de todos los cánceres (raro en algunos tipos de cáncer, v.gr., próstata, neuroblastoma)	Síndrome de Li-Fraumeni
p16	Inhibidor de cinasa dependiente de ciclina	-20-25% de muchos tipos de cáncer diferentes (v.gr., mama, pulmón, pancreático, vejiga)	Melanoma familiar, carcinoma familiar pancreático
APC	Regula la función beta-catenina, ¿unión a microtúbulos?	Mutaciones de colon y recto, raro o ausente en la mayoría de otros cánceres	Poliposis adenomatosa familiar, síndrome de Gardner, síndrome de Turcot, enfermedad desmoide familiar
MSH2,MLH1	Reparación de errores del ADN	Cáncer de colon y de recto, endometrial, gástrico	Cáncer de colon y de recto hereditario sin poliposis
PMS1, PMS2	Factor de transcripción	Tumor de Wilms	Síndromes WAGR y Denys-Drash
WT-1	P21ras-GTPasa,¿unión a microtúbulos?	Melanoma, neuroblastoma	Neurofibromatosis tipo 1
NF-1	Unión de la yuxtamembrana al citoesqueleto	Schwannomas, meningiomas, ependimomas	Neurofibromatosis tipo 2
NF-2 VHL	¿Regulador de la estabilidad proteica?	Renal (cáncer de células claras), hemangioblastoma	Enfermedad hereditario de mama y ovario
BRCA1	¿Reparación de ADN?, forma complejos con Rad51, regulador de la transcripción	Ovárico (-10%), raro en el de mama	Carcinoma hereditario de mama y ovario
BRCA2	Reparación de ADN, se une a Rad51	Se desconocen	Carcinoma hereditario de mama (en mujer y hombre), pancreático y ¿ovárico?
MEN1	Se desconocen	Adenomas paratiroideos, adenomas hipofisarios, tumores endócrinos del páncreas	Neoplasia endócrina múltiple tipo1
PTCH basal	Receptor transmembrana para el puercoespín, sónico, regulador negativo de proteínas suavizadas	Cáncer de piel de células basales, meduloblastoma	Síndrome de Gorlin, síndrome celular hereditario
PTEN	Fosfata de tirosina	Glioma, mama, próstata, cabeza y cuello, células epidermoides, folicular de tiroides	Enfermedad de Cowden
DPC4	Señal hacia adelante en la vía del TGF-beta	Pancreático, las mutaciones son raras en otros (v.gr.,colon, gástrico)	Se desconoce
E-CAD	Molécula de adhesión transmembrana intercelular	Gástrico de tipo difuso y lobular de mama, las mutaciones son raras en	Se desconoce

		otros (v.gr., endometrial y ovárico)	
alfa-CAT	Une E-cadherina al citoesqueleto	Algunos de próstata y pulmón, ¿otros?	Se desconoce
DCC	¿Receptor transmembrana para la molécula netrin de guía celular?	Mutaciones en algunos carcinomas de colon y recto y otros, gliomas neuroblastomas, tumores de células germinales, LMA	Se desconoce
TGF-betaII R	Receptor transmembrana del TGF-beta	Colon y recto y gástrico, ¿otros?	Se desconoce

LMA-leucemia mieloide aguda, TGF-factor trasformador de crecimiento beta, WAGR-síndrome de tumor de Wilms, aniridia, alteraciones genitourinarias y retraso mental.

EL MODELO DE KNUDSON Y LAS MUTACIONES DE PERDIDA DE FUNCION

La mayoría de los cánceres se originan durante la edad adulta; al parecer el aumento en la incidencia de cáncer al aumentar la edad es un reflejo del acúmulo del daño genético en las células tronco viejas. Los cánceres pediátricos, aunque raros, típicamente se desarrollan en células tronco jóvenes, como las células tronco renales que originan el tumor de Wilms, las células primitivas del neuroectodermo que se transforman en neuroblastoma y los retinoblastos que pueden producir el tumor ocular retinoblastoma. Un dato característico de estos tumores pediátricos es la existencia de familias en las que aproximadamente la mitad de los niños desarrollan tipos específicos de tumores. Dentro de estas familias con predisposición al cáncer los tumores que se originan con frecuencia son bilaterales o multicéntricos desde el principio y se desarrollan antes que lo correspondiente al comparar con los casos aislados en la población general. Al usar la distribución de Poisson para determinar la probabilidad de desarrollar cáncer como una función de la edad en los cánceres familiares comparado con los cánceres pediátricos esporádicos, Alfred Knudson propuso el modelo que forma ahora el fundamento de la genética del cáncer humano [ver figura 3].²²

Figura 3
Modelo de Knudson de las dos lesiones para el inicio de los tumores.

El modelo Knudson predice que los niños con tumores familiares han heredado una alteración genética inicial y requieren solo otra alteración genética adicional para iniciar la tumorigénesis. Por el contrario, los niños con tumores esporádicos necesitan adquirir dos alteraciones genéticas independientes dentro de la misma célula, un evento poco probable que explica porqué los cánceres esporádicos son menos frecuentes, de presentación unilateral y de inicio más tardío. Estudios genéticos subsecuentes en dos de los tumores estudiados por Knudson identificaron estos llamados golpes o alteraciones genéticas como la inactivación secuencial de los dos alelos de un gen supresor de tumores crítico: el *RB1* en el retinoblastoma²³ y el *WT1* en el tumor de Wilms.²⁴ El modelo Knudson explica también la paradoja respecto a que las mutaciones en genes supresores de tumores son de pérdida de función o recesivas [ver tabla 2], a pesar de que el cáncer familiar se presenta con un rasgo autosómico dominante. Aunque la pérdida de un solo alelo de un gen supresor de tumores puede ser funcionalmente silenciosa en presencia de un segundo alelo normal, la frecuencia de mutaciones espontáneas es suficientemente alta para asegurar que por lo menos una célula dentro de la célula blanco tenga posibilidad de perder un segundo alelo e iniciar la transformación maligna [ver figura 3].

Los genes supresores de tumores fueron identificados por la aplicación de herramientas citogenéticas y de genética molecular a estas observaciones funcionales y epidemiológicas. Mientras que la mutación inicial que inactiva un alelo de un gen supresor de tumor es típicamente una mutación puntiforme dentro de un gen en sí, la pérdida de un segundo alelo frecuentemente causa una delección cromosómica o rearreglo mayor.²⁵ La segunda alteración puede identificarse con facilidad por análisis de cariotipo, pero con más frecuencia se requiere análisis molecular para detectar la pérdida de marcadores polimórficos asociados en forma estrecha con el gen blanco. Los marcadores polimórficos (como los fragmentos de restricción de longitud polimórfica) son variables genéticas que pueden usarse para identificar cromosomas heredados de un padre [ver figura 4]. La pérdida de un polimorfismo derivado de cualquiera de los padres (llamada pérdida de la heterocigosidad [PH]) es indicación de que un gen supresor de tumores vecino ha sido inactivado en un cáncer. Estas pérdidas alélicas, que pueden mapearse en todos los cromosomas para un tipo determinado de tumor, han sido más eficaces para aislar genes supresores de tumores individuales, típicamente con

estrategias de clonación posicional.

Figura 4
Pérdida de alelos en los tumores y pérdida de la heterocigosidad (PH).

PROGRESION DEL CICLO CELULAR Y VIA DEL *RB1*

El primer supresor de tumores identificado fue el gen *RB1*, que participa en el tumor ocular pediátrico retinoblastoma.²³ De muchas maneras, el *RB1* sigue siendo el prototipo de esta clase de genes y su conexión íntima con el mecanismo básico de progresión del ciclo celular ilustra la estrecha relación entre la proliferación celular normal y la transformación maligna. Como lo predice el modelo Knudson,²² un alelo de *RB1* es inactivado en la línea germinal de niños con retinoblastoma familiar. Sus tumores demuestran PH, lo que indica pérdida somática del alelo restante. Los niños con retinoblastoma esporádico, que constituyen el 90 por ciento de los casos, tienen ambos alelos *RB1* inactivados dentro de una sola célula somática. Los niños que portan una mutación en un alelo *RB1* también tienen predisposición a osteosarcomas, aunque no tienen mayor susceptibilidad a otros tipos de cáncer en los que se ha demostrado pérdida somática del *RB1* (v.gr., cáncer de pulmón). Esto ilustra una paradoja importante en la genética del cáncer: un gen expresado en todos los tejidos normales controla el inicio del cáncer solo en órganos seleccionados, en otros parece ser solo una más de muchas alteraciones genéticas que contribuyen al estado de neoplasia. Las explicaciones actuales para esta paradoja incluyen diferencias potenciales en el ensamble genético de diferentes tipos celulares, así como diferencias en los mecanismos compensatorios que pueden activarse después de la pérdida de un gen supresor de tumores (v.gr., el desencadenamiento de la muerte celular).

La proteína codificada por *RB1* es una fosfoproteína nuclear que se une a productos de una familia de genes llamada E2F, que a su vez se asocian con proteínas de la familia DP.²⁶ Los complejos E2F-DP tienen un papel crucial al activar la transcripción de los genes requeridos para la síntesis de ADN. La unión a *RB1* suprime este efecto, esencialmente al bloquear a las células en la fase G1 del ciclo celular. Durante la proliferación celular normal, un complejo de cinasa que regula el ciclo celular y que contiene ciclina D y cinasa 4 dependiente de ciclina (DDK4) fosforila a *RB1*, causando su liberación del complejo E2F-DP, lo que permite que la célula entre a la fase de síntesis (S) del ADN del ciclo celular. Aunque la inactivación fisiológica de la *RB1* a través de la hiperfosforilación es transitoria y reversible, la inactivación de *RB1* por mutación, común en muchos tipos diferentes de tumores, permite un estímulo constante para la proliferación celular. En forma semejante, los virus ADN oncogénicos codifican proteínas que inactivan de modo específico e irreversible al producto del gen *RB1*, como la proteína E1A del adenovirus, el antígeno T del SV40 y la proteína E7 del papilomavirus. El *RB1* en sí es un miembro de una familia de genes, con dos genes muy relacionados denominados *p107* y *p130*. Aún no se sabe por qué el *RB1* es un blanco frecuente de mutaciones en los cánceres humanos mientras que estos genes similares no mutan. El mejor conocimiento en las diferencias sutiles de la función de estos otros genes podrá explicar este hecho.

El estudio sobre la regulación normal del *RB1* ha proporcionado también conocimientos importantes sobre otros genes relacionados con el cáncer que participan en la regulación del ciclo celular [ver figura 5]. El *ciclin D*, un gen cuya expresión causa hiperfosforilación e inactivación de *RB1*, suele amplificarse y expresarse en forma exagerada en el cáncer de mama. Por el contrario, *p16/INK4a*, un inhibidor de CDK4 que favorece la forma activa hiperfosforilada de *RB1*, sufre delección en gran variedad de tumores. Las mutaciones de línea germinal de *p16/INK4a* son causa del melanoma familiar.²² Por último, también se han demostrado mutaciones en el gen cinasa *CDK4* que hacen que la proteína codificada sea insensible a la inhibición por *p16/INK4a*, favoreciendo la inactivación de *RB1*, en cánceres humanos y en líneas de melanoma. Un dato característico de las mutaciones en estos diferentes componentes del ciclo celular es que parecen ser mutuamente excluyentes. Un solo tumor tiene una alteración en solo uno de estos genes, lo que es evidencia de que estas mutaciones son funcionalmente equivalentes y que no se confiere ninguna mayor ventaja de crecimiento por el acúmulo de mutaciones adicionales en componentes de la misma vía.²⁸

Figura 5
Gen del retinoblastoma (<i>RB1</i>) en el ciclo celular.

GENES DE ESTABILIDAD GENOMICA: *p53* y *BRCA1*

Aunque el gen supresor de tumores *RB1* es un componente central de la regulación del ciclo celular, *p53* tiene un papel crucial en el mantenimiento de la integridad genómica, de ahí su designación popular como el "guardián del genoma".²⁹ *p53* se expresa normalmente en

niveles bajos en todas las células. Sin embargo, las lesiones genéticas, como la radiación ionizante, inician la estabilización y activación de la proteína p53. La p53 funciona como un factor de transcripción, dirigiendo la expresión de p21, un inhibidor de cinasas dependiente de ciclinas que regula el ciclo celular [ver figura 6].³⁰ La activación de p53 causa cierta detención en la fase G1 del ciclo celular, permitiendo a las células reparar el daño del ADN antes de continuar hacia la fase S y la replicación del ADN. En otras células, la activación de p53 ocasiona (a través de mecanismos no bien establecidos) apoptosis, un programa de suicidio celular en células cuyo ADN tiene daño irreparable. No es sorprendente que las mutaciones de *p53* sean comunes en los cánceres humanos y se demuestren en hasta el 50 por ciento de los casos.³¹ La mayoría de las mutaciones son sustituciones de aminoácidos dentro del dominio de unión al ADN de p53, causando su plegamiento erróneo y unión a proteínas de choque térmico. En consecuencia, la velocidad de recambio de proteína se prolonga en estas moléculas p53 con mutación. Esto explica la paradoja de que los niveles elevados de proteína p53 en muestras tumorales se toman con frecuencia como evidencia de una mutación en el gen *p53*.

Figura 6
Vía de respuesta del p53 al daño del ADN.

Las constelaciones de mutaciones *p53* en los tumores han proporcionado también una correlación importante con el mecanismo supuesto de carcinogénesis. Por ejemplo, se han encontrado mutaciones *p53* específicas en cánceres de hígado en una población en una región de China expuesta a niveles altos del carcinógeno hepático derivado de hongos aflatoxina, y el panel de mutaciones observadas en el cáncer pulmonar correlaciona con los inducidos por los carcinógenos policíclicos en el tabaco. Por el contrario, con frecuencia se detectan mutaciones *p53* en el carcinoma de colon y recto en nucleótidos que son susceptibles a metilación, lo que parece ser un mecanismo común para las mutaciones espontáneas.³²

La delección de *p53* en el ratón tiene efecto mínimo en el desarrollo normal, pero causa mucho mayor formación tumoral.³³ Este cambio es más sutil en el ratón que no tiene un alelo *p53*, los ratones que carecen de ambos alelos sucumben rápido por tumores. La expresión exagerada de algunos mutantes *p53* puede alterar la formación normal de tetrámeros p53, un fenotipo denominado dominante negativo o disfuncional, causando un nivel intermedio de formación de tumores. En los humanos la pérdida de un alelo *p53* de línea germinal es responsable del fenotipo multicáncer conocido como síndrome de Li-Fraumeni.³⁴ Las familias afectadas por este raro rasgo autosómico dominante demostraron predisposición muy penetrante a diferentes tipos de cáncer, incluyendo sarcomas, cáncer de mama, tumores cerebrales y leucemia. El mecanismo por el que la inactivación de la función de p53 produce desarrollo de cáncer parece ser la pérdida de un punto de revisión de la integridad del material genético antes de la replicación del ADN. p53 tiene también un papel crucial en desencadenar el suicidio celular en respuesta a señales de crecimiento inapropiadas, como las inducidas por la pérdida de otros supresores tumorales o por la activación de proto-oncogenes. En algunas neoplasias, como las que se originan en el síndrome de Li-Fraumeni, la pérdida de p53 inicia la tumorigénesis; en otras, como el cáncer de colon y recto, la inactivación de p53 es un evento genético tardío importante en la progresión del fenotipo de malignidad.

Como RB1, p53 es blanco específico de productos de oncogenes virales, incluyendo la proteína E1B del adenovirus, el antígeno T de SV40 y la proteína E6 del papilomavirus. Por lo tanto, los virus ADN tumorales combinan una estrategia dual: inducen proliferación celular al inactivar RB1 y alteran la capacidad de p53 de desencadenar la muerte celular en respuesta a esta señal aberrante de proliferación.³⁵ Se ha encontrado que algunas proteínas celulares controlan la función de p53. Entre estas se encuentran MDM2, una proteína que es inducida por p53 y que aumenta a su vez la degradación de p53, proporcionando un mecanismo crucial de retroalimentación negativa [ver figura 6]. El hecho de que p53 y MDM2 sean parte de una vía celular común es apoyado por alteraciones mutuamente excluyentes en los cánceres humanos: los osteosarcomas son causados por una mutación que inactiva p53 o amplifica el gen *MDM2*, provocando sobreproducción del producto del gen.³⁶ Los ratones que carecen de ambos alelos de *MDM2* mueren en etapa embrionaria temprana, a menos que también les falte p53, y en ese caso se desarrollan de modo normal hasta la edad adulta, lo que es evidencia de que MDM2 es indispensable para prevenir la actividad opuesta de p53 durante el desarrollo normal.³⁷ Otro regulador potencialmente importante de *p53* es el gen *p19-ARF*. Este gen no es habitual porque se sobrepone con el gen *p16/INK4a* pero es codificado por un marco de lectura de codón diferente.³⁸ p19/ARF interactúa con MDM2 para regular el recambio de p53, su papel en el cáncer humano es sugerido por la frecuencia con la que estos tumores contienen delecciones genómicas que inactivan tanto p16/INK4a y p19-ARF. Por último, dos miembros de la familia genética de *p53* (uno llamado *p73* y el otro *p63* o *p51*) tienen algunas de las mismas funciones de *p53* in vitro, y su posible papel en el cáncer humano es motivo de investigación.^{39,40}

Aunque p53 ha sido el gen supresor de tumores más estudiado de los implicados en la estabilidad genómica, otros genes asociados con enfermedades parecen funcionar en forma semejante o paralela. El gen de la ataxia-telangiectasia *ATM*, responsable de un rasgo autosómico recesivo caracterizado por degeneración cerebelosa, disfunción inmunológica y predisposición al cáncer, funciona hacia arriba de p53 y es necesario para su activación después de la radiación ionizante.^{41,42} Otros dos genes que pueden funcionar en la estabilidad genómica son el *BRCA1* y el *BRCA2*.^{43,44} Los productos de estos genes, responsables de la predisposición al cáncer de mama y ovario, parecen interactuar con

otras proteínas activas en la recombinación y reparación cromosómica.⁴⁵ Aunque las propiedades funcionales precisas de los productos de los genes *BRCA1* y *BRCA2* se desconocen todavía, las mutaciones en estos genes pueden desencadenar transformación maligna al evitar que las células reparen el daño al ADN.

SUPRESORES DE TUMORES QUE PARTICIPAN EN LA SEÑALIZACION Y DIFERENCIACION

La identificación de genes supresores de tumores implicados en los síndromes con predisposición a cáncer ha llevado al descubrimiento de componentes clave en las vías de diferenciación celular. El gen *WT1* codifica un regulador de la transcripción que se expresa en forma específica en los podocitos del glomérulo en desarrollo. Las mutaciones en el *WT1* causan el tumor de Wilms, un cáncer renal embrionario y las mutaciones de línea germinal provocan defectos del desarrollo genitourinario. Los genes que normalmente son controlados por *WT1* parecen participar en la proliferación y diferenciación.⁴⁶ El gen von Hippel-Lindau (*VHL*) con frecuencia está mutado en cánceres de células renales en adultos y en la línea germinal de pacientes con un síndrome que incluye tumores vasculares tanto benignos como malignos. La proteína *VHL* parece funcionar en la regulación de la estabilidad de los ARN mensajeros específicos (ARNm), incluyendo el factor de crecimiento vascular epidérmico.⁴⁷ El gen *APC* es un blanco clave en el cáncer de colon y recto: las mutaciones de línea germinal provocan poliposis colónica familiar, un síndrome caracterizado por el desarrollo de numerosos pólipos colónicos con un riesgo muy alto de transformación maligna. Las mutaciones somáticas constituyen el paso inicial en el desarrollo del cáncer de colon y recto.⁴⁸ El producto *APC* normalmente se une e inactiva la beta-catenina, un cofactor importante en la señalización por la familia del gen *WNT*, que participa en vías de desarrollo claves. La inactivación del *APC* altera la función de *WNT*, causando señales de desarrollo anormal en el epitelio del colon. Los genes *SMAD*, activos en la señalización por el factor transformador de crecimiento-beta (FTC-beta) sufren mutación en los tumores pancreáticos.⁴⁹ *PTCH*, un receptor para otro factor de crecimiento denominado puercoespín, sufre mutación en el síndrome de nevos de células basales, lo que causa predisposición a sufrir cáncer de piel.⁵⁰ Otros genes supresores de tumores asociados con las vías de señalización celular son el gen *NF1*, que es responsable de la neurofibromatosis (enfermedad de von Recklinhausen) y cuyo producto genético normalmente inhibe al proto-oncogén *ras*,⁵¹ el gen *NF2*, que con frecuencia sufre mutación en los mesoteliomas y schwannomas y que codifica una proteína estructural que puede participar en la adhesión y proliferación celular,⁵² y el gen *PTEN*, que está implicado en un gran número de cánceres diferentes y en el síndrome con predisposición a cáncer de mama conocido como enfermedad de Cowden y que codifica una fosfatasa que se piensa cataliza la eliminación de una molécula de fosfato clave de proteínas blanco específicas.⁵³ En resumen, los genes cuya alteración causan cáncer humano constituyen enlaces cruciales en las vías de diferenciación y proliferación celular.

Inestabilidad de microsatélites y reparación de errores en el ADN

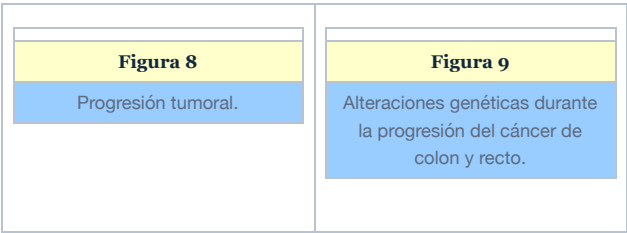
El uso de tiras cortas y repetitivas de nucleósidos (microsatélites), que son muy variables de persona a persona, para rastrear diferentes alelos dentro de muestras de tumor ha permitido un gran descubrimiento: en algunos casos el tamaño de los microsatélites varía entre los tumores y las células normales del mismo pacientes. Esta observación sugiere que los tumores tienen genes inactivados que se requieren para corregir errores en la replicación de estas tiras cortas y repetitivas de ADN.⁵⁴ La inactivación de los genes de reparación del ADN, que se conservan desde las bacterias a los humanos, provoca acúmulo de errores durante la replicación del ADN que pueden detectarse con marcadores de microsatélites colocados en forma aleatoria. Sin embargo, cuando ocurren errores en la replicación dentro de genes importantes el daño es grave y puede desencadenarse la proliferación maligna. Los miembros de la familia de genes de reparación de errores que son blanco más común de mutaciones en los cánceres humanos se denominan *MSH2* y *MLH1*. Las mutaciones en estos genes causan pérdida de la función; sin embargo, los genes de reparación de errores difieren de los supresores de tumores clásicos porque su inactivación inicia el cáncer en forma indirecta (i.e., al aumentar la frecuencia de mutaciones de otros genes). La reintroducción de una copia de un gen de reparación normal después de que han surgido mutaciones secundarias parece demasiado tardía como para revertir el fenotipo maligno. Se han identificado los blancos potenciales de los genes de reparación de errores. Entre los más importantes están el receptor del FTC-beta, que contiene una secuencia corta y repetitiva dentro de su secuencia codificadora.⁵⁵ Los tumores de colon y recto, en los que la mutación de un gen de reparación de errores causa inestabilidad de microsatélites, pueden tener mutaciones dentro de esta secuencia específica del gen del receptor del FTC-beta, alterando así una vía importante para la regulación de la proliferación celular en el epitelio del colon. Las mutaciones de línea germinal en los genes de reparación se asocian con un fenómeno de cáncer múltiple denominado síndrome de Lynch o cáncer de colon y recto hereditario no asociado a poliposis, que incluye predisposición a cáncer de colon, ovario y endometrio.⁵⁶ Además, alrededor de 10% de los cánceres esporádicos de colon y recto tienen inestabilidad de microsatélites (denominada RER⁺), lo que sugiere que la alteración en la reparación de errores contribuye también al cáncer de colon y recto en ausencia de predisposición familiar [ver figura 7].⁵⁷

Figura 7
Inestabilidad de microsatélites y
reparación del daño al ADN.

Progresión tumoral

ACUMULO DE LESIONES GENÉTICAS

Puede requerirse una lesión genética en un solo gen para iniciar la transformación maligna. Sin embargo, la progresión del fenotipo maligno requiere de la adquisición de mutaciones adicionales que confieren una ventaja adicional de crecimiento y que, por lo tanto, son seleccionadas durante la expansión de la clona maligna [ver figura 8]. Un gen determinado puede ser determinante para la transformación en un solo tipo celular, pero tener un papel secundario en otro. El modelo más intensamente estudiado de progresión tumoral es el cáncer de colon y recto, para el que Kinzler y Vogelstein correlacionaron la progresión histológica de pólipo a carcinoma con el acúmulo de eventos genéticos.⁵⁸ La mutación inactiva del gen *APC* se asocia con el desarrollo de hiperplasia epitelial, las mutaciones activadoras en el *H-ras* y los cambios en la metilación del ADN correlacionan con la progresión a pólipos adenomatosos, cambios en uno o más genes que residen en el cromosoma 18q indican la transición a adenomas de grado alto de malignidad y, por último, la inactivación de *p53* acompaña la evolución a carcinoma maligno [ver figura 9]. Las lesiones preneoplásicas que causan el cáncer de colon y recto se definen con facilidad porque ocurren en la mucosa del colon y son accesibles a biopsia colonoscópica. Otros modelos de progresión tumoral son motivo de estudio, incluyendo los cánceres de esófago, cabeza y cuello, y vejiga.



MUERTE CELULAR E INMORTALIDAD

El estímulo de proliferación celular inicial que ocurre en un evento de transformación suele acompañarse por un aumento en la muerte celular o apoptosis, un mecanismo compensatorio que evita el crecimiento rápido de un cáncer. La inactivación del gen supresor de tumores *p53* es la lesión genética más común que evita la respuesta de muerte celular, permitiendo que las células neoplásicas aumenten en número con rapidez. Otro gen que participa en la regulación de la apoptosis es *bcl-2*, que codifica una proteína mitocondrial que evita el inicio de la cascada de proteasas requerida para el suicidio celular.⁵⁹ El papel de *bcl-2* en el cáncer humano se ilustra mejor en el linfoma folicular de células B, un tumor indolente en el que una traslocación cromosómica hace que el gen *bcl-2* quede bajo el control del gen promotor de inmunoglobulinas.⁶⁰ La mayor expresión de *bcl-2* en estas células linfoides impide su muerte celular programada, causando la mayor masa celular que caracteriza a este linfoma de crecimiento lento. Los modelos murinos en los que existe este rearrreglo cromosómico tienen también un aumento marcado en el número de linfocitos, análogo al linfoma humano. *bcl-2* es parte de una gran familia de genes, algunos miembros tienen efectos proapoptóticos y otros antagonizan la muerte celular programada.⁵⁹ Un miembro proapoptótico de la familia *bcl-2*, *BAX*, contiene una secuencia repetitiva de nucleósidos que es blanco de mutaciones en tumores con inestabilidad de microsatélites.^{60,61} Por lo tanto, la expresión exagerada de los miembros de la familia *bcl-2* antiapoptóticos o la inactivación de los genes proapoptóticos puede contribuir al fenotipo maligno.

Aunque la proliferación y la apoptosis constituyen respuestas celulares inmediatas y opuestas a las mutaciones de los proto-oncogenes y supresores de tumores, la inmortalidad celular se refiere a la vida celular ilimitada requerida para la formación de un tumor. Las células somáticas están programadas para sufrir solo un número limitado de divisiones celulares, después de lo cual entran en un estado latente. Esto es más aparente in vitro, en donde las células primarias cultivadas llegan al final de su vida programada, crecen y cesan de dividirse en forma permanente.⁶² Los mecanismos moleculares que causan este estado de latencia no se conocen bien, pero se ha sugerido que en modelos murinos los genes supresores de tumores *p16-INK4a*, *p53* y *p19-ARF* pueden tener alguna función. Las células primarias que son estimuladas a proliferar por transformación oncogénica no tienen esta etapa latente y entran en crisis, o muerte celular masiva, al llegar al final de su vida. El pequeño número de células que sobrevive a la crisis es capaz de dividirse en forma infinita, constituyendo líneas celulares prácticamente inmortales. Estos estudios in vitro han proporcionado un modelo para estudiar el reloj biológico de las células somáticas normales, uno de los vigilantes más importantes contra la transformación maligna y que debe ser brincado por todas las células cancerosas destinadas a crecer más allá de su vida programada.

El reloj biológico celular se relaciona con los telómeros, los extremos de los cromosomas que se requieren para mantener la integridad cromosómica y que están compuestos de nucleótidos que se repiten.⁶³ Debido a que la ADN polimerasa no copia los extremos finales de los cromosomas, un problema causado por el requerimiento de cebadores para iniciar la replicación de ADN, los telómeros se acortan con cada división celular. El periodo de latencia celular correlaciona bien con el acortamiento de los telómeros a menos del tamaño requerido para

mantener la integridad de los cromosomas. En contraste con las células somáticas que tienen un periodo de vida finito, las células germinales y las células tronco hematopoyéticas conservan la longitud de sus telómeros con una enzima denominada telomerasa. La telomerasa es una ribonucleoproteína con actividad de transcriptasa inversa que usa el template de ARN para agregar las repeticiones apropiadas de nucleótidos a los extremos de los telómeros, evitando así el acortamiento progresivo que acompaña a la división celular [ver figura 10].^{64,65} Los tumores humanos han adaptado el mecanismo fisiológico de evitar el periodo latente, y la mayoría de las células tumorales expresan niveles altos de telomerasa. Por analogía, las células cultivadas que surgen de la crisis y se han vuelto inmortales también expresan telomerasa, y esto se ha demostrado en modelos in vitro de transformación maligna. El aislamiento reciente de la subunidad catalítica de la telomerasa, denominada hTERT, ha permitido el análisis de su patrón de expresión a nivel unicelular, demostrando que comúnmente es inducida en las fases iniciales de la transformación maligna.⁶⁶ El hecho de que hTERT codifica una transcriptasa inversa única ha estimulado el interés por diseñar agentes inhibitorios específicos.

Figura 10
Latencia celular y activación de la telomerasa.

METASTASIS Y ANGIOGENESIS

El acúmulo de mutaciones que causan proliferación celular y la adquisición de un periodo de vida infinito proporcionan los componentes esenciales de la transformación maligna, pero es la invasión tisular y la formación de metástasis lo que constituye las propiedades más visibles y agresivas del cáncer. Las células neoplásicas invaden los tejidos normales vecinos, penetrando la membrana basal epitelial y las células endoteliales y viajando a través de la circulación o el drenaje linfático hacia órganos distantes, en donde salen de los vasos y se establecen en sitios independientes para crecer. Por desgracia, los eventos genéticos responsables de estas complejas características del cáncer humano no se han definido y los modelos animales actuales han dado pocos datos hasta el momento. Se sabe que las células cancerígenas secretan enzimas, como la metaloproteínasa-2 de la matriz (MMP-2), que son capaces de digerir la membrana basal, facilitando la invasión tisular y la siembra en la circulación.⁶⁷ La expresión de proteínas específicas de unión a la membrana, como la integrina $\alpha_5\beta_1$, parece anclar la MMP2 a la superficie de las células tumorales. En la actualidad se investiga en estudios clínicos la administración sistémica de inhibidores de la metaloproteínasa junto con fármacos quimioterápicos. También las moléculas de adhesión celular han sido implicadas en las metástasis, explicando en parte la predilección aparente de ciertos tumores por sitios de metástasis específicos. Entre las moléculas mejor caracterizadas está la proteína de superficie celular CD44; la ruptura alternativa del pre-ARNm produce variantes de transcritos de CD44, lo que produce diferentes isoformas de proteína. Existen variantes específicas de CD44 en niveles altos en las células tumorales metastásicas, que pueden tener un papel para facilitar la invasión.⁶⁸ La menor expresión de E-cadherina y $\alpha_5\beta_1$ integrina en las células tumorales ha correlacionado también con mayor migración de las células y tumorigenicidad. Es posible que comparaciones adicionales entre tumores primarios y metastásicos revelen cambios genéticos que pudieran causar la progresión del fenotipo maligno.

Una propiedad crítica requerida para el crecimiento de los cánceres más allá de un tamaño mínimo es la formación de vasos sanguíneos.⁶⁹ Los tumores varían en su grado de vascularización, e incluso dentro de un tumor determinado, ciertas áreas se vuelven hipóxicas y francamente necróticas al crecer en desproporción al aporte sanguíneo. Los péptidos angiogénicos secretados por los tumores son semejantes a los liberados durante la cicatrización fisiológica de las heridas, incluyendo el factor de crecimiento epidérmico vascular y el factor de crecimiento derivado de plaquetas. Sin embargo, en los modelos murinos ciertos tumores primarios pueden liberar también sustancias que se piensa evitan que sus metástasis a distancia recluten vasos sanguíneos, un fenómeno que podría explicarse como la prevención esencial de la competencia por nutrientes. Este descubrimiento llevó a Folkman y colaboradores a aislar dos péptidos angiogénicos denominados angiostatin y endostatin.^{70,71} Ambas sustancias son poco comunes porque parecen ser productos de degradación de otras proteínas, el plasminógeno y la colágena tipo XVIII. Su efecto en los modelos murinos es importante, causando necrosis de los tumores establecidos [ver figura 11]. Los tumores no desarrollan resistencia a estos agentes incluso después de su administración combinada y repetida, lo que sugiere que sus efectos son duraderos y persisten después de suspender el tratamiento.⁷² Los estudios en humanos de angiostatin y endostatina requieren de la síntesis de cantidades suficientes de estos novedosos agentes antiangiogénicos. La identificación de péptidos cortos que reconocen marcadores específicos dentro de las células endoteliales tumorales ha sugerido otro enfoque terapéutico novedoso que consiste en diseñar agentes quimioterápicos dirigidos contra el aporte vascular del tumor.⁷³

Figura 11
Angiogénesis tumoral y sus inhibidores.

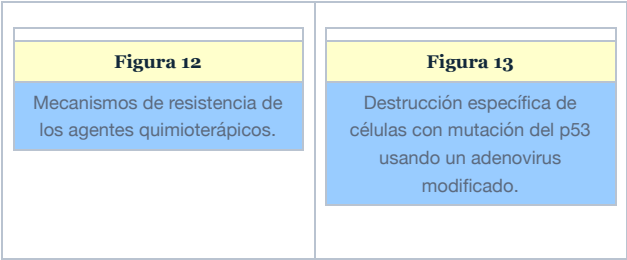
La resección quirúrgica constituye la principal modalidad terapéutica para los tumores sólidos. La quimio y radioterapia son eficaces en el tratamiento de los tumores que se sabe tienen diseminación metastásica, como tratamiento adyuvante, en donde se sospecha depósito microscópico de tumor residual por el estado clínico del tumor y, en ocasiones, antes de la cirugía, cuando se requiere tratamiento sistémico para facilitar la resección de un tumor grande. Muchos agentes quimioterápicos derivan de compuestos que existen en la naturaleza, incluyendo agentes alquilantes que establecen enlaces químicos con el ADN, análogos de nucleótidos que inhiben las enzimas requeridas para la síntesis de ADN e inhibidores del haz mitótico. Los agentes terapéuticos que inducen daño directo al ADN típicamente se administran por infusión a corto plazo, mientras que los análogos de nucleótidos que se piensa son eficaces solo durante la fase S se administran por infusión continua para maximizar la exposición potencial de las células tumorales en reproducción. En general, los tumores con alta tasa de mitosis parecen tener mejor respuesta a la quimioterapia que los que tienen una fracción menor de células en proliferación. Los agentes quimioterápicos con frecuencia se administran en combinación, eligiéndose los fármacos con base en sus propiedades farmacológicas, el espectro de sensibilidad al fármaco mostrado por los diferentes tipos tumorales y la necesidad de evitar toxicidad similar para órganos como la médula ósea, el epitelio intestinal, el riñón y el sistema nervioso. Los intentos por probar los perfiles de sensibilidad a los fármacos de los tumores han sido limitados por el hecho de que solo puede cultivarse una pequeña fracción de las células de un tumor y es posible que éstas no representen en forma adecuada la heterogeneidad del tumor primario. La radioterapia consiste en administrar radiación ionizante, que causa rupturas en la doble cadena del ADN, a sitios anatómicos específicos infiltrados por el cáncer. La exposición de los tejidos normales se minimiza usando haces convergentes múltiples de radiación, junto con bloques protectores. En algunos cánceres, como el cáncer de recto localizado y el de ano, el uso combinado de quimio y radioterapia ha sido especialmente eficaz.

La resistencia del cáncer a los efectos de la quimioterapia puede ser intrínseca, como se observa con frecuencia en el melanoma, el cáncer hepatocelular y el carcinoma de células renales, que típicamente son refractarios a muchos agentes. En estos casos la resistencia a los fármacos puede reflejar las propiedades del tejido del que se originó el cáncer, como la necesidad de las células tubulares renales normales de protegerse de las toxinas que ocurren habitualmente y a las que se ven expuestas. En otros casos los cánceres que al inicio eran muy sensibles a la quimioterapia se vuelven resistentes, sea durante un curso de tratamiento o, con más frecuencia, en el momento de una recurrencia. Esta forma adquirida de resistencia a fármacos parece ser causada por mutaciones que confieren una ventaja selectiva al subgrupo de células tumorales, en forma análoga a otros eventos genéticos que contribuyen a la progresión tumoral. Usando modelos *in vitro* se han definido diversos mecanismos moleculares que confieren resistencia a agentes quimioterápicos específicos. Un ejemplo bien estudiado es el del metotrexate, que inhibe en forma específica la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR) requerida para la síntesis de ADN. Los tumores pueden volverse resistentes al adquirir defectos en el transporte intracelular del metotrexate, por mutaciones en el gen *DHFR*, causando una enzima que no se une al metotrexate, o por amplificación del gen *DHFR* en sí, aumentando la cantidad de proteína elaborada, lo que supera la concentración intracelular del fármaco.⁷⁴

Aunque los mecanismos de resistencia a fármacos específicos pueden contribuir a algunos casos de resistencia a la quimioterapia, la mayoría de las neoplasias parecen adquirir resistencia a una gama amplia de agentes, incluyendo algunos a los que no han tenido exposición previa. Este fenotipo de resistencia a múltiples fármacos puede reproducirse en cultivos celulares y llevó al descubrimiento de la familia de genes de resistencia a múltiples fármacos (*mdr*). Estos genes codifican bombas dependientes de adenosín trifosfato (ATP) que atraviesan la membrana celular y parecen participar en el transporte de compuestos orgánicos grandes.⁷⁵ Otras miembros de esta familia de genes son el gen de la fibrosis quística y un gen procarionte que puede contribuir a la resistencia a la quinina en el paludismo. El gen más estudiado implicado en la resistencia a la quimioterapia del cáncer es *mdr-1*, cuyo producto es capaz de exportar un amplio rango de compuestos orgánicos, incluyendo antraciclinas y alcaloides de la vinca. Los mecanismos moleculares que explican la especificidad al fármaco por los transportadores relacionados al *mdr-1* se desconocen. Además, otros medicamentos, como ciclosporina y verapamil, son capaces de bloquear en forma no competitiva la extracción de los agentes quimioterapéuticos por el *mdr-1* y se están incluyendo en esquemas para probar en estudios clínicos. La intensa relación entre la expresión exagerada de *mdr-1* y la resistencia a la quimioterapia que es evidente *in vitro* no ha sido confirmada en la clínica, y la contribución de este gen a la mayoría de los casos de resistencia clínica a fármacos se desconoce aún. Sin embargo, en algunos cánceres, como el mieloma múltiple, la exposición repetida a antraciclinas y alcaloides de la vinca parece relacionarse con la mayor expresión de *mdr-1* y resistencia a la quimioterapia,⁷⁶ y la expresión *mdr-1* parece ser un marcador de mal pronóstico en la leucemia mielógena aguda.⁷⁷

El mayor conocimiento sobre la resistencia a agentes quimioterápicos proviene de la mejor comprensión del mecanismo de acción de estos agentes. El daño al ADN causado por los agentes quimioterápicos y la radiación ionizante ocasiona la activación de *p53*, causando muerte celular programada o apoptosis [ver figura 12]. El conocimiento de que la exposición a agentes quimioterápicos inicia un programa de suicidio celular activo, más que solo la muerte por daño masivo al ADN, aumenta la posibilidad de que estas vías apoptóticas estén alteradas en las células neoplásicas con resistencia a fármacos. En los modelos murinos las células estimuladas para proliferar por expresión de oncogenes sufren apoptosis después del tratamiento con quimioterápicos o radiación.^{77,78} Sin embargo, la inactivación de *p53* en estas células se asocia con resistencia a estos agentes terapéuticos. La pérdida de *p53* es una característica común de los cánceres humanos y diversos estudios han

sugerido una correlación entre la inactivación de p53 y la resistencia a los agentes quimioterápicos, así como una evolución clínica más agresiva.³² En la actualidad se estudia la posibilidad de usar lesiones genéticas en los tumores para aumentar, en lugar de disminuir, la destrucción selectiva de células neoplásicas humanas. Un enfoque promisorio ha sido el desarrollo de un adenovirus modificado, capaz de replicarse e inducir lisis sólo en las células cuyos genes *p53* hayan sido inactivados, destruyendo en forma específica las células neoplásicas [ver figura 13].⁷⁹



Implicaciones clínicas del análisis genético

El análisis genético molecular del cáncer humano ha puesto al descubierto los mecanismos que explican la transformación maligna y la progresión desde lesiones premalignas tempranas hasta carcinomas invasores. La velocidad de los descubrimientos probablemente se acelerarán debido a las novedosas técnicas que facilitan la identificación de diferencias genéticas entre las células normales y las neoplásicas. El reto consistirá en aplicar esta información molecular al manejo clínico del cáncer humano.⁸⁰ Aunque este campo aún inicia, diversos enfoques son motivo de investigación activa. El diagnóstico temprano del cáncer actualmente se basa en vigilancia radiográfica, como en el caso de la mamografía y radiografía de tórax, la prueba de marcadores, como el antígeno prostático específico y el CA125 y procedimientos invasivos como cistoscopia y colonoscopia. Los marcadores moleculares en células que son desprendidas en el esputo, orina o heces podrán eventualmente convertirse en métodos de escrutinio exactos y eficaces.⁸¹⁻⁸³ El uso apropiado de análisis de mutación de línea germinal permitirá también identificar a las personas con mayor riesgo de cáncer específicos que puedan beneficiarse con una vigilancia más agresiva.⁸⁴ Las lesiones genéticas en las células malignas se han empleado también para facilitar el diagnóstico en casos en los que el análisis histológico no es definitivo y para detectar enfermedad residual mínima que no es apreciable por métodos estándar.^{85,86} El análisis de tumores en busca de lesiones genéticas que implican pronóstico se ha vuelto una conducta habitual en muchas leucemias.¹²⁻¹⁴ Los marcadores moleculares asociados con la respuesta a la quimioterapia, lo mismo que con probabilidad de diseminación metastásica, podrán guiar eventualmente el tratamiento de los tumores sólidos. Por último, la comprensión de las vías moleculares aberrantes que causan proliferación celular, reclutamiento de vasos y diseminación metastásica en los diferentes tipos de cáncer eventualmente permitirán el desarrollo de esquemas de tratamiento más específicos y eficaces.

Reconocimientos

Figuras 1 a 7 y 9 a 12 Seward Hung.

Figura 8 Janet Betries.

Tablas 1 y 2 De "The Promise of Cancer Genetics," por D. Haber y E. Fearon, en Lancet 351 (suppl II):1, 1998. Usado con autorización.

Bibliografía

1. Stehelin D, Varmus HE, Bishop JM, et al: DNA related to transforming gene(s) of avian sarcoma viruses is present in normal avian DNA. Nature 260:170, 1976 [PMID 176594]
2. Lowy DR, Willumsen BM: Function and regulation of *ras*. Annu Rev Biochem 62:851, 1993 [PMID 8352603]

3. Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, et al: The relationship between specific net proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2: International RET Mutation Consortium analysis. JAMA 276:1575, 1996 [PMID 8918855]
4. Shimke RT: Gene amplification, drug resistance, and cancer. Cancer Res 44:1735, 1984
5. Brodeur GM, Seeger RC, Schwab M, et al: Amplification of N-myc in untreated human neuroblastomas correlates with advanced disease stage. Science 224:1121, 1984 [PMID 6719137]
6. Rabbitts TH: Chromosomal translocations in human cancer. Nature 372:143, 1994
7. Dalla-Favera R, Bregni M, Erikson J, et al: Human c-myc onc gene is located on the region of chromosome 8 that is translocated in Burkitt lymphoma cells. Proc Natl Acad Sci USA 79:7824, 1982 [PMID 6961453]
8. Taub R, Kirsch I, Morton C, et al: Translocation of the c-myc gene into the immunoglobulin heavy chain locus in human Burkitt lymphoma and murine plasmacytoma cell. Proc Natl Acad Sci USA 79:7837, 1982 [PMID 6818551]
9. Shtivelman E, Lifshitz B, Gale RP, et al: Fused transcript of *abl* and *bcr* genes in chronic myelogenous leukaemia. Nature 315:550, 1985 [PMID 2989692]
10. Rowley JD: Biological implications of consistent chromosome rearrangements in leukemia and lymphoma. Cancer Res 44:3159, 1984
11. Daley GQ, Van-Etten RA, Baltimore D: Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the P210bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome. Science 247:824, 1990 [PMID 2406902]
12. Look AT: Oncogenic transcription factors in the human acute leukemias. Science 278:1059, 1997
13. Warrell RP Jr, Frankel SR, Miller WH Jr, et al: Differentiation therapy of acute promyelocytic leukemia with tretinoin (all-*trans*-retinoic acid). N Engl J Med 324:1385, 1991 [PMID 1850498]
14. Golub TR, Barker GF, Bohlander SK, et al: Fusion of the TEL gene on 12p13 to the AML1 gene on 21q22 in acute lymphoblastic leukemia. Proc Natl Acad Sci USA 92:4917, 1995 [PMID 7761424]
15. Delattre O, Zucman J, Melot T, et al: The Ewing family of tumors: a subgroup of small-round-cell tumors defined by specific chimeric transcripts. N Engl J Med 331:294, 1994 [PMID 8022439]
16. Adams JM, Cory S: Transgenic models of tumor development. Science 254:1161, 1991 [PMID 1957168]
17. Sinn E, Muller W, Pattengale PK, et al: Coexpression of MMTV/v-Ha-ras and MMTV/c-myc genes in transgenic mice: synergistic action of oncogenes in vivo. Cell 49:465, 1987 [PMID 3032456]
18. Land H, Parada LF, Weinberg RA: Tumorigenic conversion of primary embryo fibroblasts requires at least two cooperating oncogenes. Nature 304:596, 1983 [PMID 6308472]

19. Whyte P, Buchkovich KJ, Horowitz JM, et al: Association between an oncogene and an antioncogene: the adenovirus E1A proteins bind to the retinoblastoma gene product. *Nature* 234:124, 1988
20. Harris H, Klein G: Malignancy of somatic cell hybrids. *Nature* 224:1314, 1969
21. Saxon PJ, Srivastan ES, Stanbridge EJ: Introduction of human chromosome 11 via microcell transfer controls tumorigenic expression of HeLa cells. *EMBO J* 5:3461, 1986 [PMID 2881780]
22. Knudson AG Jr: Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 68:820, 1971
23. Friend SH, Bernards R, Rogelij S, et al: A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. *Nature* 323:643, 1986 [PMID 2877398]
24. Call KM, Glaser T, Ito CY, et al: Isolation and characterization of a zinc finger polypeptide gene at the human chromosome 11 Wilms' tumor locus. *Cell* 60:509, 1990 [PMID 2154335]
25. Cavenee WK, Dryja TP, Phillips RA, et al: Expression of recessive alleles by chromosomal mechanisms in retinoblastoma. *Nature* 305:779, 1983 [PMID 6633649]
26. Weinberg RA: The Rb protein and cell cycle control. *Cell* 81:323, 1995
27. Hussussian CJ, Struewing JP, Goldstein AM, et al: Germline p16 mutations in familial melanoma. *Nat Genet* 8:15, 1994 [PMID 7987387]
28. Sherr CJ: Cancer cell cycles. *Science* 274:1672, 1996
29. Lane DP: p53, guardian of the genome. *Nature* 358:15, 1992
30. El-Deiry WS, Tokino T, Velculescu VE, et al: WAF1, a potential mediator of p53 tumor suppression. *Cell* 75:817, 1993 [PMID 8242752]
31. Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, et al: p53 mutations in human cancers. *Science* 253:49, 1991 [PMID 1905840]
32. Harris CC, Hollstein M: Clinical implications of the p53 tumor suppressor gene. *N Engl J Med* 329:1318, 1993 [PMID 8413413]
33. Donehower LA, Harvey M, Slagle BL, et al: Mice deficient of p53 are developmentally normal but susceptible to spontaneous tumors. *Nature* 356:215, 1992 [PMID 1552940]
34. Malkin D, Li FP, Strong LC, et al: Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science* 250:1233, 1990 [PMID 1978757]

35. Debbas M, White E: Wild-type p53 mediates apoptosis by E1A, which is inhibited by E1B. *Genes Dev* 7:546, 1993 [PMID 8384580]
36. Oliner JD, Kinzler KW, Meltzer PS, et al: Amplifications of a gene encoding a p53-associated protein in human sarcoma. *Nature* 358:80, 1992 [PMID 1614537]
37. Montes ede Oca Luna R, Wagner DS, Lozano G: Rescue of early embryonic lethality in *mdm2*-deficient mice by deletion of p53. *Nature* 378:203, 1995
38. Quelle DE, Zindy F, Ashmun RA, et al: Alternative reading frames of the *INK4a* tumor suppressor gene encode two unrelated proteins capable of inducing cell cycle arrest. *Cell* 83:993, 1995 [PMID 8521522]
39. Kaghad M, Bonnet H, Yang A, et al: Monoallelically expressed gene related to p53 at 1p36, a region frequently deleted in neuroblastoma and other human cancers. *Cell* 90:809, 1997 [PMID 9288759]
40. Osada M, Ohba M, Kawahara C, et al: Cloning and functional analysis of human p51, which structurally and functionally resembles p53. *Nat Med* 4:839, 1998 [PMID 9662378]
41. Kastan MB, Zhan Q, el-Deiry WS, et al: A mammalian cell cycle checkpoint pathway utilizing p53 and GADD45 is defective in ataxia-telangiectasia. *Cell* 71:587, 1992 [PMID 1423616]
42. Savitsky K, Bar-Shira A, Gilad S, et al: A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. *Science* 268:1749, 1996
43. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al: A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene *BRCA1*. *Science* 266:66, 1994 [PMID 7545954]
44. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, et al: Identification of breast cancer susceptibility gene *BRCA2*. *Nature* 378:789, 1995 [PMID 8524414]
45. Scully R, Chen J, Plug A, et al: Association of *BRCA1* with Rad51 in mitotic and meiotic cells. *Cell* 88:265, 1997 [PMID 9008167]
46. Haber DA, Vogelstein B, Kinzler K: Wilms tumor. *The Genetic Basis of Human Cancer*. McGraw Hill Co, New York, 1998, pp 409-422
47. Gnarr JR, Duan DR, Weng Y, et al: Molecular cloning of the von Hippel-Lindau tumor suppressor gene and its role in renal carcinoma. *Biochim Biophys Acta* 1242:201, 1996 [PMID 8603073]
48. Polakis P: The adenomatous polyposis coli (APC) tumor suppressor. *Biochim Biophys Acta* 1332:F127, 1997
49. Hahn SA, Schutte M, Hoque AT, et al: *DPC4*, a candidate tumor suppressor gene at human chromosome 18q21.1. *Science* 271:350, 1996
50. Hahn H, Wicking C, Zaphiropoulos PG, et al: Mutations of the human homolog of *Drosophila* patched in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Cell* 85:841, 1996 [PMID 8681379]
51. McCormick F: Ras signaling and NF1. *Curr Opin Genet Dev* 5:51, 1995

52. Gusella JF, Ramesh V, MacCollin M, et al: Neurofibromatosis 2: loss of merlin's protective spell. *Curr Opin Genet Dev* 6:87, 1996 [PMID 8791482]
53. Parsons R: Phosphatases and tumorigenesis. *Curr Opin Oncol* 10:88, 1998
54. Kolodner RD: Mismatch repair: mechanisms and relationship to cancer susceptibility. *Trends Biochem Sci* 20:397, 1995
55. Markowitz S, Wang J, Myeroff L, et al: Inactivation of the type II TGF-beta receptor in colon cancer cells with microsatellite instability. *Science* 268:1336, 1995 [PMID 7761852]
56. Lynch HT, Smyrk T, Lynch JF: Molecular genetics and clinical pathology features of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma (Lynch syndrome): historical journey from pedigree anecdote to molecular genetic confirmation. *Oncology* 55:103, 1998
57. Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P, et al: Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. *N Engl J Med* 338:1481, 1998 [PMID 9593786]
58. Kinzler KW, Vogelstein B: Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell* 87:159, 1996 [PMID 8861899]
59. Korsmeyer SJ: Regulators of cell death. *Trends Genet* 11:101, 1995
60. Cleary ML, Smith SD, Sklar J: Cloning and structural analysis of cDNAs for bcl-2 and a hybrid bcl-2/immunoglobulin transcript resulting from the t(14;18) translocation. *Cell* 47:19, 1986 [PMID 2875799]
61. Rampino N, Yamamoto H, Ionov Y, et al: Somatic frameshift mutations in the *BAX* gene in colon cancers of the microsatellite mutator phenotype. *Science* 275:967, 1997 [PMID 9020077]
62. Hayflick L, Moorhead PS: The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res* 25:586, 1961
63. Greider CW: Telomeres and senescence: the history, the experiment, the future. *Curr Biol* 8:R178, 1998
64. Meyerson M, Counter CM, Eaton EN, et al: *hEST2*, the putative human telomerase catalytic subunit gene, is up-regulated in tumor cells and during immortalization. *Cell* 90:785, 1997 [PMID 9288757]
65. Nakamura TM, Morin GB, Chapman KB, et al: Telomerase catalytic subunit homologs from fission yeast and human. *Science* 277:955, 1997 [PMID 9252327]
66. Kolquist KA, Ellisen LW, Counter CM, et al: Expression of TERT in early premalignant lesions and a subset of cells in normal tissues. *Nat Genet* 19:182, 1998 [PMID 9620778]
67. Liotta LA, Tryggvason K, Garbisa S, et al: Metastatic potential correlates with enzymatic degradation of basement membrane collagen. *Nature* 284:67, 1980 [PMID 6243750]

68. Gunthert U, Hofmann M, Rudy W, et al: A new variant of glycoprotein CD44 confers metastatic potential to rat carcinoma cells. *Cell* 65:13, 1991 [PMID 1707342]
69. Folkman J: Fighting cancer by attacking its blood supply. *Sci Am* 275(3):150, 1996
70. O'Reilly MS, Holmgren L, Shing Y, et al: Angiostatin: a novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma. *Cell* 79:315, 1994
71. O'Reilly MS, Boehm T, Shing Y, et al: Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *Cell* 88:277, 1997
72. Boehm T, Folkman J, Browdar T, et al: Antiangiogenic therapy of experimental cancer does not induce acquired drug resistance. *Nature* 390:404, 1997 [PMID 9389480]
73. Arap W, Pasqualini R, Ruoslahti E: Cancer treatment by targeted drug delivery to tumor vasculature in a mouse model. *Science* 279:377, 1998 [PMID 9430587]
74. Kinsella AR, Smith D: Tumor resistance to antimetabolites. *Gen Pharmacol* 30:623, 1998 [PMID 9559310]
75. Ling V: Multidrug resistance: molecular mechanisms and clinical relevance. *Cancer Chemother Pharmacol* 40:S3, 1997
76. Grogan TM, Spier CM, Slamon SE, et al: P-glycoprotein expression in human plasma cell myeloma: correlation with prior chemotherapy. *Blood* 81:490, 1993 [PMID 8093668]
77. Leith CP, Kopecky KJ, Godwin J, et al: Acute myeloid leukemia in the elderly: assessment of multidrug resistance (MDR1) and cytogenetics distinguishes biologic subgroups with remarkably distinct responses to standard chemotherapy. A Southwest Oncology Group Study. *Blood* 89:3323, 1997
78. Lowe S, Bodis S, McClatchey A, et al: Status and the efficacy of cancer therapy in vivo. *Science* 266:807, 1994 [PMID 7973635]
79. Bischoff JR, Kirn DH, Williams A, et al: An adenovirus mutant that replicates selectively in p53-deficient human tumor cells. *Science* 274:373, 1996 [PMID 8832876]
80. Haber D, Fearon E: The promise of cancer genetics. *Lancet* 351(suppl II):1, 1998
81. Sidransky D, Tokino T, Hamilton SR, et al: Identification of *ras* oncogene mutations in the stool of patients with curable colorectal tumors. *Science* 256:102, 1992 [PMID 1566048]
82. Mao L, Schoenberg MP, Scicchitano M, et al: Molecular detection of primary bladder cancer by microsatellite analysis. *Science* 271:659, 1996 [PMID 8571131]
83. Steiner G, Schoenberg MP, Linn JF, et al: Detection of bladder cancer recurrence by microsatellite analysis of urine. *Nat Med* 3:621, 1997 [PMID 9176487]

84. Ponder B: Genetic testing for cancer risk. *Science* 278:1050, 1997
85. Brennan JA, Mao L, Hruban RH, et al: Molecular assessment of histopathological staging in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 332:429, 1995 [PMID 7619114]
86. Hyashi N, Arakawa H, Nagase H, et al: Genetic diagnosis identifies occult lymph node metastases undetectable by the histopathological method. *Cancer Res* 54:3853, 1994

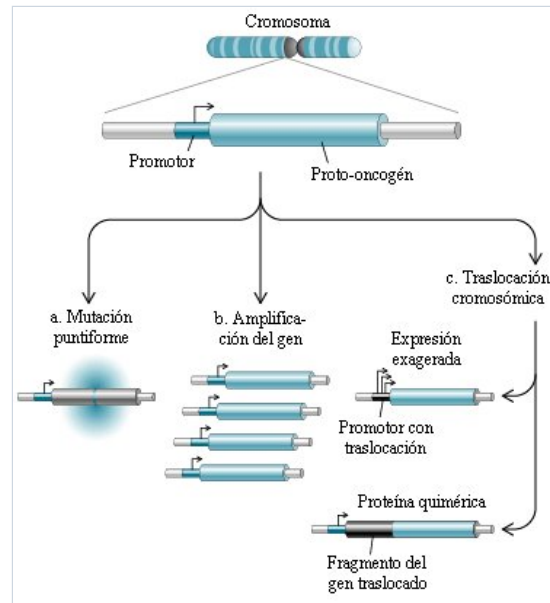


Figura 1 Mecanismo de activación de los proto-oncogenes Los genes celulares pueden activarse en el cáncer como resultado de (a) mutaciones puntiformes que alteran la secuencia de aminoácidos, codificando una proteína que puede estar activada en forma constitutiva, (b) amplificación del gen celular, causando mayores niveles de expresión de proteína, o (c) traslocaciones cromosómicas que causan yuxtaposición de un promotor activo y mayor expresión de proteína o que producen una nueva proteína quimérica, derivada de fragmentos genéticos que normalmente se presentan en diferentes cromosomas.

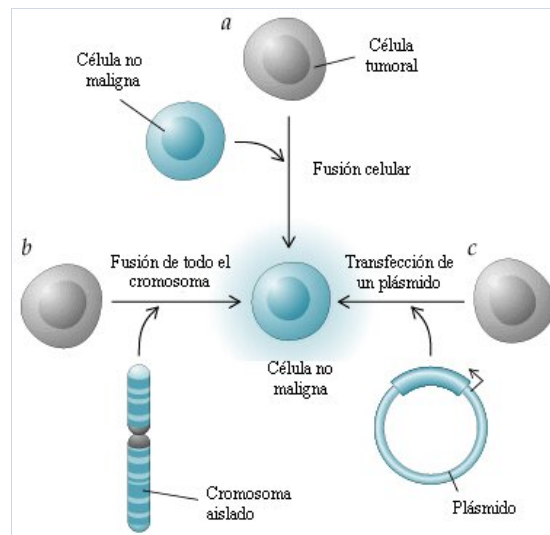


Figura 2 Reversión de la tumorigenicidad por genes supresores de tumores. La observación de que las propiedades malignas de las células en cultivo pueden revertirse introduciendo un ADN normal indica que en muchos casos estas propiedades son resultado de la pérdida de material genético. Estos experimentos incluyen (a) fusión celular de una célula maligna con una célula no maligna, lo que causa pérdida de las propiedades de crecimiento malignas, (b) introducción de un cromosoma específico en la célula maligna, con el mismo resultado, y (c) inserción de un gen individual clonado (supresor de tumor) a la célula maligna, causando pérdida del fenotipo maligno.

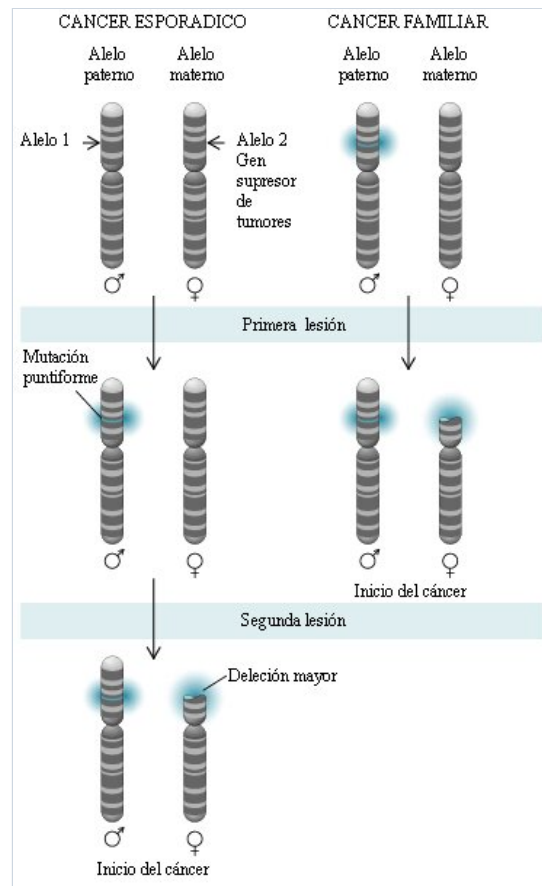


Figura 3 Modelo de Knudson de las dos lesiones para el inicio de los tumores. Como se ha explicado, este modelo predice que se requiere de la inactivación de ambos alelos de un gen supresor de tumor para el inicio del cáncer. En el cáncer esporádico la inactivación de estos dos alelos dentro de la misma célula depende de dos eventos genéticos raros e independientes. Por el contrario, en las personas que tienen una mutación en un alelo del gen supresor de tumores en la línea germinal, heredada de un padre o como resultado de una mutación de novo en la línea germinal, se requiere solo un evento genético (i.e., pérdida del segundo alelo) para que se inicie el tumor. Esta única mutación puede ocurrir en cualquier célula dentro del órgano blanco, lo que explica la alta frecuencia de cáncer, su inicio temprano y la presentación multicéntrica frecuente en personas con predisposición genética al cáncer.

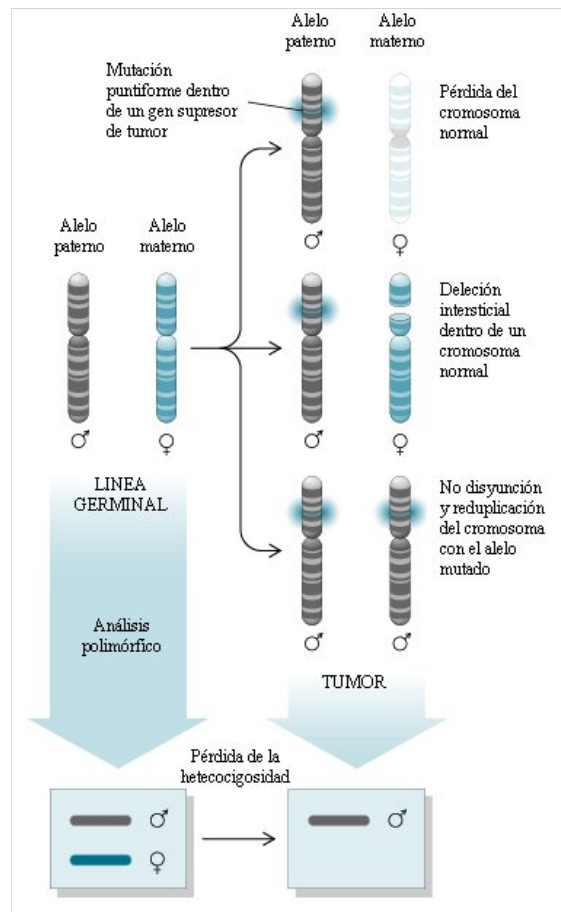


Figura 4 Pérdida de alelos en los tumores y pérdida de la heterocigosidad (PH). La pérdida de material genético que acompaña al desarrollo de un tumor ha sido usada para mapear la localización cromosómica de los genes supresores de tumores. Mientras que la lesión genética inicial típicamente es resultado de una mutación puntiforme dentro de un gen supresor de tumores, el segundo evento de inactivación del gen suele ser resultado de una pérdida cromosómica importante. Esta puede incluir pérdida de todo el cromosoma normal, una pequeña delección que elimina un segmento del cromosoma que contiene el gen o duplicación del cromosoma que porta el alelo mutante, con pérdida del cromosoma normal. Estos eventos cromosómicos pueden mapearse usando fragmentos de restricción de longitud polimórfica u otros métodos moleculares que distinguen los alelos heredados de la madre de los heredados del padre. La identificación de los loci cromosómicos que son sujeto de PH en cánceres específicos ha constituido el punto inicial para la clonación de los genes que predisponen a tumores.

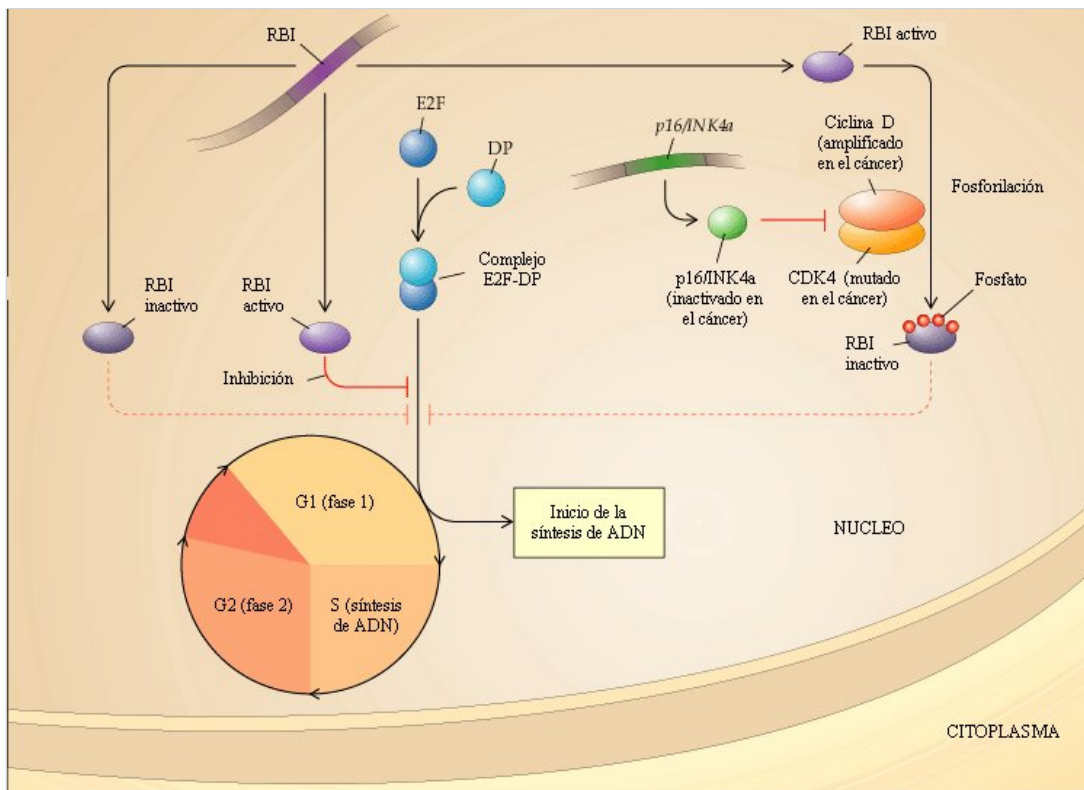


Figura 5 Gen del retinoblastoma (RB1) en el ciclo celular. La división en las células de los mamíferos está desencadenada por un punto crucial entre la fase G1 y la síntesis del ADN (fase S). El complejo proteico E2F-DP, que activa los genes requeridos para la síntesis del ADN, es inhibido en forma directa por el producto del gen supresor de tumores RB1 . La progresión normal del ciclo celular requiere de la inactivación reversible de la proteína RB1 por fosforilación inducida a través de ciclina D y CDK4. Las mutaciones en el RB1 impiden su inhibición normal del ciclo celular, contribuyendo a la desregulación de la división celular. La amplificación de la ciclina D, las mutaciones activadoras en CDK4 y la inactivación del inhibidor de CDK4, p16/INK4a, son otros mecanismos por los que la vía del RB1 puede alterarse en los cánceres humanos.

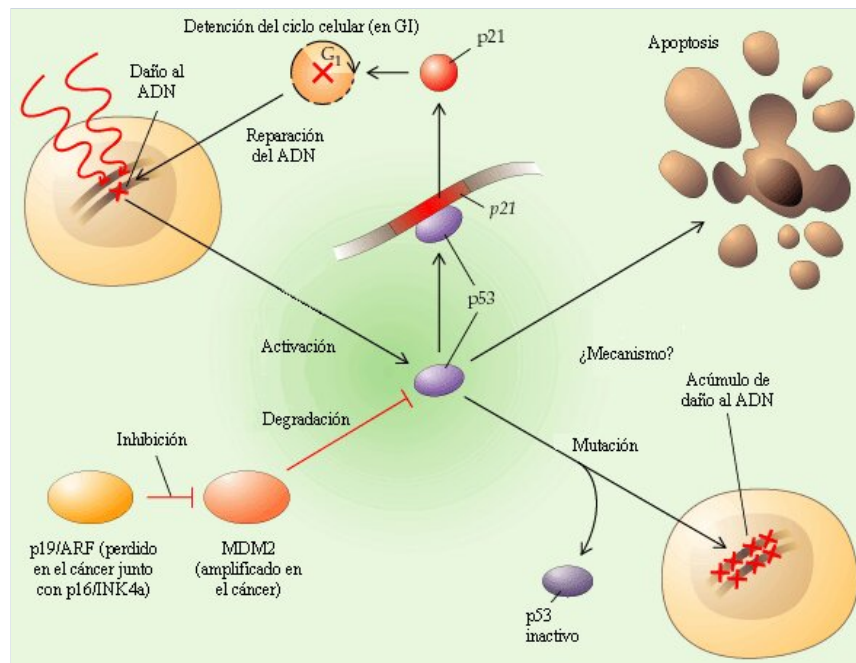


Figura 6 Vía de respuesta del p53 al daño al ADN. El p53 es activado cuando ocurre daño al ADN, provocando dos respuestas celulares: inducción del inhibidor CDK p21, que causa detención del ciclo celular en la fase 1, lo que brinda tiempo para reparar el daño al ADN antes de la división celular, y muerte celular programada (apoptosis), en la que la célula dañada sufre suicidio. En los tumores con mutaciones de p53 el daño al ADN no se repara en forma adecuada, lo que provoca acúmulo de mutaciones y rearrreglos genéticos. Dos genes celulares regulan la activación de p53: MDM2 y p19/ARF. MDM2 induce la degradación normal de la proteína p53 y su amplificación en algunos tumores causa pérdida de la función de p53. p19/ARF inhibe los efectos de MDM2 y contribuye a la activación de p53 en respuesta al daño al ADN. p19/ARF sufre frecuente delección en cánceres humanos, junto con su gen vecino p16/INK4a.

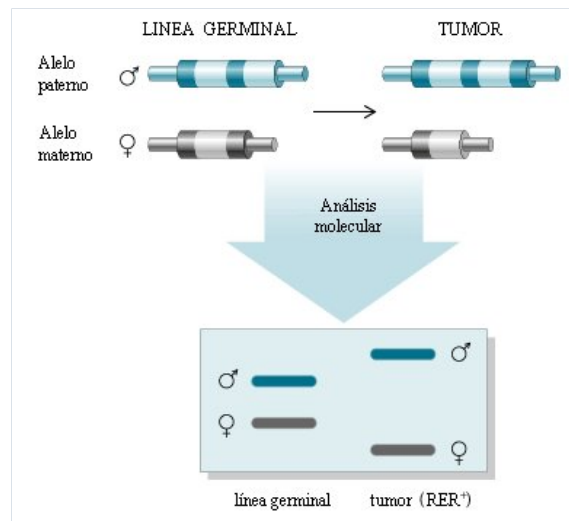


Figura 7 Inestabilidad de microsatélites y reparación del daño al ADN. Los microsatélites son secuencias cortas y repetidas de ADN que se distribuyen en todo el genoma y son muy variables, facilitando la distinción entre los alelos de herencia materna y los alelos de herencia paterna. A diferencia de los tumores que muestran PH, que han perdido uno de los alelos comparado con la línea germinal, los tumores que son RER+ demuestran longitudes alteradas para los marcadores microsatélites. Esto se debe a errores en la reparación del ADN. Cuando las secuencias de microsatélites se presentan dentro de la región que codifica un gen, estos errores causan mutaciones y pérdida de la función del gen.

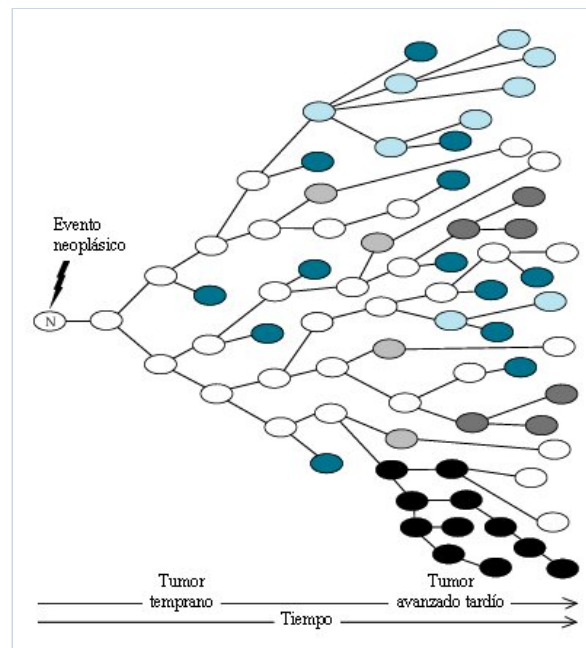


Figura 8 Progresión tumoral. Después de un evento genético desencadenante, la proliferación de células neoplásicas es dirigida por las ventajas selectivas de crecimiento conferidas por mutaciones acumuladas. La división celular continua y la pérdida de los genes requeridos para mantener la estabilidad genómica facilita la ocurrencia de mutaciones. Las propiedades como pérdida de la muerte celular, invasividad, angiogénesis y resistencia a fármacos caracterizan la progresión en el fenotipo de las células tumorales. Los colores indican los descendientes clonales de las células individuales.

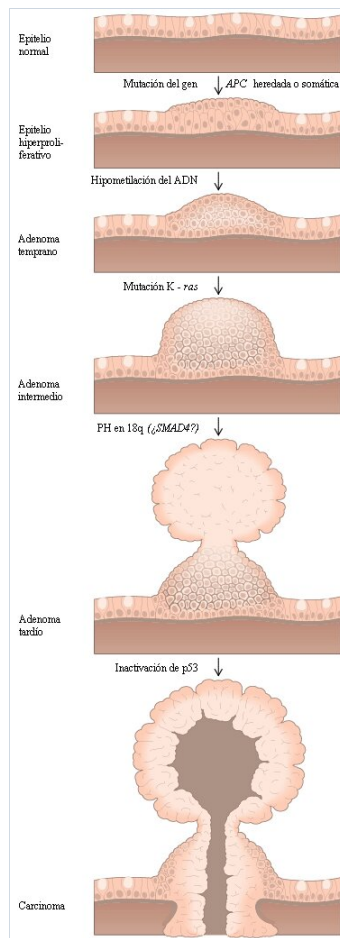


Figura 9 Alteraciones genéticas durante la progresión del cáncer de colon y recto. Este modelo, propuesto por Bert Vogelstein y conocido comúnmente como el "Vogelgrama", asocia las características histológicas en la progresión del cáncer de colon y recto a lesiones genéticas específicas. La mutación del gen de poliposis familiar APC constituye el evento inicial para el cáncer familiar de colon y recto y la mayoría de los casos de cáncer de colon y recto esporádico. Lesiones genéticas adicionales se asocian con pólipos de mayor severidad, mientras que la pérdida de p53 con frecuencia marca la transición al cáncer invasivo. La progresión de otros tipos tumorales puede deberse a pérdida de diferentes genes supresores de tumores o a un orden acumulativo distinto en la inactivación de los mismos genes, incluyendo p53.

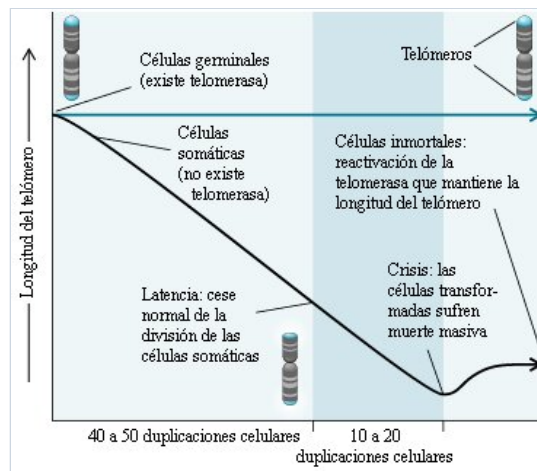


Figura 10 Latencia celular y activación de la telomerasa. La división celular normal requiere del mantenimiento de los telómeros en los extremos de los cromosomas. En las células germinales programadas para un periodo de vida eterno, el mantenimiento de estos telómeros se debe a la actividad de la enzima telomerasa. El crecimiento de células somáticas en cultivo causa acortamiento progresivo de los telómeros hasta el momento en que cesa la división celular y se alcanza el periodo de latencia. Las células que proliferan después de este punto por la expresión de genes transformadores continúan encogiéndose sus telómeros hasta que alcanzan un momento de crisis, un punto en que los cromosomas se vuelven inestables y ocurre muerte celular masiva. En un pequeño número de células la telomerasa puede activarse en el momento de la crisis, produciendo líneas celulares inmortales capaces de tener crecimiento indefinido in vitro. La mayoría de los cánceres humanos expresan niveles altos de telomerasa, lo que sugiere que una presión de selección semejante in vivo contribuye a su potencial ilimitado de crecimiento.

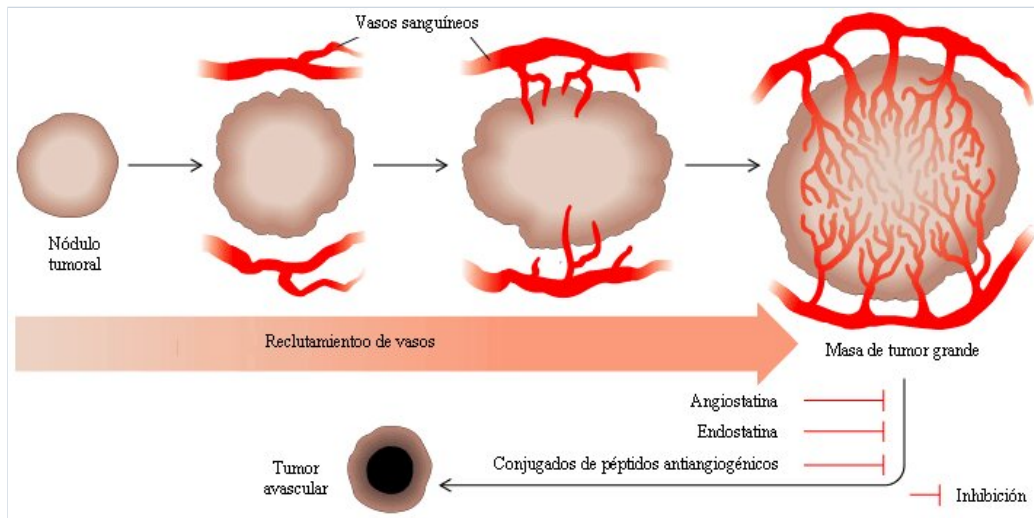


Figura 11 Angiogénesis tumoral y sus inhibidores. Entre las propiedades más importantes de los tumores se encuentra su capacidad para reclutar vasos sanguíneos, proporcionando nutrientes que permiten su crecimiento más allá de un tamaño mínimo. El reclutamiento de los vasos depende de la secreción de factores de crecimiento endotelial por los tumores, y puede ser inhibido por péptidos, como la angiostatina y la endostatina, así como por conjugados de fármacos que usan péptidos pequeños dirigidos contra las proteínas de la membrana endotelial.

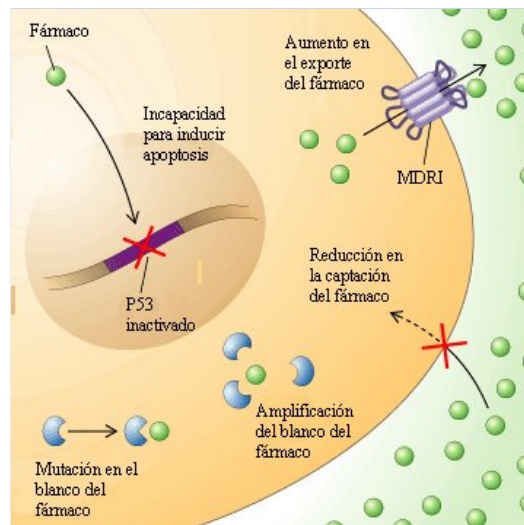


Figura 12 Mecanismos de resistencia de los agentes quimioterápicos. La resistencia de las neoplasias a los fármacos quimioterápicos puede ser intrínseca, reflejando las propiedades del tejido de origen, o puede ser adquirida, como consecuencia de mutaciones seleccionadas durante la progresión tumoral y los tratamientos farmacológicos previos. Los mecanismos incluyen mutaciones en el gen p53 , que evitan la respuesta apoptótica fisiológica de la célula ante el daño al ADN mediada por estos fármacos, menor captación del fármaco, aumento en la eliminación del mismo por proteínas relacionadas al MDR1, amplificación compensatoria en las cantidades de blanco celular o una mutación en la molécula blanco que la hace resistente al efecto del medicamento.

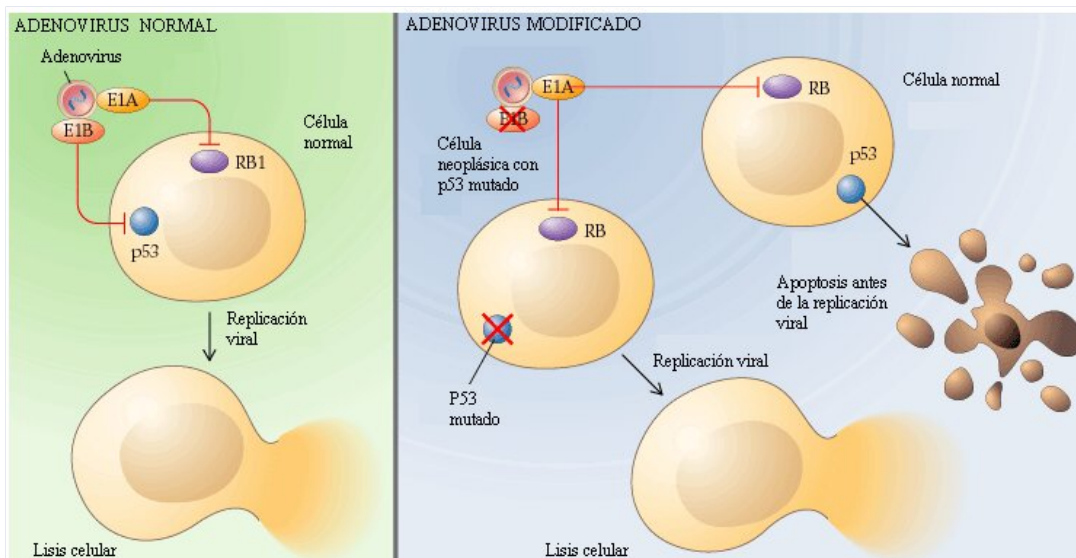


Figura 13 Destrucción específica de células con mutación del p53 usando un adenovirus modificado. El adenovirus del catarro común codifica dos genes, E1A y E1B , que inactivan a los genes supresores de tumores celulares RB1 y p53 . La pérdida del RB1 causa replicación celular, mientras que la pérdida de p53 impide la respuesta apoptótica celular ante la infección viral y la replicación celular aberrante. La replicación viral sin oposición causa lisis celular. El adenovirus modificado producido por Frank McCormick y colaboradores no tiene gen E1B , por lo que solo puede lisar células cancerígenas en las que el gen celular p53 haya mutado. La presencia de p53 intacto en las células normales circundantes causa su apoptosis después de la infección viral, impidiendo la diseminación de la infección en el tejido normal.

IV PRINCIPIOS DE LA ATENCION AL PACIENTE CON CANCER

DR. FRANK E. STOCKDALE, PH.D.

La atención al paciente con cáncer es uno de los campos de la práctica clínica que más pone a prueba la capacidad de los médicos y que requiere de una amplia gama de habilidades clínicas. La disponibilidad general de técnicas diagnósticas y métodos terapéuticos refinados ha hecho obligatorio un buen plan y su ejecución en el tratamiento del paciente con cáncer.

Diagnóstico

El diagnóstico del cáncer debe basarse en la interpretación macroscópica y microscópica de una muestra de biopsia por un patólogo. Un diagnóstico clínico sin la confirmación microscópica somete a un paciente a tratamientos innecesarios y posiblemente dañinos. Aunque el patólogo es quien debe establecer el diagnóstico, es función de otros profesionales que intervienen en la atención al paciente determinar el grado de afección cancerosa y la importancia clínica del diagnóstico. Pocas formas de presentación del cáncer requieren de una valoración urgente. En casi todos los casos, el cáncer se sospecha por los datos clínicos. Por lo tanto, se procede a la obtención de una biopsia después que se ha realizado la exploración física completa y los estudios de imágenes apropiados a la zona afectada, y que se han considerado las diversas opciones terapéuticas disponibles. El planteamiento cuidadoso de un diagnóstico y tratamiento tentativo antes de la obtención de la biopsia asegura que no se pasen por alto estudios o tratamientos ulteriores. El plan terapéutico se inicia después que se ha establecido el tipo histológico y la etapa clínica del tumor.

Desarrollo de un programa diagnóstico y terapéutico

BIOPSIA

El término cáncer comprende diversas enfermedades con curabilidad, pronóstico y tratamiento variables. El enfoque diagnóstico depende del sitio en que se originó el tumor, el grado de diseminación, los sitios afectados, el estado funcional del paciente y el pronóstico. Gracias a los refinamientos en procedimientos como la biopsia por punción y la endoscopia, y a la aplicación cada vez mayor de modalidades terapéuticas no quirúrgicas, la biopsia de las lesiones sospechosas se realiza cada vez con más frecuencia en forma ambulatoria. La evaluación citológica de la expectoración, del líquido pleural, la citología cervical y los lavados bronquiales y peritoneales siguen siendo métodos muy útiles para establecer la presencia de una neoplasia. En los casos en los que debe combinarse la biopsia con el tratamiento quirúrgico, por ejemplo cuando se realiza biopsia y resección del carcinoma de colon, es necesario hospitalizar al enfermo para valorarlo. En uno u otro caso, es importante una biopsia bien planeada. En vista de que diversos exámenes bioquímicos e inmunológicos pueden realizarse en el material de biopsia, el cirujano debe estar preparado para manejar en forma adecuada las muestras de tejido antes de extirparlas. Por ejemplo, es necesario obtener tejido fresco y no fijarlo para llevar a cabo análisis de receptores a estrógenos y progesterona en los tumores mamarios o para obtener el inmunofenotipo de los linfomas.

La citología por aspiración con aguja fina (AAF), la biopsia por punción (profunda), la biopsia incisional central y la biopsia excisional son procedimientos que se utilizan para obtener muestras de tejido para realizar el diagnóstico inicial, pero estos métodos no son intercambiables. La AAF es un método confiable para el diagnóstico de muchos carcinomas. Sin embargo, como esta técnica no respeta la organización del tejido, no es apropiada para el diagnóstico de la enfermedad de Hodgkin o de casi todos los linfomas, porque la estructura histológica de estos tipos de cáncer es un aspecto importante para la interpretación microscópica. La biopsia estereotáctica realizada con una aguja fina o por punción y guiada por la mamografía, se usa cada vez más en el diagnóstico de masas sospechosas no palpables observadas en la mamografía. La AAF guiada por tomografía computada (TC) es útil cuando una biopsia excisional requeriría de un procedimiento quirúrgico mayor, por ejemplo, en la evaluación de un nódulo pulmonar o una masa pancreática. A diferencia de la citología por aspiración, la biopsia por punción, en la cual se obtiene una porción de tejido tumoral del centro del tumor mediante una aguja cortante, preserva la organización histológica del tumor. Sin embargo, en el diagnóstico de algunos tumores, como el cáncer de mama, se requiere más tejido que el que se puede obtener con una biopsia por punción para realizar estudios auxiliares, como los ensayos de receptores a estrógenos y progesterona. Por ello, debe realizarse una biopsia excisional o incisional. Estas se utilizan para el diagnóstico de la mayor parte de los tumores malignos primarios. Una biopsia incisional consiste en extirpar sólo una parte del tumor, y se emplea con mayor frecuencia cuando por el tamaño de la masa, su localización o el plan de tratamiento quirúrgico que se tiene, es imposible o innecesario extirpar el tumor primario. Tal es el caso de los sarcomas grandes en los cuales se planea una resección en bloque; se practica una biopsia incisional para establecer el diagnóstico antes de la resección. Asimismo, si los datos clínicos indican que la enfermedad está diseminada, es suficiente la confirmación del diagnóstico mediante una biopsia incisional o por punción. Sin embargo, si

desde el punto de vista clínico la enfermedad parece estar limitada, debe tenerse cuidado al realizar la biopsia con objeto de no comprometer la posibilidad de tratamientos curativos ulteriores. En general, es conveniente realizar una biopsia excisional porque este procedimiento entraña la extirpación completa del tumor y facilita el desarrollo de un plan terapéutico curativo. Por ejemplo, en casi todos los casos de cáncer mamario, el tumor es de tamaño limitado y por lo tanto puede extirparse en forma completa mediante biopsia excisional, la cual servirá para el diagnóstico y como tratamiento inicial.

ESTADIFICACION

La intervención quirúrgica, la exploración física, los estudios histopatológicos, los estudios de imágenes y las pruebas de laboratorio son técnicas que se utilizan en los sistemas de clasificación por etapas para definir el grado de la enfermedad y para dividir a la población de pacientes con cáncer en grupos con probabilidad decreciente de curación. Estos sistemas se emplean para planear el tratamiento, determinar el pronóstico, facilitar la comunicación de los profesionales de la salud y estandarizar el diseño de protocolos terapéuticos en etapas de investigación. En algunos sistemas se utiliza un esquema de clasificación uniforme para todos los tipos de cáncer; en otros se emplean criterios específicos para tumores malignos en sitios específicos. La clasificación por etapas es importante en todos los pacientes y se utiliza para determinar qué grupos de ellos pueden ser curados con un programa terapéutico particular y que grupo no. Sin embargo, en el caso de algunos de los tumores menos comunes, la clasificación por etapas ha resultado menos importante en los últimos años debido a que se logran curaciones con ciertos medicamentos. Por ejemplo, en los últimos cinco años, la estadificación se ha vuelto mucho menos importante en el manejo del cáncer testicular porque el 85 por ciento de estos pacientes pueden curarse con medicamentos, aun cuando ya tengan diseminación metastásica de la enfermedad.

El sistema de clasificación por etapas que se utiliza más es el sistema TNM, de acuerdo al cual se clasifica cualquier tipo de tumor sólido en base al tamaño del tumor (T), afección de ganglios linfáticos (N) y metástasis distantes (M). El sistema TNM agrupa a los pacientes en tres o cuatro etapas, que van desde la etapa I (la de mejor pronóstico) hasta las etapas III o IV (de peor pronóstico). De los tumores malignos comunes (mamario, pulmonar, de colon y recto y prostático), se emplea en forma sistemática el sistema de clasificación TNM sólo para el cáncer mamario y el pulmonar.

Este sistema se puede emplear en todos los tipos de cáncer; no obstante, para algunos de ellos, un solo componente del sistema TNM o un factor diferente al tamaño del tumor o la afección de los ganglios linfáticos es un indicador más exacto del pronóstico. Por ejemplo, en el cáncer de colon y recto, la probabilidad de curación mediante el tratamiento quirúrgico se relaciona directamente con el grado de penetración de la pared intestinal (clasificación de Dukes); en el cáncer prostático, se correlaciona con el grado histológico (clasificación de Gleason) y la penetración de la cápsula; y en el cáncer ovárico, se relaciona directamente con el grado de afección circunscrita al ovario o a la pelvis. Para otras clases de cáncer, como los hematológicos y los sarcomas, el tipo o grado histológico del cáncer ha llegado a ser un factor predominante para predecir el pronóstico y determinar el tratamiento. Por ejemplo en los linfomas, los pacientes con el mismo grado de afección anatómica se asignan cada vez más a grupos favorables o desfavorables, de acuerdo al carácter histopatológico de la neoplasia. Sin embargo, aún en los tipos de cáncer en los que se utiliza con menos frecuencia el sistema de clasificación TNM, la afección de ganglios linfáticos y la diseminación a sitios distantes limita la curabilidad de los mismos.

Casi todos los sistemas de clasificación por etapas se basan en las características anatomopatológicas. Este enfoque cumplía sus funciones cuando el tratamiento del cáncer era casi exclusivamente quirúrgico. Sin embargo, hoy en día se dispone de diversos estudios de laboratorio, bioquímicos e inmunológicos que se utilizarán cada vez más para predecir el pronóstico. Estos ensayos permiten cuantificar enzimas, antígenos oncofetales, receptores, hormonas y otros marcadores que caracterizan el comportamiento biológico de un tumor o una carga tumoral en particular.

Por último, diversas técnicas de imágenes, como radiografías estándar, TC, angiografía, linfangiografía, gamagramas con radioisótopos, ultrasonografía e imagen por resonancia magnética (IRM), han permitido identificar más claramente a los pacientes con tumores circunscritos avanzados y a los que tienen metástasis, y han contribuido al refinamiento en los sistemas de estadificación. Algunos estudios indican que en la última década estos adelantos en los sistemas de clasificación, más que mejorar el tratamiento, explican el aumento de la supervivencia de los pacientes con cáncer pulmonar.¹

PLANEACION DEL TRATAMIENTO

Las aplicaciones del tratamiento quirúrgico, la radioterapia y la quimioterapia, en la planeación del tratamiento de casi todos los pacientes con cáncer son objeto de continua evolución. El enfoque combinado de tratamiento del cáncer, que incluye estas tres modalidades terapéuticas, requiere tener en cuenta el papel que cada una de ellas tiene en el tratamiento primario y desarrollar un plan con la participación de los especialistas en estas tres áreas de la terapéutica oncológica antes de iniciarlo.²

En todos los planes terapéuticos hay que tener en cuenta varios factores. En primer lugar, es esencial iniciar el manejo de todos los pacientes analizando su posibilidad de curación. La curación debe considerarse como una posibilidad todo el tiempo que dure la evaluación del paciente.

El tratamiento energético con la combinación de las modalidades terapéuticas está aumentando los tiempos de supervivencia y mejorando la posibilidad de curación. Hay que valorar y rechazar en forma específica las diversas combinaciones de tratamiento quirúrgico, quimioterapia y radioterapia antes de proceder a aplicar medidas paliativas. Aún en los casos en los que el tratamiento paliativo es la meta, un programa terapéutico bien planeado permitirá confortar al paciente y mejorar su calidad de vida. En segundo lugar, es importante tener en cuenta la agresividad del tratamiento y su toxicidad, incomodidad, mortalidad y costo. El uso cada vez más frecuente de quimioterapia adyuvante a la cirugía o la radioterapia hace necesario que se lleve una secuencia apropiada de los tratamientos en virtud de que algunas secuencias terapéuticas producen determinados efectos tóxicos. Es preciso poner en una balanza la posibilidad de curación y la agresividad del tratamiento, y el paciente debe participar en las decisiones que se tomen. Por último, es importante considerar la necesidad clínica de una respuesta terapéutica inmediata y previsible, independientemente de cualquier efecto tóxico que el tratamiento pudiera causar. En algunos pacientes, sobre todo los que tienen cáncer recurrente y letal, un factor dominante en la planeación terapéutica es la necesidad de lograr una respuesta inmediata al tratamiento. Por ejemplo, en caso de compresión de la médula espinal, metástasis cerebrales o diseminación del cáncer hacia los pulmones por vía linfática, es decisiva una respuesta rápida y previsible al tratamiento.

Cirugía

La intervención quirúrgica tiene el papel central en el diagnóstico y tratamiento del cáncer. Por lo general, es necesaria para obtener la biopsia (ver antes) y constituye el tratamiento definitivo en la mayoría de los enfermos de cáncer. La historia natural de una enfermedad maligna influye en el enfoque quirúrgico de la misma. Por ejemplo, es común que se realice la resección en bloque de las neoplasias que tienden a diseminarse en forma regional, y se emplea una excisión local amplia de los melanomas porque en un principio tienden a diseminarse en forma local. También se recurre a la intervención quirúrgica para reducir una masa tumoral, extirpar metástasis o resolver urgencias médicas, lo mismo que para dar tratamiento paliativo y de rehabilitación. En el pasado, la principal técnica quirúrgica para el cáncer consistía en crear un campo quirúrgico dentro del cual se resecaba el tumor bajo visión directa. En la actualidad, muchos tipos de cirugía para el cáncer, en especial de pulmón, pueden realizarse en forma endoscópica. En el tratamiento quirúrgico del cáncer, como en el de cualquier otra enfermedad, hay que considerar el riesgo quirúrgico.

Radioterapia

La radioterapia tiene un papel importante tanto en el tratamiento primario como paliativo del cáncer. En la actualidad, es frecuente emplear tanto la teleterapia (radioterapia de megavoltaje) como la braquiterapia (radiación intersticial e intracavitaria). La radioterapia se basa en dos tipos de radiación ionizante: (1) radiación electromagnética, que implica el uso de diversas ondas de frecuencia variable, como los rayos X de la alta frecuencia, y (2) radiación de partículas subatómicas, que consisten en partículas alfa, partículas beta (electrones), neutrones, protones, mesones y iones pesados. La radiación electromagnética con rayos X se utiliza más comúnmente en la teleterapia para tratar los tumores malignos comunes. También suelen emplearse rayos gama, una forma de radiación electromagnética similar a los rayos X pero emitida por isótopos radiactivos de radio, cobalto y otros elementos.

La radiación con partículas subatómicas y la radiación electromagnética transfieren energía a los tejidos en forma de haces individuales de energía, llamados fotones, que lesionan tanto a los tejidos normales como neoplásicos, al producir ionización dentro de las células. Con mucha frecuencia el blanco de estos iones es el ADN intranuclear. El daño producido en los tejidos por la ionización produce efectos de radiación tempranos y tardíos. Los efectos tempranos de la radiación, o efectos tóxicos agudos de la radioterapia, son eritema de la piel, descamación, esofagitis, náusea y supresión de la médula ósea; y se considera que son mediados por el daño producido a las células en proliferación. Los efectos tardíos de la radiación, como necrosis y fibrosis de los tejidos, varían de un órgano a otro, aparecen mucho después que los efectos tempranos y por lo general determinan la toxicidad limitante de la radioterapia; se deben a que lesionan los vasos que irrigan a los tejidos y tal vez dañan las células madre que mantienen el tejido.

Para reducir al mínimo los efectos tempranos y tardíos de la radiación y a la vez lograr una eficacia terapéutica, al planear la radioterapia se deben tener en cuenta los tejidos por los que pasa el haz de radiación conforme entra y sale del campo terapéutico, el volumen de tejido neoplásico que se va a tratar, la dosis de radiación total, la dosificación de radiación por fracción (tratamiento) y el número total de fracciones (tratamientos). Si bien cada uno de estos factores influyen en grado diferente sobre los efectos tempranos y tardíos, hay que considerar cada uno en el plan terapéutico. La simulación de la radioterapia se lleva a cabo en los llamados fantasmas para aumentar al máximo la radiación a la masa del tumor y para minimizar la radiación de los tejidos normales superpuestos o adyacentes. El aumentar o disminuir la energía de la radiación cambia la distribución de los efectos de radiación en el volumen de tejido sujeto a tratamiento. Los adelantos en los estudios de imágenes, sobre todo en la TC, han mejorado la planeación del tratamiento al permitirle al radioncólogo la identificación de tumores en zonas anatómicas complejas.

La radioterapia conlleva beneficios únicos en su género, así como efectos tóxicos importantes, y aprovecha el hecho de que el daño de la radiación no es uniforme en los tejidos malignos y los normales. Por ejemplo, en el tratamiento de los linfomas y los seminomas, el tejido tumoral es relativamente más sensible al daño por la radiación que los tejidos normales. Por otra parte, estas diferencias en la sensibilidad a la

radiación no son aplicables a todos los carcinomas. Al planear el tratamiento es importante considerar los efectos tardíos graves que la radiación ejerce en los órganos viscerales como pulmones, hígado, riñones e intestinos, así como cerebro, médula espinal y troncos nerviosos de las extremidades, ya que muchos de estos órganos y tejidos tienen sensibilidad a la radiación mayores que las de muchos tumores malignos. En algunas regiones anatómicas, como el mediastino, la radiación puede ser el único método local terapéutico factible, debido a que la operación en estas regiones se asocia a una morbilidad inaceptable. Asimismo, la radiación puede ser la única modalidad local aplicable cuando el tumor está avanzado, como es el caso en las recurrencias del cáncer mamario en la pared torácica, ya que ninguna otra modalidad terapéutica local abarcará la zona afectada. Por último, la radioterapia puede estar indicada por el estado físico del paciente o porque éste no acepte el tratamiento quirúrgico; por ejemplo, la radioterapia se emplea en enfermos con cáncer pulmonar circunscrito que es inoperable debido a causas médicas, como enfermedad pulmonar o cardiopatía grave, o en un paciente con cáncer de próstata que rechaza el tratamiento quirúrgico porque podría alterar su función sexual. La radioterapia tiene una utilidad especial en el alivio del dolor relacionado con el cáncer, sobre todo el dolor por afección ósea.

Diversas formas de radiación se emplean con fines especiales. El equipo de radiación con megavoltaje de alta energía ($> 1 \text{ meV}$) permite radiar tumores profundos y evita a los pacientes los efectos tempranos y tardíos sobre la piel. El equipo de rayos X de haz electrónico y ortovoltaje (baja energía) se usa precisamente cuando el blanco terapéutico es la piel. Estas formas de radiación son de especial utilidad en el tratamiento de las micosis fungoides y las recurrencias locales del cáncer de mama. La hipertermia localizada, aunque todavía se encuentra en etapa experimental, se esta combinando con la radioterapia o la quimioterapia para tratar enfermedades malignas avanzadas, sobre todo las de los tejidos subcutáneos. Se emplea la fototerapia por medio de un sensibilizador, luz (casi siempre un rayo laser) y oxígeno, para tratar neoplasias cutáneas, así como tumores endobronquiales, esofágicos, de vejiga y cerebrales.³

Quimioterapia

Los principios de la quimioterapia y el crecimiento del cáncer no se analizarán en esta subsección. Al tratar los cánceres más comunes, de pulmón, mama, cabeza y cuello y los linfomas, los médicos deben tener en cuenta los enfoques de tratamiento combinado en los que la quimioterapia precede al uso de cirugía o radioterapia.

Medidas de apoyo en la atención al paciente con cáncer

PREVENCIÓN DE LA NAÚSEA Y EL VÓMITO

Se han logrado grandes adelantos en la prevención y control de la náusea y el vómito inducidos por quimio y radioterapia.⁴ La gravedad del vómito depende del agente y dosis administrada y de la vía y duración de la administración. Los medicamentos quimioterápicos producen náusea y vómito por acción directa sobre el sistema nervioso central y en sitios periféricos del tubo digestivo. Las respuestas a los efectos emetizantes de la quimioterapia son mediadas por dos centros en el bulbo raquídeo: la zona quimiorreceptora desencadenante y el centro del vómito. Sustancias neuroactivas que se fijan a diversos receptores del tubo digestivo y del SNC han sido implicadas en el control de estas regiones. Estas sustancias incluyen dopamina, histamina, acetilcolina y serotonina. La serotonina liberada de las células del tubo digestivo interactúa con receptores para la serotonina tipo 3 (5-hidroxitriptamina [5-HT_3]) situados en el tubo digestivo, y las señales originadas son transmitidas por el nervio vago hacia la zona quimiorreceptora desencadenante y hacia el centro del vómito.⁵ Al parecer, el centro del vómito controla los eventos fisiológicos que deben ocurrir para que se presente el reflejo del vómito. Este centro es rico en receptores de dopamina D_2 , y el bloqueo de los mismos puede evitar el vómito. Otras fuentes importantes de señales hacia el centro del vómito incluyen la sugestión, la experiencia previa con náusea y vómito, los sentidos del olfato y vista, y factores psicológicos.

Existen tres formas de vómito: agudo, tardío y anticipado. El vómito agudo ocurre con la administración de la quimioterapia, el tardío se presenta varios días después de ésta y el anticipado constituye una forma de condicionamiento clásico que suele ocurrir cuando el paciente entra al servicio o al consultorio médico. El tratamiento más eficaz para el vómito agudo y tardío, y la forma más eficaz para evitar el condicionamiento que causa el vómito anticipado, consiste en el uso de antieméticos antes y durante la quimioterapia, aunado a educación del paciente. Los enfermos deben saber que la náusea y el vómito se tratan mejor si ingieren los antieméticos antes de que se inicien los síntomas. Si se emplean antagonistas de la 5-HT_3 y dexametasona, puede ser posible prevenir el vómito casi en su totalidad, cuando se administra quimioterapia leve o moderadamente emetizante, y hasta en un 90 por ciento si se emplea quimioterapia muy emetizante. Es importante diferenciar entre las causas de vómito no relacionadas con la quimioterapia (hipercalcemia, obstrucción intestinal, metástasis cerebrales, narcóticos y radioterapia) de las relacionadas con la quimioterapia, porque el vómito no siempre se debe a ésta última.

La intensidad del efecto emetizante de los diversos agentes quimioterápicos es variable. De acuerdo a su tendencia a producir náusea y vómito, los agentes más comunes se clasifican en tres grupos [ver tabla 1]. Los que se utilizan con más frecuencia en la clínica corresponden al grupo de los que tienen efectos emetizantes moderados a bajos. Para cada grupo de agentes hay ciertos antieméticos que son más eficaces para prevenir la náusea y el vómito. Uno de los principios que se deben observar en el tratamiento con antieméticos es administrarlos a intervalos apropiados

para que sus concentraciones en la sangre sean las adecuadas en el momento en que probablemente se presentarán la náusea y el vómito, y mantener estas concentraciones durante el periodo que posiblemente durarán los síntomas. Hay que estar preparado para cambiar de antiemético, ya que la respuesta de los pacientes a estos agentes es muy variable. Entre los agentes antieméticos más activos para la quimioterapia moderada y muy emetizante se encuentran los antagonistas de la 5-HT_3 como el ondansetron y el granisetron.⁴ Estos medicamentos son más eficaces cuando se combinan con dexametasona y suelen administrarse por vía intravenosa antes de la quimioterapia.⁶⁻⁸ El ondansetron y el granisetron antagonizan los receptores de la 5-HT_3 en las terminaciones del nervio vago en el tubo digestivo y en la zona quimiorreceptora desencadenante del SNC. No tienen acción antidopaminérgica, por lo que no suelen asociarse con los efectos extrapiramidales adversos de otros antieméticos. El ondansetron y el granisetron pueden ocasionar diarrea o constipación, cefalea y aumento en los valores de las pruebas de función hepática. Los antagonistas de los receptores de dopamina, como la metoclopramida, también son muy útiles para tratar la náusea y el vómito asociados con quimioterapia moderada o muy emetizante.⁴ Estos medicamentos son más eficaces cuando se combinan con dexametasona.⁶⁻⁸ Los efectos extrapiramidales adversos son más comunes con los antagonistas de la dopamina, como la metoclopramina y la proclorperazina, en especial en pacientes jóvenes. Cuando se administra en dosis altas, la metoclopramida puede causar efectos extrapiramidales muy importantes, como inquietud, hipotensión y movimientos distónicos de los ojos, cara y cabeza. Estos efectos pueden manejarse agregando difenhidramina al programa de tratamiento antes de administrar las dosis altas de metoclopramida. La mayoría de los agentes antieméticos causan sedación, y algunos, como el loracepam, tienen el efecto conveniente de disminuir la ansiedad e inducir amnesia limitada. Por lo tanto, el loracepam puede ser útil para prevenir el condicionamiento que provoca el vómito anticipado. Se han empleado los cannabinoides para prevenir la náusea y el vómito, pero causan reacciones disfóricas. Los antagonistas serotoninérgicos son superiores a los dopaminérgicos para prevenir el vómito.⁹ En este momento, solo su alto costo evita que se usen en forma más amplia [ver tabla 2].

Tabla 1 Prevención de la náusea y el vomito producidos por agentes citotóxicos que suelen emplearse en el tratamiento del cáncer

	<i>Agente quimioterápico</i>	<i>Antiemético activo</i>	<i>Ejemplos de programas de tratamiento antiemético combinados o de un sólo agente</i>
Muy emetizantes	Cisplatino (>50mg/m ²) Dacarbazina (carboxamida imidazol [DTIC]) Estreptozocina, otras nitrosoureas Dactinomicina Mecloretamina Ciclofosfamida (1,000mg/m ²) Citarabina (ara-C)(³ 500mg/m ²)	Ondansetron Granisetron Tropisetron Metoclopramida Dexametasona Droperidol Haloperidol	Ondansetron (32mg I.V. en dosis única) más dexametasona (10-20 mg I.V. antes de la quimioterapia) Metaclopramida (2mg/kg I.V. 30 min. antes de la quimioterapia; repetir la dosis a la 1.5 y 3.5 hr después de iniciada la quimioterapia) más Dexametasona (10-20mg I.V. 20 min. antes de la quimioterapia) más Difenhidramina (50mg I.V. 30 min. antes de la metoclopramida, y según se requiera cada 4hr para tratarlas reacciones distónicas) <i>Opcional:</i> Loracepam (1.0-1.5 mg/m ² I.V. hasta un máximo de 3.0 mg, antes de la metoclopramida, dosis única) <i>Para la náusea y el vómito tardíos:</i> Metoclopramida (20mg V.O.q.i.d. durante 4 días) y dexametasona (8mg V.O.b.i.d. durante dos días y después 4 mg V.O.b.i.d. durante 2 días) ó Loracepam (1-2 mg V.O.) y proclorperazina (10mg V.O.); si ocurre inquietud o reacciones distónicas, puede emplearse difenhidramina (50 mg V.O. o I.V. según se requiera cada 4hr).
Moderadamente emetizantes	Dactinomicina Doxorrubicina (<750mg/m ²) Daunorrubicina Ciclofosfamida (<1,000mg/m ²) Carboplatino Mitomicina Procarbazina Carmustina Ifosfamida Plicamicina Citarabina (ara-C)(<500mg/m ²)	Ondansetron Metoclopramida Dexametasona Haloperidol Dronabinol	Metoclopramida (1 mg/kg I.V. 30 min. antes de la quimioterapia, cada 2hr, por tres dosis), dexametasona (10-20 mg I.V. o V.O.) y difenhidramina (50 mg I.V. antes de la metoclopramida y según se requiera cada 4hr para tratar las reacciones distónicas), continuar después con el esquema para quimioterapia con efecto emetizante mínimo. Ondansetron (8 mg V.O. 30 min antes de la quimioterapia, repetir a las 4 y 8 hr);después de tres dosis, seguir el esquema para quimioterapia con efecto ematizante mínimo.
Muy poco emetizantes	Vincristina Vinblastina Fluorouracilo Bleomicina Methotrexate Paclitaxel L-Asparaginasa	Procloroperazina Prometazina Tietilperazina Loracepam Trimetobenzamida	Proclorperazina (5-10 mg V.O. cada 4-6 hr), prometazina (25-50mg V.O. cada 4-6 hr) o tietilperazina (10 mg V.O. cada 8 hr), cada uno de estos agentes puede administrarse por razón necesaria.

	6-Tioguanina		
	Fludarabina		
	Etopósido		
	Busulfán		
	Melfalán		

Tabla 2 Costo de diversos antieméticos*				
	Nombre genérico	Nombre comercial en EUA	Presentación	Costo/Cantidad (en dólares EUA)
Administración parenteral	Dexametasona	Decadron	I.V.	0.20/20 mg
	Difenhidramina	Benadryl	I.V./I.M.	0.31/50 mg
	Haloperidol	Haldol	I.V.	0.04/5 mg
	Inapsina	Droperidol	I.V.	0.04/2 mg
	Loracepam	Ativan	I.V.	3.92/1 mg
	Metoclopramida	Reglan	I.V.	0.81/10 mg
	Ondansetron	Zofran	I.V.	41.24/10 mg
	Proclorperazina	Compazine	I.V./I.M.	0.65/10 mg
	Prometazina	Phenergan	I.V./I.M.	0.34/25 mg
	Tietilperazina	Torecan	I.M.	1.45/10 mg
	Trimetobenzamida	Tigan	I.M.	0.80/200 mg
Administración oral y rectal	Dexametasona	Decadron	Tabletas	0.07/4 mg
	Haloperidol	Haldol	Tabletas	0.02/2 mg
	Loracepam	Ativan	Tabletas	0.05/1 mg
	Metoclopramida	Reglan	Tabletas	0.03/10 mg
	Ondansetron	Zofran	Tabletas	14.86/8 mg
	Proclorperazina	Compazine	Tabletas	0.60/10 mg
			Espansule	1.34/30 mg
	Prometazina	Phenergan	Supositorios	1.91/25 mg
			Tabletas	0.03/25 mg
	Tietilperazina	Torecan	Supositorios	1.63/25 mg
			Tabletas	0.33/10 mg
			Supositorios	0.54/10 mg
	Trimetobenzamida	Tigan	Cápsulas	0.29/250 mg
	Difenhidramina	Benadryl	Supositorios	0.16/200 mg
	Dronabinol	Marinol	Cápsulas	0.02/50 mg
			Cápsulas	1.99/2.5 mg
			Cápsulas	7.99/10 mg

* Los costos se tomaron de las recomendaciones para 1993-1994 del Stanford University Hospital Pharmacy and Therapeutics Comitée.

APOYO NUTRICIONAL

Durante su progresión el cáncer puede acompañarse de desnutrición, pero esto no es inevitable y ni siquiera común en algunas enfermedades malignas. La pérdida de peso que se presenta en muchos pacientes con cáncer obedece a múltiples factores, los cuales no se han esclarecido por completo, aunque resulta evidente que la ingestión deficiente de calorías, que es la causa global predominante de la pérdida de peso, es el resultado común de la progresión de la enfermedad o del tratamiento. Otros factores agregados a los que se le ha atribuido la pérdida de peso son el consumo de calorías por el tejido tumoral y los efectos remotos que el cáncer ejerce sobre el metabolismo. En los tumores malignos que afectan al tubo digestivo, los trastornos en la ingestión o absorción de los alimentos o la diarrea ocasionan desnutrición. También debe considerarse el aumento en los requerimientos de energía que conlleva el estado febril. Además, la náusea, la debilidad y las alteraciones en el sentido del gusto o del olfato suprimen el apetito. No hay una relación directa clara entre la masa tumoral y la pérdida de peso: la carga tumoral no explica porqué la mayoría de los pacientes con cáncer de mama progresivo no presentan caquexia, en tanto que la mayoría de los pacientes con cáncer pulmonar sí la presentan. Las investigaciones sugieren que la producción del huésped de varias citocinas inflamatorias, como la

interleucina-1, la interleucina-6, el interferón alfa y el factor de necrosis tumoral - α (caquectina), son responsables de la desnutrición en los pacientes con cáncer.¹⁰

No se ha esclarecido aún la importancia de la desnutrición en el tratamiento y la curación del cáncer,¹¹ en parte porque hay, si acaso, pocas modalidades terapéuticas curativas para los tipos comunes de cáncer una vez que presenta recurrencia después del tratamiento primario. Esto no quiere decir que un buen estado de nutrición no sea una meta importante en la atención a los pacientes cancerosos, ya que la debilidad, la fatiga y la pérdida del vigor disminuyen la calidad de vida. En la medida en que los síntomas se deban a factores nutricionales, deben corregirse mediante el aumento en la ingestión de calorías. El mejor enfoque inicial a los problemas nutricionales del paciente con cáncer es tratar siempre la enfermedad maligna de fondo. Si no hay posibilidad de una respuesta significativa al tratamiento, entonces no es conveniente el apoyo nutricional enérgico, a pesar de que éste pudiera mejorar el estado nutricional del paciente. Por otra parte, se debe dar apoyo nutricional si esto mantendrá al paciente durante un periodo terapéutico que se sabe será curativo o muy eficaz.

Si está indicado el apoyo nutricional, la vía enteral es la preferida para su administración, sobre todo en los enfermos que tienen anorexia pero que conservan una función gastrointestinal adecuada. El ayudar al paciente con anorexia requiere no sólo comprender las técnicas de la nutrición sino tener gran paciencia y habilidad para comprometer al paciente y a sus familiares a que aumente su ingestión de calorías. El acetato de megestrol, administrado en dosis altas, estimula el apetito y el incremento de peso que no se debe a líquido, y tiene muy pocos efectos adversos de importancia en los pacientes con anorexia y caquexia.¹² Las sondas para alimentación nasogástrica también son eficaces, y aunque por lo general no son necesarias, se puede realizar una gastrostomía o aplicar otros métodos quirúrgicos de acceso al tubo digestivo.

Si no es posible la vía enteral, entonces habrá que considerar la nutrición parenteral total (NPT). Sin embargo, en la práctica es relativamente raro que se requiera NPT en la atención al paciente con cáncer. Las indicaciones más comunes para esta modalidad nutricional son las operaciones gastrointestinales o las complicaciones quirúrgicas que interfieren con la función gastrointestinal y la radioterapia o la quimioterapia que hacen necesario mantener al paciente durante dos o más semanas con una ingestión de calorías adecuada. Hay pocas pruebas que indiquen que la NPT mejore la tasa de respuesta cuando se administra al mismo tiempo que la quimioterapia.¹³ Algunos autores han revisado varios aspectos de la relación entre el cáncer y la nutrición.¹⁴

TRATAMIENTO DEL DOLOR

Es comprensible que la mayoría de las personas tengan temor al dolor crónico. Cuando éste no se alivia, produce debilidad y da lugar a cambios en la personalidad y en la capacidad funcional, disminuye el apetito, altera los hábitos de sueño y la capacidad para la concentración, causa irritabilidad, afecta a las relaciones familiares y maritales, y a veces es causa de suicidio. Estas consecuencias son frustrantes y destructoras no sólo para el paciente sino también para los miembros de su familia y los profesionales de la salud que intervienen en su atención. El tratamiento es difícil en virtud de que con frecuencia el dolor y sus manifestaciones son causados por trastornos fisiológicos complejos, así como influidos por rasgos de la personalidad del individuo, depresión, ansiedad, temores y actitudes sobre las cuales el médico tiene poco control. El alivio del dolor producido por el cáncer debe ser una de las primeras prioridades en el tratamiento de todas las personas que padecen enfermedades malignas. Las evidencias siguen demostrando que el dolor se trata menos de lo debido en los pacientes con cáncer.¹⁵

Los principios fundamentales del tratamiento del dolor consisten en determinar la causa fisiológica del mismo y en formular un plan eficaz para tratar tanto la causa como los síntomas. El enfoque inicial al tratamiento del dolor es el mismo que el que se pone en práctica para aliviar cualquier otro síntoma. Las características del dolor como su irradiación, los factores que atenúan su intensidad, sus relaciones temporales y su impacto sobre las actividades del paciente, suelen indicar la causa del mismo. Al realizar la exploración física, se pondrá especial atención a la anatomía de hueso, músculos y nervios de la región dolorosa; la presión, los movimientos o los cambios de posición son útiles para identificar la causa. Los estudios de imágenes, sobre todo la TC y la IRM, son de utilidad para determinar si el dolor es causado por infiltración tumoral. En la mayoría de los casos el dolor en pacientes con cáncer se relaciona con progresión de la enfermedad; sólo en el 25 por ciento de los pacientes ambulatorios con cáncer el dolor se debe al tratamiento, a padecimientos previos o a problemas musculoesqueléticos comunes.¹⁶ Cualquiera que sea la causa del dolor, habrá que prestarle la debida atención y determinar su causa.

Al comenzar a tratar el dolor producido por el cáncer, siempre se recurre a radioterapia, intervención quirúrgica o quimioterapia para tratar la enfermedad maligna de fondo. En casi todos los casos el tratamiento específico del cáncer produce alivio considerable. Por ejemplo, el dolor óseo por lesiones líticas casi siempre se alivia con radioterapia. Cuando el tratamiento local, sistémico o combinado de la enfermedad no alivia el dolor, se intentarán otras modalidades terapéuticas como farmacoterapia, neurocirugía, modificación del comportamiento o técnicas de biorretroalimentación.

Al seleccionar los agentes farmacológicos se toma en cuenta su potencia analgésica por vía oral, la potencia analgésica relativa comparada con otros analgésicos, la duración de sus efectos y las necesidades y deseos del paciente.¹⁷ Los agentes farmacológicos para el tratamiento del dolor se dividen en tres grupos: analgésicos no narcóticos, narcóticos y adyuvantes. En el primer grupo se encuentran los diversos agentes que ejercen su

efecto en los tejidos periféricos, independientemente de los receptores opioides, por diversos mecanismos. El principal mecanismo de acción de los analgésicos no narcóticos consiste en evitar la síntesis de prostaglandinas. Todos los analgésicos narcóticos se fijan a los receptores opioides del sistema nervioso central y periférico; por lo general son agonistas morfinicos, aunque pueden ser agonistas y antagonistas mixtos o solo agonistas parciales. Los analgésicos adyuvantes tienen características químicas y farmacológicas diversas, pero todos intensifican la analgesia que producen los narcóticos.¹⁷

Se pueden emplear muchos tipos de analgésicos para tratar el dolor crónico producido por el cáncer, pero es conveniente seguir un plan.¹⁸ Para lograr una eficacia máxima, se administran todos los analgésicos con un horario específico. Dos aspectos importantes a considerar son la dosis y la frecuencia de la administración, las cuales se ajustan de acuerdo a la duración del efecto analgésico informado por cada paciente. Se debe seguir una secuencia en el empleo de los analgésicos; primero se utilizan los no narcóticos, luego los agentes no narcóticos junto con narcóticos y después los analgésicos narcóticos con o sin medicamentos adyuvantes. Aunque los narcóticos son los que tienen la máxima potencia analgésica, no se emplean inicialmente en la mayoría de los pacientes ambulatorios, en virtud de que muchas veces se logra el alivio con un agente no narcótico y porque los agentes narcóticos tienen efectos colaterales importantes (ver adelante).

Muchos pacientes, sobre todo los que tienen infiltración ósea por el tumor, experimentan considerable alivio del dolor sólo con aspirina (650 mg), acetaminofén (650 mg) u otro agente antiinflamatorio no esteroide (AINE), como ibuprofén, naproxén sódico o diflunisal, administrado cada tres a cuatro horas. Los AINE constituyen el tratamiento de elección para el dolor leve a moderado, y deben ser los primeros empleados para el manejo del dolor en la mayoría de los pacientes con cáncer. Tal vez el acetaminofén no tenga la eficacia analgésica ni la potencia antiinflamatoria de la aspirina, pero ofrece la ventaja de que no altera la función plaquetaria ni irrita el estómago y, por consiguiente, es preferible en pacientes a los que se les administra quimioterapia o que padecen úlceras pépticas.

Si el tratamiento con un solo agente no narcótico no es suficiente, se añade a la aspirina o al acetaminofén un narcótico opioide como la codeína para reforzar el efecto analgésico [ver tabla 3].¹⁹ Sin embargo, la codeína (65 mg) o el propoxifeno (65 mg) solos no son más eficaces que la aspirina.²⁰ Si no se logra aliviar el dolor con la administración periódica y frecuente de aspirina o acetaminofén con codeína u oxycodona (Percocet), se intentarán otros analgésicos narcóticos, por lo común morfina, hidromorfona (Dilaudid), metadona (Dolophine), fentanil (Duragesic) o levorfanol (Levo-Dromoran). La morfina sigue siendo el mejor agente para tratar el dolor crónico y puede administrarse en fórmulas de larga acción por vía oral. La administración transdérmica de opiáceos (v.gr., fentanil) es muy eficaz para mantener niveles suficientes en sangre, que provocan alivio adecuado del dolor. Debido a la facilidad de la administración oral en los pacientes ambulatorios, la hidromorfona (narcótico de acción corta) y la metadona (narcótico de acción prolongada) son quizá los narcóticos más empleados además de la morfina y la codeína.²¹ La meperidina (Demerol), que se usa con frecuencia para el dolor quirúrgico agudo, no es útil para el tratamiento del dolor crónico del cáncer porque su uso a largo plazo puede causar el acúmulo de metabolitos neurotóxicos.²² Los narcóticos tienen efectos colaterales importantes como sedación, somnolencia, náusea, vómito, estreñimiento, espasmo biliar y urinario y depresión respiratoria. Cuando se presenta ésta última, se resuelve mediante la administración de naloxona. Algunas consideraciones importantes respecto al uso de estos agentes son (1) deben establecerse esquemas de administración con horario fijo durante todo el día, y las dosis adicionales dependerán de las necesidades del paciente, (2) las dosis deben aumentarse con el tiempo para mantener el efecto analgésico, a pesar de que parezcan muy grandes, (3) el agente debe administrarse antes de que el dolor alcance su máxima intensidad, por que es más fácil prevenirlo que tratarlo, (4) las vías de administración oral y transdérmica son preferibles a las vías parenterales, y (5) la constipación se evita con una profilaxis agresiva.¹⁸

Tabla 3 Potencias relativas de los analgésicos opioides usados para el dolor severo

Medicamento	Dosis* (mg)			Comentarios
	I.M.	V.O.	Duración (hr)	
Antagonistas opioides				
Morfina	10	20-60	3-6	Disponible con tabletas de liberación prolongada
Codeína	130	30-60	3-5	Por lo general se usa en combinación con aspirina o acetaminofén; 60 mg V.O. equivalen a 650 mg de acetaminofén V.O., los riesgos de dependencia son menores que con la morfina
Dihidrocodeína	-	32	-	Disponible en combinación con aspirina, el riesgo de dependencia es menor que el de la morfina
Fentanil (Duragesic, fentanil oralet)	0.1	-	1-2	Disponible en parches transdérmicos (liberan medicamento durante 72 hr) y como pastillas semejantes a caramelos
Hidrocodona	-	5-10	-	Disponible en combinación con aspirina o acetaminofén; 10 mg V.O. euquivalen a 80 mg de codeína V.O.
Hidromorfona (Dilaudid)	1.3	4-8	3-5	Disponible como supositorio
Levorfanol (Levo-Dromoran)	2.3	-	4-6	Posible depresión significativa del SNC con su uso repetido
Meperidina (Demerol, Pethidine)	75	50	2-4	Metabolito de larga duración que puede producir delirio
Metadona (Dolophine)	10	10-20	4-6	Su vida media es más larga que su efecto analgésico; posible depresión significativa del SNC con su uso repetido
Oxicodona	-	5-10	-	Disponible en combinación con aspirina o acetaminofén; 10 mg V.O. equivalen a 90 mg de codeína V.O.
Oximorfona (Numorphan)	1.0	-	3-5	Disponible como supositorio
Propoxifeno (Darvon)	-	HCl:65 Napsilato: 100	-	Disponible en combinación con aspirina o acetaminofén; los metabolitos tóxicos, de vida media larga, causan delirio,convulsiones y cardiotoxicidad
Antagonistas opioides parciales [‡]		4-6		
Buprenorfina (Buprenex)	0.4		-	Disponible en preparación sublingual; agonista parcial y potente
Antagonistas-antagonistas opioides [‡]		-		
Butorfanol (Stadol)	2.0	-	3-6	Disponible como aerosol nasal
Dezocina (Dalgan)	10	-	3-6	-
Nalbufina (Nubain)	12	50	4-6	Tiene efectos psicomiméticos
Pentazocina (Talwin)	60		2-4	50 mg V.O. equivalen a 60 mg de codeína V.O.; su inyección irrita los tejidos; tiene efectos psicomiméticos

* La dosis es equivalente a 10 mg de morfina I.M.

^tNo administrar a pacientes de agonistas puros por el riesgo de precipitar supresión. Todos pueden

ocasionar abuso, pero menos que la morfina.

Los narcóticos pueden usarse junto con medicamentos adyuvantes para aumentar su analgesia. Entre estos últimos se incluyen anticonvulsivantes, antidepresivos, neurolépticos, anestésicos locales, antiarrítmicos y esteroides que actúan sobre los sistemas de receptores no opioides. Estos agentes pueden producir analgesia en pacientes que desarrollan tolerancia a los narcóticos,¹⁷ y pueden usarse también en forma aislada. Los antidepresivos, como la amitriptilina, pueden aliviar el dolor neuropático, un tipo de dolor para el que los agentes adyuvantes son especialmente eficaces.

A muchos pacientes y algunos médicos les preocupa sobremanera que la administración de narcóticos ocasione farmacodependencia. La dependencia física y la tolerancia a los narcóticos son consecuencia fisiológicas normales de la administración prolongada de narcóticos en todos los individuos. Sin embargo, muy pocos pacientes con cáncer experimentan los cambios psicológicos que caracterizan a la dependencia psicológica, y no buscan que se les administren los narcóticos después que ha sido cedido el dolor.²³ En la mayoría de los enfermos con dolor crónico, la preocupación por aspectos como la dependencia psicológica y física y la tolerancia no tienen trascendencia ya que con mucha frecuencia se emplean los narcóticos en las etapas terminales de la enfermedad. Sin embargo, los médicos deben reconocer los síntomas físicos de supresión que se asocian con la reducción en el uso de narcóticos (v.gr., inquietud, náusea, vómito, diarrea, taquicardia), en especial en pacientes que cambian del hospital a su casa o que tienen una falta de acceso temporal al medicamento.

El tratamiento del dolor crónico por medios quirúrgicos, modificación del comportamiento y psicoterapia es menos común que los tratamientos farmacológicos, pero estos enfoques son de utilidad en algunos pacientes específicos.¹⁷ Por lo general se emplea el tratamiento quirúrgico cuando el dolor está lateralizado en una región específica del cuerpo, por ejemplo, las extremidades inferiores. Diversos procedimientos alivian el dolor, como la rizotomía, la cordotomía, la neurotomía y la hipofisectomía. Sin embargo, los procedimientos quirúrgicos con frecuencia son rechazados por los pacientes, ya que temen quedar con alteraciones neurológicas permanentes. Se utilizan bloqueos nerviosos mediante anestésicos locales con fines diagnósticos para determinar la utilidad de los bloqueos nerviosos permanentes y otros procedimientos neuroquirúrgicos diversos. Los programas de modificación del comportamiento, que se basan principalmente en técnicas de relajación y de instrucción a los pacientes, son de gran utilidad para muchos de ellos porque el temor y la ansiedad suelen contribuir de manera importante a la experiencia del dolor. Cada vez es más común el empleo de estimulación eléctrica nerviosa transcutánea (TENS, por sus siglas en inglés) o de biorretroalimentación. Cuando ésta última se combina con el entrenamiento en técnicas de relajación, es de especial utilidad en los pacientes que tienen dolor en las extremidades. Aún no se ha determinado si la acupuntura es útil en el tratamiento del dolor crónico producido por el cáncer.

Enfoque terapéutico de utilidad no demostrada en pacientes con cáncer

Si bien el arsenal de modalidades terapéuticas curativas en el cáncer es limitado, los nuevos enfoques deben aplicarse en la práctica clínica sólo después de un estudio científico exhaustivo mediante estudios clínicos controlados. Si no se observa este principio, no habrá bases comunes para la discusión o perfeccionamiento de las modalidades terapéuticas que vayan surgiendo. En diversas épocas se han propuesto varios dispositivos, medicamentos y dietas para la curación del cáncer, pero casi todos ellos han caído en desuso.²⁴

Se han empleado mucho varios métodos para el tratamiento del cáncer cuya eficacia no se ha demostrado. Uno de ellos, el uso de Laetrile, ha sido analizado en estudios clínicos controlados en pacientes con diversos trastornos malignos sin tratamiento previo. También se ha evaluado en un estudio controlado la administración de grandes dosis de vitamina C en pacientes con diversos tipos de cáncer y sin tratamiento previo. Ni el Laetrile ni la vitamina C han sido más eficaces que el placebo para aliviar los síntomas, producir remisiones o prolongar la supervivencia del paciente.^{25,26}

Con frecuencia los pacientes con cáncer ingieren grandes dosis de vitamina A, vitamina C, vitamina E, selenio y otras vitaminas y minerales. Esta práctica puede deberse a que los pacientes confunden los métodos de inducción o prevención del cáncer con los métodos de tratamiento.¹⁴ Por otro lado, las evidencias sugieren que pueden emplearse los retinoides para tratar la leucoplaquia y prevenir la aparición de cáncer.²⁷ Debido a que las dosis grandes de vitaminas y minerales pueden ser dañinas, los pacientes deben limitarse a las raciones dietéticas recomendadas (RDR) [ver tabla 4]. Por ejemplo, en un estudio controlado con placebo, los fumadores cuyas dietas fueron suplementadas con vitamina A tuvieron mayor incidencia de cáncer de pulmón comparando con fumadores a los que no se agregó vitamina A.²⁸

Tabla 4 Raciones dietéticas de vitaminas recomendadas para adultos

<i>Nutriente</i>	<i>Hombres (>-51 años)</i>	<i>Mujeres (>-51 años)</i>
Vitamina A	1,000 equivalentes de retinol*	800 equivalentes de retinol*
Vitamina D	200UI	200 UI
Vitamina E	10 UI	8 UI
Vitamina C	60 mg	60 mg
Vitamina B ₆	2 mg	1.6 mg
Vitamina B ₁₂	2 mg	2 mg
Folato	200 mg	180 mg
Calcio	800 mg	800 mg

Nota: cuando se ingieren suplementos, la dosis no debe exceder el doble de la ración recomendada, excepto para la vitamina E, que parece ser para adultos sanos en dosis de hasta 400 UI.

*Un equivalente de retinol es igual a 6 mg de β -caroteno, por lo que 1,000 equivalentes de retinol de vitamina A es igual a 6,000 mg de β -caroteno.

Otro método para tratar el cáncer cuya utilidad no se ha comprobado es la restricción de algunos alimentos de la dieta. Es relativamente común que los pacientes confundan el empleo de una dieta para el tratamiento del cáncer con su uso para la prevención del mismo. Muchos pacientes con cáncer metastásico consumen dietas bajas en carnes rojas y grasas porque han leído que existe un riesgo mayor de cáncer en poblaciones cuyas dietas son ricas en estos alimentos. Aunque algunos tipos de cáncer guardan relación con factores dietéticos, no hay pruebas de que las restricciones alimentarias tengan un efecto terapéutico en quienes ya lo padecen.

El tratamiento inmunoaugmentativo (TIA) tiene por objeto reforzar la respuesta inmune del paciente a las células cancerosas mediante la inyección de fracciones del suero no bien definidas. El TIA tiene fundamentos terapéuticos muy débiles y no ha demostrado ser eficaz en la clínica.^{29,30}

Otro método para el tratamiento del cáncer que se utiliza en muchas partes pero cuya eficacia no se ha demostrado es el de Simonton, que se basa en la hipótesis de que algunos elementos de la personalidad contribuyen a la susceptibilidad al cáncer. En este tratamiento se combina la atención médica habitual con el asesoramiento y las técnicas de relajación y visualización, en las cuales el paciente crea una imagen mental de su tumor y del ataque al mismo por sus defensas corporales. En muchos lugares se han distribuido grabaciones sobre estas técnicas de relajación y visualización. El método de Simonton tiene algunas virtudes. A todos los pacientes les beneficia estar relajados, y la técnica de visualización les brinda la sensación necesaria de cierto control de la situación, lo cual no se logra con muchos otros tratamientos. Sin embargo, existe preocupación de que el paciente malinterprete que la hipótesis de Simonton significa que él mismo es el responsable de haber adquirido el cáncer. Esta interpretación da lugar a sentimientos de culpa y depresión, y hace que el paciente abandone métodos terapéuticos científicamente establecidos. No hay pruebas científicas de que los pensamientos o las creencias de un individuo produzcan cáncer o controlen su progresión, pero esta creencia sigue siendo popular.^{31,32} Por otra parte, se ha demostrado que no hay un tipo de personalidad que confiera propensión al desarrollo del cáncer, premisa fundamental de la hipótesis de Simonton.³³

Comunicación, adaptación y cuidados terminales

Los pacientes con cáncer esperan que se les dé una atención médica de la misma calidad que la que se les brinda a otro grupo de pacientes, y ello lleva implícito capacidad profesional, atención a los síntomas, preocupación y oportunidad para charlar con ellos sobre sus problemas médicos y personales. Hay ciertos aspectos en la atención al paciente con cáncer que deben atenderse en forma específica, como información al paciente que tiene cáncer o sobre el pronóstico de su enfermedad, ayudarlo a su adaptación emocional y atenderlo durante la fase terminal de la enfermedad.³⁴

Se ha escrito mucho sobre la conveniencia de informar a los pacientes con cáncer respecto a su diagnóstico.³⁵ En la actualidad, en Estados Unidos de Norteamérica, la aplicación generalizada del consentimiento informado, el aumento en los problemas del cáncer y de la atención a la salud por parte de los medios de comunicación, los continuos cambios en la relación entre el paciente y el médico y el que cada vez es más común que los enfermos busquen la opinión de otro médico, prácticamente han eliminado este problema. Casi todos los pacientes saben por qué se les toma una biopsia y la mayoría pregunta por los resultados. La discusión frecuente de este problema deja en segundo término otro relacionado que es más importante: el informar al paciente, con cáncer recién diagnosticado o con recurrencia de una neoplasia, acerca de su pronóstico.

El método que utiliza cada médico para informar al paciente acerca de su diagnóstico y pronóstico es variable.³⁶ Sin embargo, todos los médicos deben valorar su enfoque y tratar de incorporar la experiencia que otros han adquirido en sus contactos con pacientes y familiares. Algunos elementos decisivos para informar al paciente acerca de su diagnóstico y pronóstico son:

1. Comenzar por informarse con el paciente y sus familiares para establecer el grado de comprensión que hayan adquirido acerca del problema. Esto le hace ver al paciente que el médico se preocupa y respeta sus ideas, y a la vez, permite al médico darse cuenta de la cultura médica del paciente y sus familiares, del interés del enfermo por la información, de qué tanta información comunicar en la charla inicial y de las preocupaciones o ideas erróneas que pudieron no haberse reconocido antes.
2. La información ofrecida debe ser realista y en términos accesibles. La veracidad en este momento probablemente favorecerá una relación duradera y de confianza con el paciente.
3. No es conveniente darle mucha información al enfermo. Este no recordará la mayor parte de lo que se le dijo pero sí el contenido emocional y el significado global de la charla. El reconocer ante el paciente que probablemente no recordará lo que se dijo le permitirá hacer preguntas y aclarar dudas en entrevistas subsecuentes.
4. En la medida de lo posible se debe facilitar la información en presencia de su cónyuge, un miembro de la familia u otra persona importante. Esto asegura una actitud abierta entre el paciente y sus seres queridos y al primero le brinda apoyo y le permite contar con alguien más a quien recurrir para aclarar sus dudas. No es conveniente dar cierta información al paciente y, aparte, dar otra a los miembros de la familia. El decirle sólo algunas cosas al enfermo le hará sentir que se le está ocultando algo y esto tal vez haga que pierda la confianza en el médico y sus familiares.
5. Es muy importante dar siempre la información con el mayor tacto posible y en los momentos más oportunos.
6. No hay que dar por terminada una charla sin antes expresar al paciente que se hará todo lo posible por ayudarlo, no importa cuán desfavorable sea el pronóstico. Hay muchos pacientes que no tienen posibilidades de curarse, pero no hay enfermos por quienes no se pueda hacer algo.

El informar a una persona que tiene recurrencia del cáncer quizá es aún más difícil que hacerle saber el diagnóstico inicial. Cuando se diagnostica por primera vez una enfermedad maligna, con frecuencia existe la posibilidad de que se cure pero, con pocas excepciones, las recurrencias de los tumores malignos comunes tienen pocas posibilidades, si acaso, de curación. Este mal pronóstico dificulta mucho más el adoptar una actitud franca, abierta y confortante. No hay datos sobre cuál es el enfoque apropiado para informar a un paciente que tiene recurrencia de un cáncer, pero son importantes las mismas consideraciones que se mencionaron antes, inclusive el asegurar que se hará lo posible para ayudar al paciente. Sin embargo, hay una diferencia muy importante: con el tiempo, el enfermo debe comprender que su padecimiento agudo se ha convertido en crónico y la consecuencia importante de esto es que las metas del tratamiento ahora son controlar el cáncer y no curarlo. El no hacer conciente al paciente de este aspecto importante puede originar expectativas inadecuadas por parte del paciente, que se sienta un extraño en la institución médica, tenga sentimientos de hostilidad y no se ajuste al tratamiento.

Durante la entrevista inicial es posible identificar a los pacientes oncológicos que no se apegarán bien al tratamiento. Son personas solteras, que viven solas, divorciadas, desempleadas, desplazadas geográficamente (v.gr., universitarios que viven en una nueva comunidad o que son tratados en centros alejados de sus hogares) o con tendencia a la inadaptación. Estos hechos son algunos de los que se investigan con un interrogatorio minucioso y el descubrirlos debe servir de advertencia para que el médico considere la posibilidad de que un paciente requerirá de más ayuda para adaptarse a su enfermedad maligna. Algunos estudios han demostrado que un método sencillo y eficaz para mejorar la calidad de adaptación es ilustrar al paciente sobre los aspectos médicos y terapéuticos de su enfermedad.³⁷ Los cursos didácticos en técnicas de relajación, habilidades para hacer frente a los problemas, comunicación y fortalecimiento psicológico ayudan a la adaptación.³⁸ La psicoterapia de apoyo en grupo es muy eficaz para muchas clases diferentes de pacientes, sobre todo los que no tienen familiares o que están apartados de los amigos o de la familia. Raras veces es necesaria la psicoterapia individual, pero es útil en quienes tienen problemas graves o problemas de adaptación de fondo. El empleo de sedantes es un mal sustituto de la comunicación, el asesoramiento y el apoyo interpersonal. Cuando la depresión es muy intensa, se requieren fármacos antidepresivos o consulta psiquiátrica. Un elemento importante para ayudar a que el paciente acepte la idea de que padece cáncer consiste en transmitirle la sensación de que tiene controlada su existencia.

Los cuidados terminales son la continuidad de la atención que el paciente ha recibido durante las etapas no terminales de su enfermedad. El comportamiento inicial para ayudar en todo momento al paciente deberá tener las mismas metas generales: mantener al paciente en el mejor estado funcional posible y controlar la enfermedad y sus manifestaciones. La mayoría de los pacientes preferirían morir en su casa o por lo menos en lugares que les son familiares. Las familias pueden o no sentirse cómodas con esta preferencia. El papel del médico es determinar los deseos del enfermo y adaptarse a ellos en la forma que sea menos incómoda para el paciente. A diferencia de los médicos, la mayoría de los pacientes y los miembros de la familia nunca han visto morir a alguien, de modo que es responsabilidad del médico informar al paciente y su

familia acerca de la muerte, describirles escenas realistas de lo que probablemente ocurrirá y asesorarlos sobre las circunstancias que faciliten su tolerancia a esta experiencia. La psicodinámica y otros aspectos de los cuidados terminales son problemas importantes.

Muchas comunidades cuentan con hospicios para la atención de los pacientes. Un hospicio puede verse como una modalidad de atención o como una institución en la que se lleva a cabo un programa integrado con la participación de personal profesional capacitado y voluntarios que ayudan en el apoyo a los pacientes moribundos. Se ha escrito mucho sobre la importancia del hospicio en el control del dolor; sin embargo, se subestimaría dicha importancia si se considerara que es éste el único aspecto que se atiende en ellos.³⁹ La atención a las necesidades físicas, emocionales y espirituales del paciente y sus familiares en su totalidad es lo que caracteriza al concepto de hospicio.⁴⁰ Los elementos de esta atención se han incorporado tradicionalmente en casi todas las comunidades, aunque tal vez de manera no institucional en un hospicio. Este puede ser un centro privado, una sala o sección con camas en un hospital o un programa de visita al hogar del paciente. En una descripción reciente sobre la importancia de la intervención del médico en el proceso del fallecimiento y los rituales que lo caracterizan, se ponen de relieve las características del concepto de hospicio.⁴¹

Bibliografía

1. Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK: The Will Rogers phenomenon: stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. *N Engl J Med* 312:1604, 1985
2. Rosenberg SA: Combined-modality therapy of cancer: what is it and when does it work? *N Engl J Med* 312:1512, 1985
3. Pass HI: Photodynamic therapy in oncology: mechanisms and clinical use. *J Natl Cancer Inst* 85:443, 1993
4. Grunberg SM, Hesketh PJ: Control of chemotherapy-induced emesis. *N Engl J Med* 329:1790, 1993
5. Cubeddu LX: Mechanisms by which cancer chemotherapeutic drugs induce emesis. *Semin Oncol* 19(suppl 15):2, 1992
6. Roila F, Tonato M, Cognetti F, et al: Prevention of cisplatin-induced emesis: a double-blind multicenter randomized crossover study comparing ondansetron and ondansetron plus dexamethasone. *J Clin Oncol* 9:675, 1991
7. Kris MG, Gralla RJ, Tyson LB, et al: Controlling delayed vomiting: double-blind, randomized trial comparing placebo, dexamethasone alone, and metoclopramide plus dexamethasone in patients receiving cisplatin. *J Clin Oncol* 7:108, 1989
8. Bonnetterre J, Chevallier B, Metz R, et al: A randomized double-blind comparison of ondansetron and metoclopramide in the prophylaxis of emesis induced by cyclophosphamide, fluorouracil, and doxorubicin or epirubicin chemotherapy. *J Clin Oncol* 8:1063, 1990
9. De Mulder PHM, Seynaeve C, Vermorken JB, et al: Ondansetron compared with high-dose metoclopramide in prophylaxis of acute and delayed cisplatin-induced nausea and vomiting: a multicenter, randomized, double-blind, crossover study. *Ann Intern Med* 113:834, 1990
10. Langstein HN, Norton JA: Mechanisms of cancer cachexia. *Hematol Oncol Clin North Am* 5:103, 1991
11. Chlebowski RT: Critical evaluation of the role of nutritional support with chemotherapy. *Cancer* 55:268, 1985

12. Loprinzi CL, Ellison NM, Schaid DJ, et al: Controlled trial of megestrol acetate for the treatment of cancer anorexia and cachexia. *J Natl Cancer Inst* 82:1127, 1990
13. McGeer AJ, Detsky AS, O'Rourke K: Parenteral nutrition in cancer patients undergoing chemotherapy: a meta-analysis. *Nutrition* 6:233, 1990
14. Clifford C, Kramer B: Diet as risk and therapy for cancer. *Med Clin North Am* 77:725, 1993
15. Cleeland Cs, Gonin R, Hatfield AK, et al: Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. *N Engl J Med* 330:592, 1994
16. Daut RL, Cleeland Cs: The prevalence and severity of pain in cancer. *Cancer* 50:1913, 1982
17. Foley KM: The treatment of cancer pain. *N Engl J Med* 313:84, 1985
18. Jacox A, Carr DB, Payne R: New clinical-practice guidelines for the management of pain in patients with cancer. *N Engl J Med* 330:651, 1994
19. Moertel CG, Ahmann DL, Taylor WF, et al: Relief of pain by oral medications: a controlled evaluation of analgesic combinations. *JAMA* 229:55, 1974
20. Moertel CG, Ahmann DL, Taylor WF, et al: A comparative evaluation of marketed analgesic drugs. *N Engl J Med* 286:813, 1972
21. Ettinger DS, Vitale PJ, Trump DL: Important clinical pharmacologic considerations in the use of methadone in cancer patients. *Cancer Treat Rep* 63:457, 1979
22. Kaiko RF, Foley KM, Grabinski PY, et al: Central nervous system excitatory effects of meperidine in cancer patients. *Ann Neurol* 13:180, 1983
23. Porter J, Jick H: Addiction rare in patients treated with narcotics. *N Engl J Med* 302:123, 1980
24. Henney JE: Unproved methods of cancer treatment. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 2nd ed. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, Eds. JB Lippincott Co, Philadelphia, 1985, p 2333
25. Moertel CG, Fleming TR, Creagan ET: High-dose vitamin C versus placebo in the treatment of patients with advanced cancer who have had no prior chemotherapy: a randomized double-blind comparison. *N Engl J Med* 312:137, 1985
26. Moertel CG, Fleming TR, Rubin J, et al: A clinical trial of amygdalin (Laetrile) in the treatment of human cancer. *N Engl J Med* 306:201, 1982
27. Smith MA, Parkinson DR, Cheson BD, et al: Retinoids in cancer therapy. *J Clin Oncol* 10:839, 1992
28. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention study Group. *N Engl J Med* 330:1029, 1994
29. Immunoaugmentative therapy: assessing an untested therapy (editorial). *JAMA* 259:3457, 1988

30. Green S: Immunoaugmentative therapy: an unproven cancer treatment. JAMA 270:1719, 1993
31. Fox BJ: Current theory of psychogenic effects on cancer incidence and prognosis. Journal of Psychosocial Oncology 1:17, 1983
32. Angell M: Disease as a reflection of the psyche (editorial). N Engl J Med 312:1570, 1985
33. Cassileth BR, Lusk EJ, Miller Ds, et al: Psychosocial correlates of survival in advanced malignant disease? N Engl J Med 312:1551, 1985
34. Stockdale FE: Management of the terminally ill patient. Management of Common Problems in Geriatric Medicine. Ebaugh FG Jr, Ed. Addison-Wesley Publishing Co, Menlo Park, California, 1981, p272
35. Radovsky 55: Bearing the news. N Engl J Med 313:586, 1985
36. Hersh SP: Psychologic aspects of patients with cancer. Cancer: Principles and Practice of Oncology, 2nd ed. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, Eds. JB Lippincott Co, Philadelphia, 1985, p 2051
37. Jacobs C, Ross RD, Walker IM, et al: Behavior of cancer patients: a randomized study of the effects of education and peer support groups. Am J Clin Oncol 6:347, 1983
38. Blumberg BD, Kerns PR, Lewis MJ: Adult cancer patient education: an overview. Journal of Psychosocial Oncology 1(summary vol):19, 1983
39. Kane RL, Bernstein L, Wales J, et al: Hospice effectiveness in controlling pain. JAMA 253:2683, 1985
40. Levy MH: living with cancer: hospice/palliative care. J Natl Cancer Inst 85:1283, 1993
41. Irvine P: The attending at the funeral. N Engl J Med 312:1704, 1985

V CRECIMIENTO TUMORAL Y QUIMIOTERAPIA

DR. FRANK E. STOCKDALE, PH.D.

La era moderna de la quimioterapia para el cáncer empezó a principios de los años 40 con la introducción de la mostaza nitrogenada (hidroclomro de mecloretamina). Aunque actualmente ésta se usa poco, muchos medicamentos con origen, estructura y acción diferentes se emplean comúnmente para tratar una amplia variedad de cánceres en el humano. Estos agentes comparten una característica: por lo general son más eficaces para matar o dañar células malignas que células normales. Sin embargo, el hecho de que dañen células normales señala su gran potencial para causar toxicidad. La comprensión del uso de la quimioterapia requiere del entendimiento tanto del mecanismo de acción del medicamento como de la fisiopatología del cáncer, que tiene su origen en un trastorno del crecimiento celular y tisular. La estrategia de la quimioterapia se basa en los conocimientos existentes sobre crecimiento del tejido tumoral.

Crecimiento celular y tisular

El término cáncer describe un grupo de enfermedades caracterizadas por acúmulo inadecuado de tejido. Esta alteración es más evidente clínicamente cuando la masa de tejido tumoral compromete la función de órganos vitales. Al contrario de lo que suele pensarse, las neoplasias malignas en los humanos no suelen ser enfermedades de proliferación celular rápida; de hecho, las células de la mayor parte de las neoplasias comunes proliferan en forma más lenta que muchas células normales.¹⁻³ Es el acúmulo relativamente lento del tejido tumoral en los órganos vitales lo que provoca la muerte en muchos de los pacientes con cáncer.

Los conceptos que describen el crecimiento de los tejidos normales son aplicables a los tejidos malignos porque los tejidos y células normales y malignos comparten características similares de crecimiento.⁴ Se deben distinguir los conceptos que describen el crecimiento de células individuales de los que describen el crecimiento de poblaciones de células o de tejidos [ver tabla 1].

Tabla 1 Conceptos de crecimiento	
Crecimiento celular	Crecimiento tisular
Tiempo del ciclo celular (tiempo de generación)	Tiempo de duplicación
Fases de ciclo celular	Índice de marcado
Mitosis	Índice mitótico
Fase G ₁	Fracción de crecimiento
Fase S	Fracción de muerte celular
Fase G ₂	
Fase G ₀	

CONCEPTOS DE CRECIMIENTO CELULAR

El tiempo del ciclo celular, o tiempo de generación de una célula normal o maligna, es el lapso requerido para que una sola célula atraviese por un ciclo celular completo.⁵ El ciclo celular se divide de manera arbitraria en cuatro o cinco fases. G₁, o intervalo 1, es la fase durante la que se sintetizan ARN y proteínas para una variedad de funciones celulares diferenciadoras. Aunque de duración variable, la fase G₁ es la porción más larga del ciclo celular. Durante la fase S, o de síntesis de ADN, se replica todo el genoma. La fase G₂, o intervalo 2, ocurre entre el término de la síntesis de ADN y el inicio de los cambios nucleares que ocurren en preparación a la condensación de los cromosomas. Durante la fase M, o mitosis, ocurren los movimientos de los cromosomas y la división celular (citocinesis), que causan la distribución de los cromosomas en dos células hijas. G₀ describe una fase prolongada de reposo durante la cual las células no responden a estímulos que normalmente iniciarían la síntesis de ADN. El tiempo del ciclo celular de la mayor parte de las células normales es de cerca de 24 a 48 horas, mientras que el de las células malignas de los tumores humanos comunes puede ser hasta de 120 horas. Sin embargo, el tiempo de generación, tanto de las células normales como de las malignas, no es fijo, y puede ser fácilmente modulado por una variedad de factores en el ambiente de la célula.

Los cinco conceptos de crecimiento tisular no deben ser confundidos con los conceptos de crecimiento celular [ver *tabla 1*]. El cáncer es una enfermedad caracterizada por un trastorno en la regulación del crecimiento tisular, al igual que por un trastorno en la regulación del crecimiento celular. Los conceptos tisulares son los más importantes para el entendimiento clínico del cáncer y de su quimioterapia.

El tiempo de duplicación se refiere a la duración requerida para que un tejido o tumor duplique su tamaño o número de células. Aunque pudiera esperarse que los tiempos del ciclo celular y de duplicación tisular fueran iguales, el tiempo de duplicación de un tumor clínicamente aparente es por lo común mucho más prolongado que el del ciclo celular de las células que conforman al tumor. Cuatro parámetros del crecimiento tisular (el índice de marcado, el índice mitótico, la fracción de crecimiento y la fracción de muerte celular) pueden ser responsables de esta discrepancia.

El índice de marcado es el porcentaje de células que producen ADN en un tejido que se encuentra en la fase S del ciclo celular). En la mayor parte de los tumores humanos este porcentaje es relativamente bajo (cinco a 20 porciento).⁶ De manera similar, el índice mitótico es el porcentaje de células en un tejido o tumor que están en mitosis en cualquier momento.

La fracción de crecimiento es el porcentaje de la población celular total que participa en el crecimiento del tejido o tumor, y representa la fracción de células que está en el ciclo.⁷ La fracción de crecimiento es la mejor medida de la velocidad de crecimiento tisular. Este concepto ha influido profundamente en la práctica de la quimioterapia. La fracción de crecimiento clínicamente aparente de los cánceres humanos es por lo general pequeña (menos de la mitad de las células están en ciclo), de manera que gran parte de las células cancerosas en la mayoría de los pacientes están en la fase G₀. Así, la fracción de crecimiento de muchos tejidos normales en un paciente con cáncer frecuentemente excede la del tejido tumoral. Los tejidos normales con fracciones de crecimiento mayores son los más afectados por los agentes quimioterápicos, que son tóxicos para las células en proliferación. Dichos tejidos normales (y sus respuestas a la toxicidad) incluyen la médula ósea (leucopenia, trombocitopenia, anemia), los precursores de los gametos (esterilidad), los folículos pilosos (alopecia), y el epitelio que cubre el tracto digestivo (ulceraciones orales, diarrea).

La fracción de muerte celular es el porcentaje de células hijas recién producidas que mueren. Este número es alto en el tejido tumoral de muchos de los pacientes con cáncer, lo que indica que la mayor parte de la progenie de las células tumorales muere en lugar de acumularse. Así, el grado de desequilibrio entre la producción de células tumorales nuevas (medido por el índice de marcado, el índice mitótico y la fracción de crecimiento) y la muerte celular, determina la velocidad con la que crece una masa tumoral. Cuando ésta relación se altera de manera que favorece la producción de células tumorales, el tejido tumoral se acumula en el sitio primario de un tumor o en los sitios de metástasis.

CURVA DE GOMPERTZ

A diferencia de un tumor, el hígado, el corazón o los pulmones no tienen tiempo de duplicación en un adulto sano. Estos órganos se encuentran en un estado estable, las velocidades de producción y muerte celular son iguales, de modo que con el paso del tiempo no existe aumento en su tamaño o en el número de células. Sin embargo, las características de crecimiento de los tumores pueden compararse con las de los fetos humanos y de los niños, en quienes la producción de células nuevas excede a la muerte celular. En cada caso existe un tiempo de duplicación, y se puede definir un patrón de crecimiento específico para todo un tejido, órgano u organismo. La pendiente de las curvas de crecimiento para un feto humano normal y para las células de la leucemia humana son semejantes [ver *figura 1*]. El matemático Gompertz desarrolló una ecuación que describe este fenómeno de manera muy aproximada. Desde entonces esta curva se conoce como curva de Gompertz.¹

Figura 1
Crecimiento fetal contra tumoral

La curva de Gompertz indica que durante el desarrollo de un feto humano normal o de un tumor, la velocidad de crecimiento es muy rápida al inicio y luego disminuye progresivamente al aumentar el tamaño. Esta observación tiene gran importancia en las limitaciones de la quimioterapia actual contra el cáncer. Los mecanismos que contribuyen a la norma de la curva de Gompertz siguen sin comprenderse en su totalidad, pero al menos dos factores importantes participan en la disminución de la velocidad de crecimiento al aumentar el tamaño de los tumores: la disminución en la fracción de crecimiento y el aumento en la muerte celular espontánea. Al acumularse las células en un tejido normal, en un tumor primario o en una metástasis, se produce disminución de la frecuencia con la que se inician nuevos ciclos de síntesis de ADN, y por lo tanto, con la que se producen nuevas células. Cuando un tumor o un feto es muy pequeño, se encuentran en la parte baja de la curva de Gompertz y tienen una gran fracción de crecimiento. Cuando un tejido es grande, se sitúa más arriba en la curva de Gompertz y tiene una fracción de crecimiento pequeña. Cuando un tejido es muy pequeño es probable que casi cada célula esté en ciclo y, por tanto, participando

en el crecimiento. Aunque la ecuación de Gompertz describe el crecimiento de los tejidos y organismos en general, no todo el crecimiento tumoral o normal ocurre por un proceso continuo.⁸ Por ejemplo, los estudios sobre el crecimiento temprano en niños han demostrado que cuando se mide con frecuencia el crecimiento, este se presenta como un fenómeno intermitente, en el que periodos de crecimiento rápido se intercalan con periodos de poco o ningún crecimiento. En forma semejante, las medidas de los tumores humanos han demostrado que periodos de crecimiento acelerado pueden ser seguidos de periodos de crecimiento más lento o nulo. Los cálculos empleando el concepto de Gompertz sugieren que el acumulo de células cancerosas en la mayoría de los tumores humanos comienza alrededor de dos años antes de su detección. En la actualidad puede demostrarse la equivocación de los investigadores de hace dos décadas que calcularon en forma errónea, basándose en la lenta velocidad de crecimiento de tumores lo suficientemente grandes para ser observados por radiografías, que éstos se habían originado aproximadamente 10 a 20 años antes de su detección. Este error se ejemplifica mejor en el cáncer de los lactantes. Sin aplicar el concepto de crecimiento de Gompertz, podría pensarse que ciertas neoplasias de la infancia se originaron antes de la concepción.

Factores que afectan la curva de Gompertz

La disminución progresiva de la entrada de células a la síntesis de ADN (fase S), descrita por la curva de Gompertz, no es causada por un cambio estable en las células tumorales individuales. Más bien, refleja el hecho de que las células son parte de una población celular y de que las señales responsables de iniciar el crecimiento (v.gr., hormonas, factores de crecimiento y nutrientes) cambian al acumularse las células. Si se quitan unas cuantas células de un tumor lo suficientemente grande para estar en la parte superior de la curva de Gompertz y luego se implantan en otro sitio, estas células vuelven a entrar al ciclo celular, su fracción de crecimiento aumenta, y forman un nuevo tumor a una velocidad que se describe en forma exacta en la curva de Gompertz. La capacidad de una célula cancerosa para volver a entrar en el ciclo celular al reducirse la población de células tumorales es aprovechada por el tratamiento de modalidad combinada contra el cáncer.

Es probable que la muerte celular espontánea y la necrosis tisular sean las principales causas naturales de retraso en el crecimiento tumoral en el cáncer clínicamente aparente.⁹ Los informes de patología a menudo afirman que las piezas contienen grandes áreas de necrosis, y es posible que por este mecanismo se pierdan rápidamente gramos de tejido (> 109 células). Se calcula que del 70 al 90 por ciento de las células tumorales recientemente producidas en los humanos mueren espontáneamente. Si este no fuera el caso, es probable que muchos pacientes murieran antes de entrar al sistema de salud, porque los tumores duplicarían su tamaño en cuestión de días.

Se entienden poco los mecanismos responsables de la muerte celular, pero quizá se relacionen con cambios en la estructura del genoma de la célula cancerosa, la apoptosis, con lo que se puede llamar en forma amplia nutrición celular, con varios mecanismos inmunológicos y con otros factores. Por ejemplo pueden surgir defectos en la estructura de los cromosomas durante su replicación y segregación. También se pueden segregar números anormales de cromosomas durante la mitosis, de manera que muchas células hijas carecen sin duda de los genes o de los mecanismos reguladores que se requieren para la supervivencia. Diversos mecanismos pueden causar apoptosis, o muerte celular iniciada en forma activa (ver adelante). Además, los tumores tienen vasculatura anormal, son comunes la ruptura de vasos, la coagulación y la hemorragia. La mala oxigenación y la carencia de nutrientes pueden matar muchas células. El papel del sistema inmunológico humano en la muerte de las células tumorales no se comprende aún, pero es probable que ciertas clases de linfocitos contribuyan también a este proceso.¹⁰ Además, genes específicos regulan la duración de la vida de muchos tipos celulares. Uno de estos genes, el *bcl-2*, ha mutado en algunas neoplasias humanas, en especial en los linfomas, causando pérdida del control de la supervivencia celular, con supervivencia prolongada de las células que han sufrido cambios neoplásicos.¹¹

APOPTOSIS

La apoptosis es un proceso fisiológico normal que regula en forma específica la supervivencia celular.^{12,13} Es indispensable para la morfogénesis durante el proceso de desarrollo embrionario, para la selección clonal en el sistema inmunológico y quizá en la citotoxicidad mediada por células, y para la muerte de algunas células inducida por quimioterapia y radiación.^{14,15} Algunos cambios en la morfología nuclear y en la degradación del ADN en fragmentos son característicos de las células que sufren apoptosis. La apoptosis es un proceso activo que requiere síntesis de proteínas que puede ser desencadenada por cambios en el ambiente celular. Los aumentos o reducciones en los niveles de hormonas o de citocinas pueden iniciar la apoptosis. Por ejemplo, la eliminación de andrógenos puede iniciar la apoptosis en células epiteliales de la próstata. El gen supresor de tumores *p53*, cuya expresión es inducida cuando se daña el genoma de una célula y el oncogene *bcl-2* tienen un papel crucial en la regulación de la apoptosis. Aunado a otros genes, el gen *p53* vigila el estado del ADN de la célula. Si no se repara el daño al ADN, el producto del gen *p53* inicia un proceso que termina en la apoptosis.¹⁶ El oncogen *bcl-2* produce una sustancia que prohíbe la muerte celular o apoptosis. Cuando el gen *bcl-2* está activo se altera la apoptosis. Algunos agentes como las citocinas, los factores de crecimiento parácrino, los agonistas de los canales del calcio y los agentes anti hormonas esteroideas favorecen la apoptosis, mientras que otros agentes, como los productos del gen *bcl-2*, otros oncogenes, las hormonas endócrinas y quizá el virus Epstein-Barr, la retrasan.^{17,18} La falla de la muerte celular programada o la inhibición de los pasos intermedios que activan los mecanismos que causan la muerte celular pueden ser importantes en el inicio y progresión de los tumores desde el punto de vista clínico. Por lo tanto, la mejor comprensión de la apoptosis permitirá desarrollar nuevas estrategias para combatir el acúmulo de células neoplásicas.

Se ha usado un modelo conceptual del crecimiento tumoral, comúnmente llamado modelo de la fracción de crecimiento, para desarrollar la mayor parte de las estrategias de quimioterapia [ver figura 2].²⁰ En este modelo un tumor comprende cuatro compartimientos celulares: el compartimiento A contiene células en ciclo, que participan en la producción de células nuevas; el comportamiento B contiene células fuera de ciclo, que se encuentran detenidas temporalmente en la fase G_0 , pero que pueden reingresar al compartimiento de células en ciclo cuando se les aplica un estímulo apropiado; el comportamiento C contiene unas cuantas células vivas, pero detenidas, que no responden a las señales que estimulan el crecimiento ni vuelven a entrar al compartimiento de células en ciclo, y el compartimiento D representa a las células muertas, que pueden haber estado en cualquier compartimiento antes de morir. Cuando un tumor tiene una fracción de crecimiento alta, la mayor parte de sus células está en el compartimiento A; cuando un tumor tiene una fracción de crecimiento baja, la mayor parte de sus células está en los compartimientos B y C.

Figura 2
Modelo de crecimiento tumoral

Casi todos los agentes quimioterápicos actualmente en uso interfieren con la síntesis de ADN, con la provisión de precursores para la síntesis de ADN y ARN o con la mitosis. Estos medicamentos son más eficaces contra las células en ciclo. Los mecanismos de muerte celular después del tratamiento con un solo agente o con la combinación de varios son complejos, y es probable que incluyan más de un proceso. Debido a que la mayoría de los tumores detectables por clínica se encuentran en la porción alta de la curva de Gompertz y están compuestos principalmente por células del compartimiento B que no están en el ciclo, no es sorprendente que la quimioterapia no siempre sea eficaz para erradicar el cáncer.

La estrategia del tratamiento del cáncer consiste en hacer que las células tumorales cambien del compartimiento B, fuera de ciclo, al compartimiento A, en ciclo. Varios métodos que promueven este cambio forman la base del tratamiento combinado. La cirugía es el método que más se emplea para reducir el tamaño del tumor y facilitar así la reentrada de células neoplásicas dentro del ciclo celular. Después de que el tumor primario se ha extirpado por completo, pueden quedar metástasis microscópicas en sitios distantes. Debido a su tamaño pequeño, las micrometástasis están compuestas principalmente de células en ciclo. El pequeño número de células que permanecen en el sitio del tumor primario pueden también reentrar al ciclo celular (i.e., cambiarse al compartimiento A). Por lo tanto, las células neoplásicas restantes son susceptibles a la quimioterapia. Puede usarse el tratamiento con radioterapia o quimioterapia solos para reducir la masa tumoral y así reclutar células dentro del compartimiento A, en ciclo. La estrategia de la quimioterapia adyuvante para el cáncer de mama se basa en estos conceptos.^{21,22}

Quimioterapia

QUIMIOTERAPIA COMBINADA

Las investigaciones de tumores en animales y los estudios clínicos en humanos han demostrado que las combinaciones de medicamentos producen tasas de respuesta objetiva superiores y supervivencia más prolongada que los agentes únicos.²³ Por lo tanto, el tratamiento combinado es la base de la mayoría de los esquemas de quimioterapia que se emplean en la actualidad. La quimioterapia combinada emplea mecanismos diferentes de acción y combina la citotoxicidad potencial de los diversos agentes. Aunque todos los medicamentos quimioterapéuticos son más eficaces sobre las células que sintetizan ADN, muchos agentes (en especial los alquilantes) pueden destruir células que no están en ciclo. Estos agentes se denominan medicamentos no dependientes de la proliferación celular. Algunos agentes, incluyendo muchos de los antimetabolitos y antibióticos, son más eficaces contra las células durante la síntesis de ADN, por lo que se denominan medicamentos dependientes de la proliferación celular. La administración repetitiva de agentes no dependientes de la proliferación celular puede disminuir la masa tumoral al destruir células tanto de los compartimientos en ciclo como de fuera del ciclo. A continuación las células supervivientes se dirigen hacia el compartimiento de células en ciclo, donde son más sensibles a los medicamentos dependientes de la proliferación celular. El uso combinado de agentes no dependientes del ciclo celular, seguido de aquellos sí dependientes de este ciclo, es eficaz para aumentar la muerte de las células tumorales [ver figuras 2 y 3]. Cada ciclo de tratamiento destruye una fracción fija de células, de manera que se requieren ciclos repetidos para lograr la curación. Por ejemplo, una combinación de medicamento que destruya el 99.9 por ciento de las células cancerosas por ciclo de tratamiento tendría que ser repetida por lo menos seis veces para eliminar una masa tumoral promedio (si no ocurriera crecimiento de células tumorales entre los ciclos).

Figura 3
Respuesta a la quimioterapia cíclica

Estos modelos son necesariamente simplistas y sin duda minimizan factores importantes que pudieran reforzar la quimioterapia contra el cáncer. Sin embargo, cuando en los modelos fueron desarrollados por Skipper y colaboradores, proporcionaron la base teórica que se utilizó para curar la leucemia en niños.²⁰

Varios principios guían la selección de medicamentos que se usan en combinación.²⁴ Los medicamentos que son eficaces en forma individual se deben combinar en dosis tan altas y administrarse con tanta frecuencia como lo permita la toxicidad. Por lo tanto, son preferibles las combinaciones en donde no se superponen los tipos de toxicidad. Los medicamentos seleccionados deben también tener mecanismos diferentes de acción. Esta medida aumenta la destrucción celular, reduce la posibilidad de que surjan poblaciones de células resistentes al medicamento e interrumpen las funciones de las células neoplásicas al atacar múltiples vías metabólicas.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA EFICACIA DE LA QUIMIOTERAPIA

Para que la quimioterapia sea eficaz, el paciente debe estar en buenas condiciones fisiológicas, el tumor debe tener características de crecimiento favorables y los medicamentos deben ser eficaces contra ese tumor en particular. Entre las características relacionadas con el desarrollo tumoral que limitan la eficacia de la quimioterapia se encuentran la existencia de una gran masa tumoral en el momento del diagnóstico, una fracción de crecimiento tumoral baja, resistencia de las células tumorales a los medicamentos quimioterápicos, y la existencia de santuarios dentro del organismo que limiten el acceso de las drogas a las células tumorales [ver tabla 2].

Tabla 2 Factores que afectan las posibilidades de curación por la quimioterapia en las neoplasias malignas en humanos

<i>Curables</i>	<i>Tipo de enfermedad maligna</i>	<i>Morfología</i>	<i>Velocidad de crecimiento</i>	<i>Fracción de crecimiento</i>	<i>Influencia del tamaño tumoral</i>	<i>Importancia de las células resistentes</i>
	• Coriocarcinoma • Tumor de Wilms • Leucemia linfocítica aguda (niños) • Linfoma de Burkitt • Enfermedad de Hodgkin • Leucemia promielocítica aguda • Leucemia de células peludas • Tumores testiculares	Indiferenciados	Relativamente rápida	Relativamente alta	Moderada	Sin importancia
<i>Subcurables</i>	• Leucemia linfocítica aguda (adultos) • Leucemia mieloide aguda • Leucemia mieloide crónica • Carcinoma de células pequeñas del pulmón • Carcinoma nasofaríngeo • Adenocarcinoma del ovario • Carcinoma de mama (adyuvante) • Carcinoma de vejiga • Carcinoma de colon (adyuvante) • Algunos linfomas no-Hodgkin • Sarcoma de Ewing • Rhabdomyosarcoma embrionario	Parcialmente diferenciados	Menos rápida	Relativamente baja	Crítica	Importante
<i>Precurables</i>	• Carcinomas pulmonares diferentes al de células pequeñas • Carcinomas del esófago, estómago, páncreas, hígado y vías biliares • Carcinomas del endometrio y cervix • Carcinoma del riñón y próstata • Carcinoma de tiroides • Gliomas • Carcinoides	Parcialmente diferenciados	Menos rápida	Baja	Crítica	Muy importante

• Leucemia linfocítica crónica • Mieloma múltiple • Sarcoma de tejidos blandos • Linfomas foliculares						
Nota: curable indica que más del 50% se curan, subcurable indica que menos del 50% se curan y precurable que los pacientes rara vez o nunca se curan con los esquemas actuales de quimioterapia.						

Una gran masa tumoral y la resistencia a varios medicamentos son los dos factores más importantes que limitan la eficacia de la quimioterapia. Las neoplasias malignas graves más comunes en humanos (cáncer de pulmón, mama, colon y próstata) rara vez se detectan antes de que el tumor primario haya crecido por lo menos hasta 1 cm y contenga aproximadamente 109 células. En el momento del diagnóstico muchos pacientes con cáncer tienen más de 10^{10} células neoplásicas (10 billones de células, o alrededor de 10 g de tumor) y con frecuencia pueden tener más de 100 billones de células. (La mayoría de los pacientes con cáncer mueren cuando sus masas celulares tumorales se acercan a las 10^{12} células, o 1 kg. de tumor). Por lo tanto, aunque existiera un medicamento que destruyera con eficacia el 99.9 por ciento de las células tumorales, quedarían de 10^6 a 10^7 (de un millón a 10 millones) de células en el paciente típico con cáncer después del tratamiento inicial.

La eficacia de la quimioterapia puede alterarse por la cinética de crecimiento tumoral, la masa de células tumorales en todo el organismo, los efectos tóxicos de la quimioterapia sobre las células y otros tejidos diferentes al tumor y el deterioro de la función renal y hepática. Cuando las neoplasias son lo suficientemente grandes para ser detectadas, se encuentran en la parte alta de la curva de Gompertz (donde la fracción de crecimiento es baja) y ya ha ocurrido la mayor parte del crecimiento. La mayoría de estas células tumorales no están proliferando, por lo que es menos probable que cualquier agente quimioterápico las destruya. En forma semejante, a mayor tamaño del tumor primario, mayor probabilidad de que un número importante de células (resistentes y sensibles a los medicamentos) hayan metastatizado antes del diagnóstico y sean resistentes a la quimioterapia. Debido a que la mayoría de los agentes quimioterapéuticos dependen de la función renal y hepática para la excreción o modificación de los medicamentos, cuando existe daño en la función renal o hepática será necesario modificar las dosis para evitar toxicidad severa.

En el momento del diagnóstico muchos tumores humanos ya contienen células cancerosas que son resistentes a la quimioterapia estándar [ver adelante, Heterogeneidad de las células tumorales, Resistencia a los medicamentos].^{25,26} Se calcula en forma conservadora que existen mutaciones espontáneas que confieren resistencia a los medicamentos en una de cada 10^6 - 10^7 células neoplásicas. Esta velocidad de mutación parece ser independiente de cualquier presión selectiva por parte del tratamiento medicamentos, aunque la radioterapia y la quimioterapia pueden originar mutaciones adicionales. Las mutaciones, la pérdida de genes supresores de tumores y la activación de oncogenes aumentan también la velocidad de mutación y contribuyen a la progresión del tumor dentro de la población de células cancerosas.²⁷⁻³⁰ De ahí que la masa de células cancerosas en el momento del diagnóstico es de gran importancia porque incluso tumores de 1 cm (109 células) podrían contener hasta 100 a 1,000 células resistentes a medicamentos antes de iniciar el tratamiento.

Algunas metástasis se originan en ciertos sitios del organismo en donde son resistentes a la quimioterapia por la poca distribución tisular de los agentes administrados en dosis estándar. Estos sitios actúan como santuarios que protegen a las células neoplásicas de los medicamentos que circulan en sangre. Por ejemplo, existe este tipo de barrera en el cerebro y los testículos, que impiden la difusión de los medicamentos de los capilares hacia el tejido. Por lo tanto, estos sitios requieren modalidades especiales de tratamiento.

Heterogeneidad de las células tumorales

Han ocurrido grandes adelantos en el conocimiento de la composición celular de las neoplasias. Antes se pensaba que los tumores malignos estaban compuestos por poblaciones celulares uniformes u homogéneas, y que la caracterización de una sola célula podía ayudar a entender el funcionamiento de toda la población celular. Ahora está claro que un tumor maligno se encuentra compuesto por células que son heterogéneas para casi todas las características estudiadas.^{31,32} Se han observado las principales divergencias en el tamaño y forma de las células (morfología e histología), cariotipo (i.e., composición cromosómica), antígenos de superficie celular, respuesta a medicamentos (resistencia), capacidad de metastatizar y proliferar y concentración intracelular de enzimas y marcadores de células cancerosas (v.gr., receptores para estrógenos).

La mayor parte de los tumores malignos, aunque no todos, se originan de una sola célula o clona, y la población celular descendiente se diversifica debido a la constante aparición y selección de nuevas clonas.^{29,33,34} Los procesos que determinan la evolución clonal en los cánceres humanos son poco conocidos. Es posible que participen los procesos ocasionados por la inestabilidad genética (quizá provocados por genes que aumentan las mutaciones), como las rupturas cromosómicas, las traslocaciones, la activación de oncogenes y la pérdida de genes supresores de

tumores. También pueden participar cambios en el ambiente del huésped, como las alteraciones en la regulación inmunológica. Algunos linfomas parecen originarse de más de una clona y continúan cambiando respecto a la estructura celular y la respuesta al tratamiento, lo mismo que los cánceres que se originan de una sola clona.³⁵ La comprensión de los mecanismos responsables de la diversificación continua de las poblaciones tumorales celulares que originan la progresión del tumor es el principal reto para poder desarrollar nuevos tratamientos contra el cáncer.^{31-33,36}

RESISTENCIA A LOS MEDICAMENTOS

La resistencia de las células tumorales a los efectos destructores de la quimioterapia es uno de los problemas centrales en el tratamiento del cáncer. La destrucción selectiva de las células tumorales sensibles a los medicamentos causa una mayor proliferación de las células tumorales que son resistentes a la quimioterapia. Entre los mecanismos de resistencia a los medicamentos se incluyen el menor acumulo de medicamento (en especial la resistencia a medicamentos múltiples), el aumento en los mecanismos de transferencia de glutatión y de detoxificación, los niveles bajos de ADN topoisomerasa II, las alteraciones de enzimas o metabolismo de medicamentos, y el aumento en la capacidad de las células neoplásicas para reparar el daño inducido por medicamentos.³⁷ Las células que crecen en exceso en la población tumoral no solo son resistentes a los agentes empleados, sino tienden a ser resistentes también a otros medicamentos, muchos de los cuales tienen mecanismos de acción distintos. Este fenómeno, denominado resistencia pleiotrópica a medicamentos o resistencia a múltiples fármacos, puede ser responsable de gran parte de la resistencia a los medicamentos que ocurre en los pacientes con cáncer tratados en forma previa.

La amplificación de los genes (i.e., la producción de copias extra de genes dentro de una célula) es uno de los mecanismos que puede originar resistencia a los medicamentos. Este mecanismo se ha investigado sobre todo en tumores que son resistentes a metotrexate tanto *in vitro* como *in vivo*.³⁸ El metotrexate actúa al inhibir la acción de la enzima tetrahidrofolato reductasa. La amplificación del gen que codifica la tetrahidrofolato reductasa causa producción excesiva de la enzima, originando resistencia al medicamento. Además de la amplificación genética, los cambios en la velocidad del transporte del metotrexate hacia las células cancerosas y en la estructura de la dihidrofolato reductasa puede contribuir a la resistencia clínica a este fármaco.

La amplificación de genes puede influir también en el fenómeno de resistencia a múltiples fármacos. Esta parece estar asociada a la mayor expresión de una glucoproteína de la membrana celular denominada glucoproteína P, que se encuentra en la superficie de las células neoplásicas.³⁹⁻⁴¹ Esta glucoproteína de membrana sirve como un transportador para el flujo de sustancias nocivas como los agentes quimioterápicos, y su mayor expresión se asocia con menor acumulo de múltiples agentes quimioterápicos dentro de las células neoplásicas resistentes. Se ha aislado e identificado la secuencia de un gen resistente a múltiples fármacos, el *mdr-1*, que codifica la glucoproteína P. Cuando este gen se transfiere, confiere resistencia a medicamentos en células antes sensibles a los mismos.⁴² El gen *mdr 1* se expresa en varios tejidos normales, como el riñón, la glándula suprarrenal, el hígado y el colon, y su expresión puede estar aumentada en las células cancerosas de pacientes con leucemia, linfoma, mieloma múltiple y otras neoplasias que son resistentes a la quimioterapia.⁴³ Aunque la amplificación de los genes puede causar expresión excesiva de la glucoproteína P, la mayoría de los casos clínicos de resistencia a múltiples medicamentos es resultado de una mayor velocidad de transcripción del gen *mdr 1*, más que de amplificación del gen. Sin embargo, es posible que no toda la resistencia a múltiples fármacos se relacione con la expresión de la glucoproteína-P. Evidencias circunstanciales indican que en algunos casos ésta se relaciona con otras proteínas.^{44,45}

En un esfuerzo por minimizar el efecto tóxico de la quimioterapia sobre las células tronco de la médula ósea, se ha transfectado el gen *mdr-1* a células tronco normales de la médula ósea de ratones y de humanos en protocolos de investigación.⁴⁶ En estos modelos, las células normales de la médula ósea son protegidas del efecto tóxico de la quimioterapia, por lo que estas células aumentan, en lugar de disminuir, con el tratamiento.^{47,48}

La resistencia a múltiples fármacos en los cánceres humanos puede combatirse con medicamentos no citotóxicos que interactúan y evitan la función de la glucoproteína P. Entre los fármacos no citotóxicos que se usan aunados a la quimioterapia para prevenir la salida de agentes quimioterápicos de las células neoplásicas se incluyen los bloqueadores del calcio (v.gr., verapamil) los esteroides y antagonistas de esteroides (v.gr., tamoxifén), los antagonistas de la calmodulina (v.gr., trifluoprazina), la ciclosporina y agentes cardíacos (v.gr., quinidina y amiodarona).⁴⁹⁻⁵¹ Estos agentes compiten por la acción del transportador glucoproteína P o interfieren con su función. Esta medida inhibe la función normal de la glucoproteína P, causando menor excreción del agente citotóxico y, quizá, mayor destrucción de células.⁵¹ Aunque cuando se usa esta estrategia se encuentra regresión de los tumores, las respuestas son limitadas.

Se ha demostrado que muchos tumores expresan el gen *mdr-1*, pero debido a que muchos pacientes con tratamientos intensivos que recurren tienen tumores que no tienen expresión aumentada de este gen, es probable que otros mecanismos contribuyan a la resistencia a la quimioterapia.^{44,45,52,53} En muchos casos la resistencia a múltiples fármacos puede estar mediada por mutaciones o disminución de concentración en las topoisomerasas de ADN (enzimas que participan en la síntesis del ADN, en la separación de los cromosomas durante la mitosis, en la recombinación, y quizá en la transcripción genética). Debido a que las antraciclinas y algunas epipodofilotoxinas (v.gr., etopósido) pueden unirse al ADN y a su vez bloquear la acción de las topoisomerasas de ADN, los mecanismos de resistencia a estos medicamentos pueden

incluir alteraciones en las topoisomerasas de ADN. Independientemente de los cambios en el gen *mdr-1*, la resistencia a múltiples fármacos puede ser causada también por mutaciones en el gen *p53*, que evita que un agente quimioterápico inicie la apoptosis, permitiendo que la célula se divida y se produzcan nuevas células aberrantes.

Estos hallazgos enfatizan la necesidad de una detección temprana del cáncer y de la atención cuidadosa a los esquemas y dosis de tratamiento.⁵⁴ Los pacientes deben ser tratados con dosis altas de agentes quimioterápicos cuando la población neoplásica es pequeña y la posibilidad de que exista un número grande de células resistentes o metastásicas es escasa. Este concepto se refiere a la intensidad de dosis, esto es, la cantidad de medicamento que se administra por ciclo o unidad de tiempo. Es importante administrar varios medicamentos en forma simultánea o en días secuenciales y usar las dosis máximas toleradas.⁵⁷ Debido a que los niveles de resistencia a fármacos baja o intermedia pueden sobrepasarse usando quimioterapia en dosis altas, los esfuerzos actuales se enfocan a determinar las dosis óptimas de los medicamentos y a usar programas de tratamiento con dosis intensivas asociados a trasplante de médula ósea. La resistencia causada por la amplificación genética es menos probable cuando se emplean esquemas de dosis altas porque esta amplificación puede desarrollarse con más facilidad cuando se inhibe la replicación del ADN solo en forma temporal. Un área activa de estudio es el uso de agentes que interfieren en forma directa con los mecanismos de resistencia a múltiples fármacos.

Estrategias en el uso de la quimioterapia

La quimioterapia combinada ha sido muy eficaz para aumentar el porcentaje de respuesta de una gran variedad de neoplasias. También ha permitido la curación de otros [ver tabla 2]. El 50 a 80 por ciento de los pacientes con enfermedad de Hodgkin, linfoma histiocítico difuso, linfoma nodular mixto, carcinoma del testículo y coriocarcinoma gestacional pueden curarse en la actualidad por medio de la quimioterapia combinada. Alrededor del 10 por ciento de las pacientes con cáncer de ovario y el 15 a 25 por ciento de los enfermos con leucemia mielógena pueden también ser curados. Aún más, la quimioterapia combinada con trasplante de la médula ósea puede aumentar estos porcentajes (ver adelante). La quimioterapia combinada ha causado resultados importantes en las neoplasias de la infancia: el 60 a 80 por ciento de los niños con leucemia linfocítica aguda, linfoma de Burkitt o tumor de Wilms puede curarse en la actualidad.

Se requieren nuevas estrategias para tratar aquellas enfermedades malignas que son responsables de más del 50 por ciento de muertes debidas al cáncer en adultos (cáncer del pulmón, colon, mama y próstata). Estos cánceres carecen de las características comunes a la mayoría de las enfermedades malignas que son curables con quimioterapia. Los tumores curables crecen rápidamente y tienden a presentar fracciones de crecimiento elevadas. Sin embargo, con excepción del cáncer de células pequeñas del pulmón, los tumores menos curables tienen fracciones de crecimiento bajas. Muchos de los tumores curables son mucho más sensibles a los agentes quimioterápicos que los tejidos normales en crecimiento, como las células de la médula ósea y el epitelio intestinal; el índice terapéutico, que expresa la relación entre las dosis terapéuticas y tóxicas de un medicamento, es alto en tales casos. Los agentes que son eficaces contra las enfermedades malignas comunes por lo general son limitados en número o tienen índices terapéuticos bajos. La mayor parte de los tumores actualmente curables ocurren en personas jóvenes, mientras que las enfermedades malignas comunes que escapan a la curación por quimioterapia afectan a personas mayores. Se considera que la resistencia a los medicamentos es el principal impedimento para el tratamiento útil de estas neoplasias, pero están emergiendo nuevos métodos terapéuticos diseñados para combatir los frecuentes problemas de baja fracción de crecimiento y resistencia a fármacos.

Algunos de los métodos descritos en esta sección están en etapa experimental y no deben iniciarse en la práctica clínica hasta que se demuestre su validez en estudios clínicos controlados. Estos estudios son necesarios para asegurarse de que se logra un avance significativo en el tratamiento y para proteger al paciente de la exposición a tratamientos tóxicos de valor limitado.

PERFUSION SISTEMICA Y REGIONAL

Se han usado las infusiones venosa y arterial de medicamentos quimioterápicos en lugar de las inyecciones en bolo para minimizar la toxicidad y lograr concentraciones altas de medicamento en los tejidos. Este método asegura que las células de proliferación más lenta comiencen la síntesis de ADN en presencia de concentraciones altas del fármaco.⁵⁷ Pueden usarse diversos equipos para administrar estas infusiones, y todos ellos permiten tener un acceso permanente a la vena subclavia.⁵⁸ Entre ellos se incluyen las bombas implantables subcutáneas o bombas externas unidas a sitios de acceso o catéteres subcutáneos que protruyen en forma permanente a través de la piel. En el procedimiento que parece ser más frecuente, se colocan sitios de acceso en forma subcutánea en pacientes que recibirán ciclos múltiples de quimioterapia (incluso cuando no la van a recibir en forma de infusión continua) para tener una vía venosa permeable adecuada y disminuir el efecto esclerosante que pueden tener algunas formas de quimioterapia sobre las venas periféricas. La infusión arterial y la infusión a la vena porta, aunque no se realizan con frecuencia, son otros métodos que sirven para administrar concentraciones altas de medicamentos a las metástasis.

QUIMIOTERAPIA CON DOSIS INTENSIVAS Y TRASPLANTE DE MEDULA OSEA ALOGENICA O SINGENICA O DE CELULAS TRONCO DE SANGRE PERIFERICA

Los esquemas de quimioterapia con dosis altas pueden emplearse si se rescata al paciente con un trasplante autólogo o alogénico de células

hematopoyéticas tronco o por medio de la administración de agentes que actúan como antídotos ante la acción tóxica del medicamento. La estrategia base de todos los esquemas con dosis altas consiste en vencer los mecanismos de resistencia a fármacos por medio de un efecto de acción en masa que produce concentraciones intracelulares muy altas de los quimioterápicos.⁵⁹ La quimioterapia con dosis intensivas combate el problema frecuente de menor acumulo del medicamento al exponer a todas las células, incluyendo las que proliferan con lentitud, a una concentración consistentemente alta del fármaco.⁵⁷

El trasplante de médula ósea, ya sea singénico (i.e., con genotipo idéntico) o alogénico (i.e., genéticamente distinto), después de la administración de dosis tumoricidas de quimioterapia, radioterapia o ambas, se usa cada vez más para tratar a pacientes con leucemias y algunos tumores sólidos.⁶⁰ En la actualidad el trasplante de médula ósea es útil para tratar la leucemia linfocítica aguda, la leucemia mielógena aguda y crónica y el mieloma.⁶¹ El trasplante autólogo de médula ósea es un tratamiento eficaz en pacientes con leucemias agudas y en enfermos con recurrencia de linfomas de grado alto, enfermedad de Hodgkin o cáncer testicular.^{60,62,63} En varias instituciones se emplea también el trasplante autólogo en mujeres con cáncer de mama con recidivas, con un cáncer de mama primario con riesgo alto de recidiva (i.e., cáncer de mama que afecta 10 o más ganglios linfáticos) y cáncer de ovario recurrente⁶⁴⁻⁶⁸

Cada vez se usa más la reinfusión de células tronco de sangre periférica, en lugar del trasplante de médula ósea, en pacientes con cáncer sometidos a tratamiento intensivo para cánceres no hematológicos.⁶⁹ Las células hema-topoyéticas tronco circulan dentro de la población de células nucleadas de la sangre periférica tanto de individuos normales como de pacientes con cáncer. Las células nucleadas son recolectadas por leucoféresis después de varios ciclos en dosis convencionales de quimioterapia y de estimulación con factores estimuladores de colonias [*ver adelante*, Modificadores de la respuesta biológica]. Después de la quimioterapia y de la administración de los factores estimuladores de crecimiento, el número de células hematopoyéticas tronco en la circulación periférica aumenta. Estas células tronco se asocian con las células nucleadas en la circulación periférica y pueden ser enriquecidas seleccionando las células CD-34 positivas. Cuando las células tronco periféricas se reinfunden, suele administrarse factor estimulador de colonias de granulocitos (FEC-G) o factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (FEC-GM) para favorecer el implante de células periféricas.⁷⁰ Cuando va a realizarse un autoinjerto con células tronco periféricas el paciente es sometido a leucoféresis en varias ocasiones y se colectan y almacenan alrededor de 10^8 células nucleadas para su reinfusión posterior. Después de la quimioterapia en dosis intensivas que abate las células tronco de la médula ósea, la médula ósea del paciente se reconstituye por medio de la reinfusión de esta población de células nucleadas. La cuenta de plaquetas y granulocitos puede normalizarse con mayor rapidez después de la reinfusión de las células tronco periféricas que después de la reinfusión de células autólogas de la médula ósea.

Los peligros potenciales con estos programas de tratamiento con quimioterapia en dosis altas seguido de rescate con células hematopoyéticas tronco incluyen enfermedad venoclusiva del hígado, neurronitis intersticial, trombocitopenia persistente y enfermedad injerto contra huésped (cuando se usa un injerto alogénico). Algunos de estos riesgos pueden disminuir en forma significativa por medio del uso de FEC-G y FEC-GM en estos programas [*ver adelante*, Modificadores de la respuesta biológica]. Estos factores de crecimiento, al administrarse poco después de la quimioterapia intensiva, provocan una reaparición más rápida de granulocitos y plaquetas en sangre periférica. Sin embargo, es menos fácil de manejar la toxicidad al hígado, pulmones y corazón que puede asociarse con algunos agentes quimioterápicos administrados en dosis mayores de las convencionales. La reacción tóxica más significativa es la enfermedad venoclusiva del hígado: el uso de algunos agentes a dosis altas puede causar deterioro en la microcirculación del hígado, con falla hepática subsecuente.⁷¹

ADMINISTRACION INTRACAVITARIA DE LA QUIMIOTERAPIA

La administración directa de agentes en las cavidades peritoneal y pleural, el espacio cerebroespinal o la vejiga ha sido empleada para tratar tumores que están confinados a estos espacios, porque este método expone a las células tumorales a dosis altas de los agentes citotóxicos durante periodos prolongados y suele causar toxicidad sistémica leve.^{72,73} La quimioterapia intracavitaria ha sido útil sobre todo en el tratamiento del cáncer de ovario y en el cáncer superficial de la vejiga.

QUIMIOTERAPIA DIRIGIDA

Otro método para vencer la resistencia a los fármacos incluye técnicas de administración innovadoras diseñadas para lograr concentraciones locales altas de fármacos citotóxicos o toxinas en el sitio de la célula tumoral.⁷⁴⁻⁷⁶ Estos métodos incluyen el uso de agentes citotóxicos incorporados a los liposomas o unidos a lipoproteínas de baja densidad a ADN o a microesferas. Estos medicamentos han sido unidos también a anticuerpos monoclonales específicos dirigidos contra las células neoplásicas.⁷⁷⁻⁸¹ Estas técnicas, que aún están en evolución, intentan distribuir en forma específica o dirigir la acción de los medicamentos (el llamado método de proyectil mágico), provocando así el máximo daño a las células tumorales y minimizando la lesión para las células normales.

Los anticuerpos monoclonales, administrados solos o en combinación con otros agentes como el interferón alfa, parecen ser promisorios en el tratamiento de un número limitado de tipos de cáncer.⁸²⁻⁸⁴ Se ha observado regresión de linfomas B después del tratamiento con anticuerpos monoclonales dirigidos contra componentes de superficie específicos de las células de linfoma de un paciente en particular.^{79,85-87} El tratamiento

con anticuerpos monoclonales contra el *HER-2/neu*, un receptor de factores de crecimiento, puede causar regresión del cáncer en el 25 por ciento de las pacientes con cáncer de mama en las que esta molécula se expresa en forma exagerada. Es posible que los anticuerpos monoclonales demuestren ser útiles para la observación de las metástasis [ver adelante, Marcadores tumorales en el tratamiento del cáncer].⁸¹

MODIFICADORES DE LA RESPUESTA BIOLÓGICA

Los modificadores de la respuesta biológica, que en condiciones normales son producidos por los humanos y otros mamíferos para aumentar la respuesta inmunológica contra los tumores y la infección, han sido empleados solos o en combinación con otros agentes para el tratamiento experimental de las neoplasias humanas.^{89,90} Los interferones, una gran familia de glucoproteínas, son ejemplos de estos modificadores de la respuesta biológica. Hasta el 90 por ciento de los pacientes con leucemia de células peludas responde en forma favorable al tratamiento con interferón alfa.⁹⁰ Los interferones también han demostrado cierta eficacia en los linfomas no Hodgkin de grado bajo, el linfomacutáneo de células T, la leucemia mielógena crónica, el mieloma múltiple, el sarcoma de Kaposi asociado con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), el cáncer superficial de vejiga y quizá el cáncer de células renales.^{91,92} Sin embargo, el tratamiento con interferón para cánceres como el de mama, colon y prostata no ha producido resultados alentadores. La mayoría de los estudios de tratamiento con interferón en el manejo del cáncer se refieren al uso del interferón alfa, pero en la actualidad se sintetizan otros miembros de la familia de los interferones por medio de técnicas de recombinación de ADN, lo que facilitará el estudio de estos compuestos y ayudará a resolver las dudas en relación con los esquemas de dosificación.

La inmunoterapia adoptiva empleando linfocinas, como la interleucina-2 (IL-2) ha recibido atención considerable porque aprovecha un mecanismo endógeno de destrucción de células tumorales.^{10,93-95} La IL-2 parece activar a las células T citotóxicas, a las células asesinas naturales y quizá a otras células linfoides que a su vez atacan a las células neoplásicas. El tratamiento solo con dosis altas de IL-2 o con células linfoides de sangre periférica activadas con IL-2 autóloga ha producido regresión de metástasis en algunos pacientes refractarios al tratamiento convencional o para los que no existe un tratamiento sistémico establecido. El melanoma y el cáncer de células renales son de los tumores que mejor han respondido a esta modalidad. Aunque se ha autorizado ya el uso de IL-2 para el tratamiento del cáncer de células renales, su toxicidad puede ser importante.

Quizá el tratamiento biológico que más se emplea en la actualidad consiste en el uso de FEC-G y FEC-GM. Estas citocinas, que en condiciones normales son producidas por varios tipos celulares en la médula ósea (y quizá en otros sitios), pueden producirse en grandes cantidades por medio de biotecnología recombinante. El FEC-G y el FEC-GM son factores de crecimiento hematopoyético que están autorizados para la prevención de la mielosupresión inducida por quimioterapia y que en la actualidad se emplean en otras situaciones además del trasplante de células hematopoyéticas tronco.⁹⁶

El FEC-G se encuentra en el suero de los individuos normales y su nivel aumenta en respuesta a las infecciones bacterianas. Por el contrario, no se detecta FEC-GM en suero, y se piensa que esta citocina actúa en forma parácrina, más que en forma endócrina. El FEC-GM actúa sobre muchas células precursoras y sobre células maduras de diversas líneas dentro de la médula ósea. Puede aumentar el número de neutrófilos, monocitos y eosinófilos en la circulación periférica y puede prolongar la vida media circulante de los neutrófilos. El FEC-G apoya la expresión, supervivencia y maduración de los precursores de neutrófilos, disminuyendo el tiempo para su maduración a granulocitos maduros. Estudios aleatorios que incluyeron pacientes con cáncer pulmonar de células pequeñas mostraron que el FEC-G asociado a un esquema de quimioterapia intensiva redujo el número de hospitalizaciones y los días de estancia hospitalaria, así como el número de episodios febriles, de infecciones confirmadas por cultivo y de ciclos de quimioterapia en los que tuvieron que reducirse las dosis por la leucopenia.⁹⁷ El FEC-G se emplea también después de la quimioterapia ablativa y de la reinfusión de médula ósea autóloga para la enfermedad de Hodgkin, el linfoma no Hodgkin, el cáncer de mama y otros tumores sólidos y leucemias agudas. En estos estudios, el tiempo de injerto y el número de días de fiebre se redujeron en forma significativa.^{70,98,99} El uso de FEC-G no parece aumentar el riesgo de recurrencia de la leucemia en pacientes que son sometidos a trasplante de médula ósea por leucemia aguda.¹⁰⁰

VACUNAS TUMORALES

Una estrategia de tratamiento en vías de investigación es el desarrollo de vacunas tumorales, que intentan cumplir con dos objetivos: inducir una respuesta inmunológica contra antígenos específicos del tumor e inducir una respuesta inmunológica contra las metástasis tumorales. En un primer enfoque se han inyectado células tumorales completas o lisados celulares después de resecar un melanoma o un cáncer de colon y recto primarios para inmunizar a los pacientes que tienen riesgo alto de recurrencia.^{101,102} En una segunda aplicación, se han empleado inmunoglobulinas idiotípicas expresadas en la superficie de células de linfoma B como antígenos específicos del tumor para estimular las respuestas inmunológicas en enfermos con linfomas clínicamente activos,¹⁰³ y se han administrado antígenos autólogos de melanoma a pacientes con melanoma avanzado.¹⁰⁴ Debido a que los linfomas de células B son clonales, todas las células de un linfoma expresan una misma inmunoglobulina de superficie (i.e., inmunoglobulina idiotípica). Las inmunoglobulinas idiotípicas pueden producirse en grandes cantidades en el laboratorio. Los pacientes que reciben inmunoglobulinas idiotípicas de sus propios linfomas montan respuestas inmunológicas humores y

mediadas por células contra este idiotipo. Sin embargo, las vacunas para tratar o prevenir el crecimiento de los tumores humanos aún están en etapas muy tempranas de investigación.

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

La quimioterapia neoadyuvante se refiere a la administración de agentes quimioterápicos antes del tratamiento estándar con cirugía, radioterapia o ambos.¹⁰⁵ El objetivo de la misma es reducir el tamaño del tumor lo suficiente como para que los pacientes sean mejores candidatos a la cirugía o radioterapia. La quimioterapia neoadyuvante ha sido empleada sobre todo en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, el sarcoma osteogénico y el cáncer de mama localmente avanzado.¹⁰⁶⁻¹¹⁰ Los medicamentos como los radiosensibilizadores y los radioprotectores pueden usarse en esta forma para aumentar los efectos de la radioterapia sobre las células tumorales o para proteger a las células normales del daño por radiación.

QUIMIOPREVENCIÓN E INDUCCIÓN DE LA DIFERENCIACIÓN

Las células diferenciadas sintetizan proteínas específicas y tienden a proliferar poco o no proliferar. Con frecuencia se considera a las células neoplásicas como no diferenciadas porque no sintetizan productos proteicos que las distingan de otras células y porque son capaces de proliferar casi sin límite. Un enfoque de tratamiento (y quizá de prevención) para el cáncer que no requiere de la destrucción celular consiste en alterar la velocidad de crecimiento de las células dentro de un tumor aumentando la diferenciación de las mismas.^{111,112} El uso de medicamentos que promueven la diferenciación celular puede ser también importante en el manejo de condiciones premalignas como la leucoplasia. Por ejemplo, la administración sistémica de isotretinoína (ácido 13-*cis*-retinoico) causa que la mucosa leucoplásica oral revierta hacia un epitelio normal diferenciado. Los estudios aleatorios con adyuvantes demostraron que la administración de isotretinoína después del tratamiento principal redujo también la incidencia de cánceres secundarios en pacientes con cáncer de cabeza y cuello^{113,114} tenerse cuidado con cualquier tratamiento quimopreventivo para el cáncer; por ejemplo, los estudios controlados demuestran que se desarrolla cáncer de pulmón con más frecuencia en los fumadores que reciben *b* caroteno que en los que no reciben este medicamento.¹¹⁵

Terapia génica

La introducción de genes a las células tumorales o a células normales se encuentra en las fases iniciales de aplicación clínica para el tratamiento del cáncer.^{46,116} Aun que los adelantos recientes en biología molecular han tenido un gran impacto en el diagnóstico, su impacto sobre el tratamiento de tumores humanos ha sido mucho menor. Sin embargo, se están desarrollando enfoques sofisticados para bloquear los efectos de los productos de los oncogenes, identificar a las células neoplásicas y destruirlas.^{46,117} Los enfoques que se han examinado incluyen lo siguiente: (1) aumentar la inmullogenicidad de los tumores insertando genes de citocinas, (2) insertar genes cuyos productos, al ser procesados, sean tóxicos para las células, (3) codificar ARN antisentido, que bloquee los efectos de los oncogenes y los genes de resistencia a fármacos, y (4) marcar células de modo que puedan detectarse después.^{46,117,118} Las limitaciones actuales de estas medidas se relacionan con los métodos para administrar los genes en forma específica a las células tumorales y para restringir la expresión de los genes de las células normales cuando éstas son el blanco. Es necesario solucionar problemas de selectividad, especificidad y seguridad antes de poder aplicar en forma amplia estos enfoques de tratamiento génico.

INHIBICIÓN DE LA ANGIOGENESIS

La angiogénesis (i.e., la formación de arteriolas que promueven el aporte de sangre a los tumores en crecimiento y a las metástasis) ocurre en respuesta a los factores de crecimiento parácrino producidos por el tumor y por los tejidos normales en respuesta al tumor.¹¹⁹ Un área de gran interés es el papel de la vascularización en el desarrollo del tumor. Durante la progresión del tumor los factores de crecimiento parácrino sirven para reclutar tejido del estroma y ampliar el aporte sanguíneo al tumor en expansión.¹²⁰ Los tumores producen estímulos que incitan o inhiben la formación de nuevos vasos sanguíneos, que son indispensables para el crecimiento y remodelación del tumor y sus metástasis.¹²¹ Al teñir los tejidos (en especial los cánceres primarios de la mama o la próstata) en busca de capilares y contar el número de vasos en un área definida es posible predecir la evolución.^{122,123} Varios estudios han demostrado un peor pronóstico para los pacientes cuyo tumor tiene gran número de capilares pequeños. En la actualidad se estudian estrategias para interferir con la angiogénesis como un método para tratar el cáncer. Algunos agentes, como el angiostatín, parecen bloquear la formación de los vasos nuevos.¹²⁴ Aún no se ha definido el papel de la inhibición de la angiogénesis en el tratamiento de los cánceres primarios/metastásicos, así como de otras enfermedades.¹²⁵

Marcadores tumorales en el manejo del cáncer

El manejo del cáncer incluye el desarrollo de métodos inmunológicos que pueden detectar neoplasias cuando su tamaño es pequeño y que pasan desapercibidas desde el punto de vista clínico.^{126,127} Pueden detectarse en el suero de pacientes con cáncer testicular, coriocarcinoma gestacional, hepatoma, cáncer de próstata o cáncer ovárico, antígenos circulantes que pueden ser de utilidad para detectar o confirmar la presencia de un

cáncer o su recurrencia.¹²⁸ Cuando existe la posibilidad de curación para un cáncer diseminado (en especial en el caso del cáncer testicular y el coriocarcinoma gestacional), la medición de estos antígenos tiene especial importancia. Por ejemplo, los inmunoensayos que miden gonadotropinas en circulantes en las mujeres con corlocarcinoma gestacional pueden detectar la presencia de micrometástasis, lo que orientará a la continuación del tratamiento hasta que estas metástasis hayan desaparecido. Existen también marcadores tumorales circulantes para el cáncer de testículo (gonadotropinas coriónicas), el hepatoma (a-fetoproteína), el cáncer de próstata (antígeno prostático específico) y algunos otros carcinomas. Los ensayos de anticuerpos monoclonales pueden detectar un antígeno del cáncer de ovario humano conocido como CA 125 en el suero del 80 por ciento de las pacientes con cáncer de ovario demostrado por biopsia.¹²⁹⁻¹³¹ Aunque este estudio es útil para vigilar a las pacientes con cáncer de ovario y se ha demostrado que puede detectarlo, el antígeno CA 125 es también un indicador inespecífico de afección peritoneal, y su concentración se eleva en otros padecimientos incluyendo la cirrosis hepática con ascitis.¹³² Sin embargo, los valores muy altos suelen asociarse con cáncer de ovario. Aún no es muy clara la manera como pueden emplearse los marcadores tumorales en el manejo inicial de cánceres diseminados cuando no existe la posibilidad de tratamientos curativos. Por ejemplo, la detección temprana de la recidiva del cáncer de mama no ofrece en la actualidad ningún beneficio clínico.¹³³ Los marcadores como el antígeno carcinoembrionario (ACE), que se encuentran en cánceres frecuentes, no han sido tan útiles como se esperaba. El ACE no es específico para un carcinoma, ni siempre se eleva en presencia de neoplasia.

La tecnología con ADN recombinante puede ser de utilidad para el diagnóstico del cáncer y para definir los mecanismos por los que las células normales se transforman en células neoplásicas. Las técnicas de ADN recombinante también se han empleado con éxito para diagnosticar linfomas,^{35,34,135} y parecen ser útiles para identificar algunos pacientes con riesgo alto de recidiva de cáncer de mama y neuroblastoma.^{136,137} Esta tecnología parece tener un papel cada vez más importante en el diagnóstico del cáncer y para evaluar el pronóstico. Por ejemplo, pueden usarse técnicas de ADN recombinante para realizar escrutinio de carcinoma de colon.¹³⁸

Estudio de células tumorales tronco en humanos

El estudio de células tumorales tronco en humanos, también llamado ensayo clonogénico, se ha empleado para medir la sensibilidad de las células tumorales a la quimioterapia.¹³⁹ Este estudio compara el número de colonias formadas en el cultivo celular en presencia y ausencia de varias diluciones de medicamentos aislados. Sin embargo, varios factores limitan su aplicación clínica: (1) es frecuente que los tumores no tengan suficientes células clonables, (2) la prueba predice mejor a qué medicamentos no responderán las células tumorales y no a cuáles fármacos son sensibles, y (3) predice los efectos de los agentes aislados, más que de la combinación de los mismos (que es la manera como suelen administrarse estos fármacos).~4~) ~41

Aunque la esperanza inicial de que esta técnica pudiera servir como una guía general de tratamiento para el paciente individual parece no haberse cumplido, el ensayo proporciona información sobre la heterogeneidad de las células tumorales y la resistencia a los medicamentos. Por ejemplo, el ensayo reveló que incluso en ausencia de medicamentos, solo una pequeña proporción de células tumorales (0.01 a 0.10 por ciento) de la muestra de biopsia es capaz de crecer en forma clonal. Aunque las dificultades técnicas podrían explicar esta baja eficiencia de clonación, parece ser que la mayoría de las células tumorales tienen un potencial limitado de crecimiento y no pueden proliferar lo suficiente para producir una nueva masa tumoral. Este hallazgo tiene implicaciones importantes para la formación de metástasis, porque indica que la mayoría de las células tumorales pueden proliferar solo durante varias generaciones y que solo una pequeña proporción de las células lo hacen en forma indefinida. Estas células capaces de proliferar de modo casi ilimitado, quizá solo una de cada 1,000 a 10,000 células tumorales, se conocen como células clonogénicas o tronco. Las células tumorales que se comportan como células tronco tienen gran importancia clínica porque una pequeña fracción de las misulas son resistentes a los medicamentos quimioterápicos, incluso en pacientes que no han sido tratados previamente con estos agentes.

En la actualidad el ensayo clonogénico tiene poca utilidad en el manejo clínico del cáncer.

Agentes anticancerosos de uso común

Los agentes quimioterápicos comúnmente usados se enlistan en la tabla 3. Están clasificados por un modo de acción, origen o estructura, aunque algunos de los agentes no se ajustan de manera clara a un solo grupo. Las categorías incluyen agentes alquilantes, antimetabólitos, antibióticos, alcaloides y agentes diversos (incluyendo hormonas). La figura 4 resume los sitios de acción de muchos de estos medicamentos.

Figura 4
Mecanismo de la quimioterapia

Tabla 3 Agentes quimioterápicos utilizados en el tratamiento del cáncer

Grupo	Nombre genérico	Nombres* comerciales y abreviaturas	Vía usual de administración	Posología habitual	Toxicidad limitante principal	Otros datos de toxicidad	Comentarios
Agentes alquilantes	Clohidrato de mecloretamina (mostaza nitrogenada)	Mustargen NH2	I.V. intracavitaria	0.4 mg/kg c 3-4 sem	Depresión de la médula ósea	Náusea, vómito, flebitis, vejigas en la piel, amenorrea, esterilidad masculina	Necrosis si se extravasa el medicamento; ¿puede ocurrir leucemia después de grandes dosis acumuladas?
	Ciclosfosfamida	Cytoxan, Endoxana	I.V. V.O.	25-40 mg/kg c 3-4 sem 400 mg/m ² diario x 5 c 3-4 semanas 1-2 mg/kg diario	Depresión de la médula ósea	Náusea, vómito, esterilidad masculina, cistitis, alopecia	Ingesta abundante de líquidos para minimizar el riesgo de cistitis; ¿puede aparecer leucemia después de grandes dosis acumuladas?
	Ifosfamida	IFEX	I.V.	1.2 g/m ² x 5	Depresión de la médula ósea	Cistitis, hemorrágica, náusea, vómito, alopecia, infertilidad	Se administra con mesna (Mesnex) para proteger la superficie de la vejiga
	Clorambucil	Leukeran	V.O.	0.1-0.2 mg/kg diario	Depresión de la médula ósea	Amenorrea, esterilidad masculina	¿Leucemia después de grandes dosis acumuladas?
	Melfalán (mostaza de fenilalanina, L-sarcolisina)	Lkeran L-PAM	V.O.	0.25 mg/kg diario x 4 cada 4-6 semanas 2-4 mg diario	Depresión de la médula ósea, especialmente de las plaquetas	Amenorrea, esterilidad masculina, náusea, vómito leve	¿Leucemia después de grandes dosis acumuladas?
	Busulfán	Myleran	V.O.	6-8 mg/día, dosis inicial; luego 2-4 mg diario	Depresión de la médula ósea	Amenorrea, esterilidad masculina, fibrosis pulmonar, hiperpigmentación de la piel	Su uso principal es la leucemia mieloide crónica
	Tiotepa (trietilentiofosforamida)	Tiotepa	I.V., I.M., subcutánea, intracavitaria	0.2 mg/kg I.V. x 5 cada 4 semanas	Depresión de la médula ósea	Amenorrea, esterilidad masculina	-
	Carmustina	BiCNU, BCNU	I.V.	200 mg/m ² cada 4-6 semanas	Depresión de la médula ósea	Náusea, vómito	La inyección es dolorosa y requiere colocación de venoclisis; depresión tardía ósea (4-6 semanas)
	Lomustina	CeeNU, CCNU	V.O.	130 mg/m ² cada 4-6 semanas	Depresión de la médula ósea	Náusea, vómito	Depresión tardía de la médula ósea (4-6 semanas)
	Estreptozotocina	Zanosar	I.V.	500 mg/m ² diario x 5 cada 28 días	Acidosis tubular renal	Daño hepático	-
Alcaloides de plantas	Vincristina	Oncovin	I.V.	0.7-1.4 mg/m ² cada semana	Neuropatía periférica	Alopecia, constipación	Necrosis si se extravasa el medicamento

				(maximo 2 mg)			
	Vinblastina	Velban, Velbe	I.V.	4-6 mg/m ² cada semana	Granulocitopenia	Neuropatía periférica leve, constipación	Necrosis si se extravasa el medicamento
	Paclitaxel	Taxol	I.V.	135 mg/m ² en infusión de 24 hr cada 3 semanas	Depresión de la médula ósea	Alopecia, náusea, vómito, diarrea	Reacciones de hipersensibilidad
	Vinorelbina	Navelbine	I.V.	-	Depresión de la médula ósea	-	-
	Docetaxel	Taxotere	I.V.	60-100 mg/m ² en infusión de 1-2 h cada 3 semanas	Depresión de la médula ósea	Retención de líquidos, hipersensibilidad, parestesias, disestesias	Limitar la dosis en caso de disfunción hepática
Antimetabolitos	Metotrexate	Methotrexate, MTX	V.O. I.V. Intratecal	2.5-7.5 mg diario 15-30 mg/m ² 2 x semana 40-80 mg/m ² x semana 15-30 mg/m ² 2x semana 40-80 mg/m ² x semana 12 mg/m ² 2 x semana	Depresión de la médula ósea, mucositis gastrointestinal, aracnoiditis, neurotoxicidad	Alopecia, daño hepático, daño pulmonar	Aumenta la toxicidad con los derrames y el daño a la función renal
	Mercaptopurina	Purineto, 6-MP	V.O.	2.5 mg/kg diario	Depresión de la médula ósea	Náusea, vómito, mucositis gastrointestinal, daño hepático	Si se usa alopurinol, debe reducirse la dosis de 6-MP hasta 1/3 o 1/4 de la dosis usual
	Tioguanina	Thioguanine, 6-TG	V.O.	2 mg/kg diario	Depresión de la médula ósea	Náusea, vómito	No es necesario ajustar la dosis si se administra alopurinol
	Fluorouracilo	5-FU	I.V.	10-15 mg/kg diario X 5, luego cada tercer día hasta la toxicidad, cada 3-4 semanas 15 mg/kg cada semana	Depresión de la médula ósea, mucositis gastrointestinal	Náusea, vómito, alopecia, ataxia cerebelosa	Es posible, aunque no se recomienda, su uso oral e intracavitario; hiperpigmentación de la piel
	Citarabina	Cytosar-U, Ara-C	I.V. Intratecal	100 mg/m ² diario x 7-10 cada 2-3 semanas 25-50 mg/m ² x 1-2 cada semana	Depresión de la médula ósea, mucositis gastrointestinal	Náusea, vómito, alopecia	Se puede administrar por vía subcutánea
	Azacitidina	Mylosar, 5-AZA	I.V.	40 mg/m ² en 3 hr cada 6 hr por 4-6 días	Náusea, vómito, mieloesupresión, disfunción hepática	Hipotensión, coma, disfunción tubular renal con poliuria y pérdida	-

						de fósforo, magnesio y calcio	
	Fludarabina	Fludara	I.V.	25 mg/m ² diario x 5	Depresión de la médula ósea	Náusea, vómito, fatiga	-
	Cladribina	Leustatin, 2'-CdA	I.V.	90 mg/kg diario en infusión continua x 7 días	Depresión de la médula ósea	Inmunosupresión, linfopenia, neurotoxicidad, erupciones cutáneas	Se asocia con infecciones oportunistas
	Pentostatina	Nipent, 2'-DCF	I.V.	4 mg/m ² x semana	Depresión de la médula ósea	Inmunosupresión, toxicidad renal y hepática, erupciones cutáneas	Se asocia con infecciones oportunistas
Antibióticos	Dactinomicina (actinomicina D)	Cosmegen	I.V.	10-15 mg/kg diario x 5	Depresión de la médula ósea, mucositis gastrointestinal	Náusea, vómito, se reactiva la toxicidad por radiación en la piel y otros tejidos	Necrosis si se extravasa el medicamento
	Doxorrubicina	Adriamicina	I.V.	40-80 mg/m ² cada 3-4 semanas	Depresión de la médula ósea, mucositis gastrointestinal, cardiomiopatía	Alopecia, náusea, vómito, posible aumento de los efectos de la radiación	La cardiomiopatía se relaciona con la dosis total acumulada; necrosis si se extravasa el medicamento
	Daunorrubicina	Cerubidine	I.V.	30-60 mg/m ² diario x 1-3 días cada 10-21 días	Depresión de la médula ósea, mucositis gastrointestinal, cardiomiopatía	Alopecia, náusea, vómito, posible aumento de los efectos de la radiación	La cardiomiopatía se relaciona con la dosis total acumulada; necrosis si se extravasa el medicamento
	Idarrubicina	Idamicina	I.V.	12 mg/m ² x3	Depresión de la médula ósea, mucositis gastrointestinal, cardiomiopatía	Náusea, vómito	-
Agentes alquilantes	Mitoxantrone	Novantrone	I.V.	10-12 mg/m ² cada 3-4 semanas	Depresión de la médula ósea	Cardiomiopatía, mucositis gastrointestinal, diarrea	Menos alopecia que con las antraciclinas, evitar extravasación
	Bleomicina	Blenoxane	I.V., I.M.	5-10 mg/m ² cada semana	Fibrosis pulmonar	Cambios en al piel, alopecia, ración febril aguda, anafilaxia (rara)	La fibrosis pulmonar se relaciona con la dosis total acumulada
	Plicamicina (mitramicina)	Mithracin	I.V.	50 mg/kg cada tercer día x 5 25 mg/kg cada 5-7 días (para la hipercalcemia)	Trombocitopenia, hemorragia	Daño hepático, daño renal, hipocalcemia, rubor en la piel	Necrosis si se extravasa el medicamento
	Mitomicina	Mutamycin	I.V.	10-20 mg/m ² cada 6-8 semanas	Depresión de la médula ósea, náusea, vómito, mucositis gastrointestinal	Hipocalcemia, alopecia	Necrosis si se extravasa el medicamento

Agentes diversos	Hidroxiurea	Hydrea	V.O.	20-40 mg/kg diario	Depresión de la médula ósea	Náusea, vómito	Hiperpigmentación de la piel
	Procarbazina	Mutalane	V.O.	100-200 mg/m ² diario	Depresión de la médula ósea	Náusea, vómito	Inhibidor de la monoamino oxidasa
	Dacarbazina	DTIC-Dome	I.V.	250 mg/m ² diario x 5 cada 3 semanas	Depresión de la médula ósea	Náusea, vómito	-
	Cisplatino	Platinol	I.V.	80-120 mg/m ² cada 3 semanas	Daño tubular renal, ototoxicidad	Depresión de la médula ósea, náusea, vómito	-
	Carboplatin	Paraplatin	I.V.	300-400 mg/m ² cada 4 semanas	Depresión de la médula ósea	Náusea, vómito, neuropatía y disfunción hepática (rara)	Menos tóxica a los riñones, nervios periféricos, audición, menos náusea y vómito que el cisplatino
	Asparaginasa	Elspar	I.V.	200-1,000 U/kg diario x 3-7 días cada 4 semanas	Daño hepático, pancreatitis, hipofibrinogenemia	Hipersensibilidad, daño al sistema nervioso central, fiebre, náusea	-
	Etopósido	VePesid, VP-16-213	I.V., V.O.	50-100 mg/m ² diario x 3-5 días cada 3-4 semanas	Leucopenia, vómito, náusea	Hipotensión	Evitar la extravasación
	Amsacrina	AMSA, m-AMSA	I.V.	90-125 mg/m ² en 2 hr diario x 4-6 días	Mielosupresión, hepatotoxicidad, neurotoxicidad, fibrilación ventricular con potasio sérico <3mEq/L	Alopecia, náusea, vómito, flebitis en el sitio de infusión, mucositis	-
	Mitotane	Lysodren	V.O.	2 g diario, aumentado a 8-10 g diario	Anorexia, náusea, diarrea	Somnolencia, dermatitis, depresión	-
	Topotecan	Hycamtin	I.V.	1.5 mg/m ² diario x 5 cada 3 semanas	Depresión de la médula ósea	Náusea	-
	Tretinoín	Vesanoid	V.O.	45 mg/m ² diario por 30 días después de la respuesta completa, o no por más de 90 días	Cafalea, piel seca	Debilidad, fatiga	-

* En E.U.A.

Los agentes alquilantes forman enlaces covalentes con los ácidos nucleicos. Estos agentes alteran la integridad del ADN transfiriendo un grupo alquilo a los ácidos nucleicos. Algunos tienen dos sitios reactivos, lo que les permite formar enlaces cruzados con el ADN. Los agentes de esta clase son tanto citotóxicos como carcinógenos. La ciclofosfamida es el agente alquilante utilizado con mayor frecuencia

Los antimetabolitos son estructuralmente similares a los sustratos metabólicos normales. Alteran las funciones celulares sustituyendo los

precursores normales en reacciones fisiológicas vitales, o bloqueando estas reacciones. Los antimetabolitos que se emplean más a menudo son el metotrexate y el 5-fluorouracilo, los cuales interfieren con la síntesis de los ácidos nucleicos.

Los antibióticos son productos biológicos de bacterias u hongos y tienen gran importancia en el tratamiento del cáncer. No comparten un solo mecanismo de acción. La bleomicina y las antraciclinas daunorrubicina y doxorrubicina son algunos de los antibióticos comúnmente usados. La bleomicina produce su citotoxicidad rompiendo físicamente el ADN. Las antraciclinas logran su efecto citotóxico por diversos mecanismos, incluyendo intercalación entre las hélices de ADN, interfiriendo de esta manera con la síntesis de ADN y ARN y la acción de las ADN topoisomerasas, producción de radicales libres que reaccionan con las proteínas y ácidos nucleicos intercelulares dañándolos, quelación de cationes divalentes, y reacción con las membranas celulares. La amplia variedad de sitios potenciales de acción puede ser responsable tanto del grado de eficacia como de la toxicidad de las antraciclinas.¹⁴²

Los alcaloides, como la vincristina, la vinblastina, la vindesina y el paclitaxel (Taxol), se unen a la tubulina, proteína citoplasmática estructural, y evitan el ensamble o desensamble de los microtúbulos. Como el aparato en huso responsable del movimiento cromosómico durante la mitosis consta de microtúbulos, los alcaloides son especialmente activos durante la mitosis. Muchos otros procesos celulares, como el mantenimiento de la forma y el transporte intracelular de nutrientes en el sistema nervioso periférico, dependen también de la formación de microtúbulos y son afectados por los alcaloides. Es probable que la neuropatía que se asocia al uso de estos medicamentos resulte de su acción sobre los microtúbulos de los axones largos de los nervios. El etopósido (VP- 16), una epipodofilotoxina, es un nuevo alcaloide que detiene a las células en fase G₂ y en fase S temprana al actuar sobre las ADN topoisomerasas.

Los fármacos en la categoría de diversos tienen diversas acciones. Por ejemplo, la dacarbazina y la procabazina son similares en su modo de acción a los agentes alquilantes, mientras que la L-asparaginasa actúa enzimáticamente. La L-asparaginasa es una de las pocas proteínas usadas en la quimioterapia contra el cáncer. No interfiere directamente con la síntesis de ADN, sino que inhibe la síntesis proteica. La L-asparagina es un aminoácido no esencial. En la mayor parte de los tejidos humanos normales, la síntesis de L asparagina a partir del ácido aspártico es catalizada por la enzima L-asparagina sintetasa. Sin embargo, muchos tumores derivados de linfocitos T carecen de esta enzima y por lo tanto dependen del plasma para su aporte de L asparagina. El tratamiento con L-asparaginasa agota el fondo circulante de L-asparagina y así deteriora la síntesis proteica en dichas células tumorales, destruyéndolas finalmente.

Las hormonas, en especial las hormonas esteroideas prednisona, progesterona, estrógeno y andrógeno, se usan con frecuencia en el tratamiento contra el cáncer. Sin embargo, estas cuatro hormonas se han ido sustituyendo por nuevos agentes que interfieren en forma selectiva o no selectiva con la acción hormonal. Estos agentes incluyen tamoxifen, toremifene y droloxifene, que son antiestrógenos usados en el tratamiento del cáncer de mama, leuprolide, un análogo de la hormona liberadora de gonadotropinas que evita la liberación de gonadotropinas y se usa en el tratamiento del cáncer de mama y próstata, y anastrozole, que bloquea la acción de la arimidasa, una enzima que convierte los andrógenos en estrógenos en el tejido adiposo y otros tejidos. Los agentes que son semejantes en acción a las hormonas naturales pueden ser eficaces también en el tratamiento de los cánceres. Un ejemplo es el megestrol, un agente progestágeno que es útil contra el cáncer de mama cuando se emplea en dosis altas. Aunque no se conocen del todo los mecanismos exactos por los que varias hormonas reducen el tamaño tumoral, parece ser que alteran la cinética de crecimiento tisular del tumor y favorecen la muerte celular, como la apoptosis. Por ejemplo, la prednisona puede ser eficaz en la leucemia linfocítica aguda porque induce apoptosis en células linfoides inmaduras. Otras hormonas inician la producción de factores de crecimiento parácrino a partir de las células del estroma normal de un tumor, lo que puede alterar el crecimiento tumoral.

Los agentes quimioterápicos, que casi siempre se administran en forma combinada, ofrecen paliación exitosa para la mayoría de los pacientes con cáncer y pueden proporcionar curación para algunos. La mayoría de los esquemas causan toxicidad considerable, por lo que se requiere tener experiencia y estar familiarizado con la farmacología de cada combinación que vaya a emplearse.

Bibliografía

1. Steel GG: Growth Kinetics of Tumours. Oxford University Press, New York, 1977, p 40
2. Spratt JS, Meyer JS, Spratt JA: Rates of growth of human solid neoplasms (pt 1). J Surg Oncol 60:137, 1995 [PMID 7564383]
3. Spratt JS, Meyer JS, Spratt JA: Rates of growth of human neoplasms (pt 2). J Surg Oncol 61:68, 1996 [PMID 8544465]
4. Fridovich KJ, Hansen LJ, Keyomarsi K, et al: Progression through the cell cycle: an overview. Am Rev Respir Dis 142:S3, 1990

5. Hartwell L, Kastan M: Cell cycle and cancer. *Science* 266:1821, 1994 [PMID 7997877]
6. Steel GG: *Growth Kinetics of Tumours*. Oxford University Press, New York, 1977, p 190
7. Mendelsohn ML: The growth fraction: a new concept applied to tumors. *Science* 132:1496, 1960
8. Tubiana M: Tumor cell proliferation kinetics and tumor growth rate. *Acta Oncol* 28:113, 1989
9. Steel GG: Cell loss as a factor in the growth rate of human tumors. *Eur J Cancer* 3:381, 1967
10. Lotze MT, Custer MC, Bolton ES, et al: Mechanisms of immunologic antitumor therapy: lessons from the laboratory and clinical applications. *Hum Immunol* 28:198, 1990 [PMID 2190952]
11. Brada M: BCL2 gene: current relevance to clinical oncology. *Eur J Cancer* 28: 270, 1992
12. Marx J: Cell death studies yield cancer clues. *Science* 259:760, 1993
13. Orrenius S: Apoptosis: molecular mechanisms and implications for human disease. *J Intern Med* 237:529, 1995
14. Williams GT: Programmed cell death: apoptosis and oncogenesis. *Cell* 65:1097, 1991
15. Wyllie AH: Apoptosis and the regulation of cell numbers in normal and neoplastic tissues: an overview. *Cancer Metastasis Rev* 11:95, 1992
16. Chang F, Syrjanen S, Syrjanen K: Implications of the p53 tumor-suppressor gene in clinical oncology. *J Clin Oncol* 13:1009, 1995 [PMID 7707100]
17. Oren M: The involvement of oncogenes and tumor suppressor genes in the control of apoptosis. *Cancer Metastasis Rev* 11:141, 1992
18. Owens GP, Cohen JJ: Identification of genes involved in programmed cell death. *Cancer Metastasis Rev* 11:149, 1992 [PMID 1394794]
19. Lowe SW: Cancer therapy and p53. *Curr Opin Oncol* 7:547, 1995
20. Skipper HE, Perry S: Kinetics of normal and leukemic leukocyte populations and relevance to chemotherapy. *Cancer Res* 30:1883, 1970 [PMID 4917694]
21. Weiss RB, DeVita VT Jr: Multimodal primary cancer treatment (adjuvant chemotherapy): current results and future prospects. *Ann Intern Med* 91:251, 1979 [PMID 380437]
22. Bonadonna G, Valagussa P: Adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Semin Surg Oncol* 4:250, 1988
23. Frei E III: Combination cancer therapy: presidential address. *Cancer Res* 32: 2593, 1972
24. DeVita VT, Young RC, Canellos GP: Combination versus single agent chemotherapy: a review of the basis for selection of drug treatment of cancer. *Cancer* 35: 98, 1975 [PMID 162854]
25. Goldstein LJ, Pastan I, Gottesman MM: Multidrug resistance in human cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 12:243, 1992 [PMID 1353966]
26. Moscow JA, Morrow CS, Cowan KH: Multidrug resistance. *Cancer Chemother Biol Response Modif* 13:91, 1992
27. Goldie JH, Coldman AJ: A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep* 63:1727, 1979 [PMID 526911]
28. Goldie JH, Coldman AJ: The genetic origin of drug resistance in neoplasm: implications for systemic therapy. *Cancer Res* 44:3643, 1984 [PMID 6744284]
29. Nowell PC: Mechanisms of tumor progression. *Cancer Res* 46:2203, 1986
30. Goldie JH: Modelling the process of drug resistance. *Lung Cancer* 10:S91, 1994

31. Coleman WB, Tsongalis GJ: Multiple mechanisms account for genomic instability and molecular mutation in neoplastic transformation. *Clin Chem* 41:644, 1995 [PMID 7729041]
32. Shackney SE, Shankey TV: Genetic and phenotypic heterogeneity of human malignancies: finding order in chaos. *Cytometry* 21:2, 1995 [PMID 8529466]
33. Nowell PC: The clonal evolution of tumor cell populations. *Science* 194:23, 1976
34. Nowell PC: Molecular events in tumor development. *N Engl J Med* 319:575, 1988
35. Sklar J, Cleary ML, Thielemans K, et al: Biclonal B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 311:20, 1984
36. Schnipper LE: Clinical implications of tumor-cell heterogeneity. *N Engl J Med* 314:1423, 1986
37. Harris AL, Hochhauser D: Mechanisms of multidrug resistance in cancer treatment. *Acta Oncol* 31:205, 1992 [PMID 1352455]
38. Schimke RT: Gene amplification: what are we learning? *Mutat Res* 276:145, 1992
39. Biedler JL: Genetic aspects of multidrug resistance. *Cancer* 70:1799, 1992
40. Roninson IB: The role of the MDR1 (P-glycoprotein) gene in multidrug resistance in vitro and in vivo. *Biochem Pharmacol* 43:95, 1992
41. Kaye S: Clinical drug resistance: the role of factors other than P-glycoprotein. *Am J Med* 99:40, 1995
42. Gros P, Neriah YB, Croop JM, et al: Isolation and expression of a complementary DNA that confers multidrug resistance. *Nature* 323:728, 1986 [PMID 3022150]
43. Fojo AT, Ueda K, Slamon DJ, et al: Expression of a multidrug-resistance gene in human tumors and tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 84:265, 1987 [PMID 2432605]
44. Woodhouse JR, Ferry DR: The genetic basis of resistance to cancer chemotherapy. *Ann Med* 27:157, 1995 [PMID 7632408]
45. Scheffer G, Wijngaard P, Flens M, et al: The drug resistance-related protein LPP is the human major vault protein. *Nature Medicine* 1:527, 1995
46. Hanania EG, Kavanagh J, Hortobagyi G, et al: Recent advances in the application of gene therapy to human disease. *Am J Med* 99:537, 1995 [PMID 7485213]
47. Podda S, Ward M, Himmelstein A, et al: Transfer and expression of the human multiple drug resistance gene into live mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:9676, 1992 [PMID 1357667]
48. Sorrentino BP, Brandt SJ, Bodine D, et al: Selection of drug-resistant bone marrow cells in vivo after retroviral transfer of human MDR1. *Science* 257:99, 1992 [PMID 1352414]
49. Sonneveld P, Durie BG, Lokhorst HM, et al: Modulation of multidrug-resistant multiple myeloma by cyclosporin. The Leukaemia Group of the EORTC and the HOVON. *Lancet* 340:255, 1992
50. Yahanda AM, Alder KM, Fisher GA, et al: Phase I trial of etoposide with cyclosporine as a modulator of multidrug resistance. *J Clin Oncol* 10:1624, 1992 [PMID 1403040]
51. Lum BL, Kaubisch S, Yahanda AM, et al: Alteration of etoposide pharmacokinetics and pharmacodynamics by cyclosporine in a phase I trial to modulate multidrug resistance. *J Clin Oncol* 10:1635, 1992 [PMID 1403041]
52. Chabner BA, Fojo A: Multidrug resistance: P-glycoprotein and its allies-the elusive foes. *J Natl Cancer Inst* 81:910, 1989 [PMID 2567356]
53. Beck WT: Unknotting the complexities of multidrug resistance: the involvement of DNA topoisomerases in drug action and resistance. *J Natl Cancer Inst* 81:1683, 1989
54. DeVita VT: Dose-response is alive and well. *J Clin Oncol* 4:1157, 1986

55. Goldie JH: Genetic and kinetic factors in the drug resistance of micrometastatic disease. *Prog Clin Biol Res* 354A:99, 1990
56. Goldie JH: Mathematical models of drug resistance and chemotherapy effects. *Cancer Treat Res* 48:13, 1989
57. Frei E III, Canellos GP: Dose: a critical factor in cancer chemotherapy. *Am J Med* 69:585, 1980
58. Busch E, Kemeny MM: Colorectal cancer: hepatic-directed therapy: the role of surgery, regional chemotherapy, and novel modalities. *Semin Oncol* 22:494, 1995 [PMID 7570060]
59. van der Wall E, Beijnen JH, Rodenhuis S: High-dose chemotherapy regimens for solid tumors. *Cancer Treat Rev* 21:105, 1995 [PMID 7758003]
60. Santos GW: Bone marrow transplantation in hematologic malignancies: current status. *Cancer* 65:786, 1990
61. Canellos GP, Nadler L, Takvorian T: Autologous bone marrow transplantation in the treatment of malignant lymphoma and Hodgkin's disease. *Semin Hematol* 25:58, 1988 [PMID 3041601]
62. Nichols CR, Tricot G, Williams SD, et al: Dose-intensive chemotherapy in refractory germ cell cancer-a phase I/II trial of high-dose carboplatin and etoposide with autologous bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 7:932, 1989 [PMID 2544687]
63. Meehan KR, Pritchard RS, Leichter JW, et al: Autologous bone marrow transplantation versus chemotherapy in relapsed/refractory non-Hodgkin's lymphoma: estimates of long-term survival from the recent literature. *Am J Hematol* 50:116, 1995 [PMID 7572990]
64. Marks LB, Halperin EC, Prosnitz LR, et al: Post-mastectomy radiotherapy following adjuvant chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for breast cancer patients with greater than or equal to 10 positive axillary lymph nodes. *Cancer and Leukemia Group B. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23:1021, 1992
65. Shpall EJ, Clarke PD, Soper JT, et al: High-dose alkylating agent chemotherapy with autologous bone marrow support in patients with stage III/IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 38:386, 1990 [PMID 2121627]
66. Santos GW, Yeager AM, Jones RJ: Autologous bone marrow transplantation. *Annu Rev Med* 40:99, 1989 [PMID 2658765]
67. Peters WP: High-dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation for the treatment of breast cancer: yes. *Important Adv Oncol* 215, 1995
68. Kotz KW, Schilder RJ: High-dose chemotherapy and hematopoietic progenitor cell support for patients with epithelial ovarian cancer. *Semin Oncol* 22:250, 1995 [PMID 7777869]
69. Demuyneck H, Delforge M, Zachee P, et al: An update on peripheral blood progenitor cell transplantation. *Ann Hematol* 71:29, 1995 [PMID 7632815]
70. Taylor KM, Jagannath S, Spitzer G, et al: Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor hastens granulocyte recovery after high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation in Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 7:1791, 1989 [PMID 2479719]
71. Shulman HM, Hinterberger W: Hepatic veno-occlusive disease-liver toxicity syndrome after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 10:197, 1992 [PMID 1422475]
72. Markman M: Intraperitoneal chemotherapy. *Semin Oncol* 18:248, 1991
73. Williams RD: Intravesical interferon alfa in the treatment of superficial bladder cancer. *Semin Oncol* 15:10, 1988
74. Pastan I, Chaudhary V, FitzGerald DJ: Recombinant toxins as novel therapeutic agents. *Annu Rev Biochem* 61:331, 1992 [PMID 1497314]
75. Rosenberg SA: Karmofsky Memorial Lecture. The immunotherapy and gene therapy of cancer. *J Clin Oncol* 10:180, 1992
76. Press OW, Eary JF, Badger CC, et al: Radiolabeled antibody therapy of human B cell lymphomas. *Adv Exp Med Biol* 303:91, 1991 [PMID 1805577]
77. Pai L, Witter R, Setser A, et al: Treatment of advanced solid tumors with immunotoxin LMB-1: an antibody linked to *Pseudomonas* exotoxin. *Nature Medicine* 2: 350, 1996 [PMID 8612238]

78. Sugarman SM, Perez-Soler R: Liposomes in the treatment of malignancy: a clinical perspective. *Crit Rev Oncol Hematol* 12:231, 1992 [PMID 1497823]
79. Pai L, Pastan I: Immunotoxin therapy for cancer. *JAMA* 269:78, 1993 [PMID 8416411]
80. French R, Hamlin J, Bell A, et al: Treatment of B-cell lymphomas with combination of bispecific antibodies and saponin. *Lancet* 346:223, 1995 [PMID 7542357]
81. International symposium on labeled and unlabeled antibody in cancer diagnosis and therapy. Order SE, Ed. *Natl Cancer Inst Monogr* No 3, 1987
82. Oldham RK: Custom-tailored drug immunoconjugates in cancer therapy. *Mol Biother* 3:148, 1991
83. Brown SL, Miller RA, Horning SJ, et al: Treatment of B-cell lymphomas with anti-idiotypic antibodies alone and in combination with alpha interferon. *Blood* 73:651, 1989 [PMID 2465039]
84. Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, et al: Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185^{HER2} monoclonal antibody in patients with HER2/*neu*-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 14: 737, 1996 [PMID 8622019]
85. Miller RA, Maloney DG, Warnke R, et al: Treatment of B-cell lymphoma with monoclonal anti-idiotypic antibody. *N Engl J Med* 306:517, 1982 [PMID 6173751]
86. Levy R, Miller RA: Therapy of lymphoma directed at idiotypes. *Monogr Natl Cancer Inst* 10:61, 1990
87. Maloney DG, Brown S, Czerwinski DK, et al: Monoclonal anti-idiotypic antibody therapy of B-cell lymphoma: the addition of a short course of chemotherapy does not interfere with the antitumor effect nor prevent the emergence of idiotype-negative variant cells. *Blood* 80:1502, 1992 [PMID 1520877]
88. Parkinson D: Present status of biological response modifiers in cancer. *Am J Med* 99:54, 1995
89. Tursz T: Combination of BRMs with chemotherapy. *Am J Med* 99:56, 1995
90. Golomb HM, Ratain MJ, Mick R, et al: Interferon treatment for hairy cell leukemia: an update on a cohort of 69 patients treated from 1983-1986. *Leukemia* 6:1177, 1992 [PMID 1434800]
91. Muss HB, Costanzi JJ, Leavitt R, et al: Recombinant alfa interferon in renal cell carcinoma: a randomized trial of two routes of administration. *J Clin Oncol* 5: 286, 1987 [PMID 3543247]
92. Marshall ME, Wolf M, Crawford ED, et al: Evaluation of low dose alpha-interferon (Roferon-A) in patients with advanced renal cell carcinoma: a Southwest Oncology Group study. *Cancer Biother* 10:205, 1995 [PMID 8547959]
93. Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, et al: A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine-activated killer cells and interleukin-2 or high dose interleukin-2 alone. *N Engl J Med* 316:889, 1987 [PMID 3493432]
94. Ettinghausen SE, Rosenberg SA: Immunotherapy and gene therapy of cancer. *Adv Surg* 28:223, 1995 [PMID 7879680]
95. Lummen G, Goepel M, Mollhoff S, et al: Phase II study of interferon-gamma versus interleukin-2 and interferon-alpha 2b in metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 155:455, 1996
96. Lieschke GJ, Burgess AW: Granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (pt 1). *N Engl J Med* 327:28, 1992 [PMID 1375975]
97. Crawford J, Ozer H, Stoller R, et al: Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 325:164, 1991 [PMID 1711156]
98. Sheridan WP, Morstyn G, Wolf M, et al: Granulocyte colony-stimulating factor and neutrophil recovery after high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. *Lancet* 2:891, 1989 [PMID 2477656]
99. Ohno R, Tomonaga M, Kobayashi T, et al: Effect of granulocyte colony-stimulating factor after intensive induction therapy in relapsed or refractory acute leukemia. *N Engl J Med* 323:871, 1990 [PMID 1697646]

100. Masaoka T, Shibata H, Ohno R, et al: Double-blind test of human urinary macrophage colony-stimulating factor for allogeneic and syngeneic bone marrow transplantation: effectiveness of treatment and 2-year follow-up for relapse of leukaemia. *Br J Haematol* 76:501, 1990 [PMID 2265113]
101. Bystryn JC, Oratz R, Roses D, et al: Relationship between immune response to melanoma vaccine immunization and clinical outcome in stage II malignant melanoma. *Cancer* 69:1157, 1992 [PMID 1739915]
102. Barth A, Morton DL: The role of adjuvant therapy in melanoma management. *Cancer* 75:726, 1995
103. Kwak LW, Campbell MJ, Czerwinski DK, et al: Induction of immune responses in patients with B-cell lymphoma against the surface-immunoglobulin idiotype expressed by their tumors. *N Engl J Med* 327:1209, 1992 [PMID 1406793]
104. Morton DL, Foshag LJ, Hoon DS, et al: Prolongation of survival in metastatic melanoma after active specific immunotherapy with a new polyvalent melanoma vaccine. *Ann Surg* 216:463, 1992
105. Frei E III: What's in a name-neoadjuvant (editorial). *J Natl Cancer Inst* 80: 1088, 1988
106. Goffinet DR, Stockdale FE: Inflammatory breast cancer. *Current Therapy in Oncology*. Niederhuber JE, Ed. BC Decker, Philadelphia, 1992, p 361
107. Friedland DM, Comis RL: Perioperative therapy of non-small cell lung cancer: a review of adjuvant and neoadjuvant approaches. *Semin Oncol* 22:571, 1995 [PMID 8539633]
108. Freedman GM, Coia LR: Adjuvant and neoadjuvant treatment of rectal cancer. *Semin Oncol* 22:611, 1995 [PMID 8539636]
109. Smith MR, Kantoff PW: Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer. *Semin Oncol* 22:625, 1995 [PMID 8539637]
110. Shenoy MA, Singh BB: Chemical radiosensitizers in cancer therapy. *Cancer Invest* 10:533, 1992 [PMID 1422891]
111. Hong WK, Lippman SM: Cancer chemoprevention. *Monogr Natl Cancer Inst* (17):49, 1995 [PMID 8573453]
112. Lippman SM, Heyman RA, Kurie JM, et al: Retinoids and chemoprevention: clinical and basic studies. *J Cell Biochem Suppl* 22:1, 1995 [PMID 8538183]
113. Hong WK, Lippman SM, Itri LM, et al: Prevention of second primary tumors with isotretinoin in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 323:795, 1990 [PMID 2202902]
114. Lippman SM, Batsakis JG, Toth BB, et al: Comparison of low-dose isotretinoin with beta carotene to prevent oral carcinogenesis. *N Engl J Med* 328:15, 1993 [PMID 8416267]
115. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. *N Engl J Med* 330:1029, 1994
116. Herrmann F: Cancer gene therapy: principles, problems, and perspectives. *J Mol Med* 73:157, 1995
117. Mercola D, Cohen JS: Antisense approaches to cancer gene therapy. *Cancer Gene Therapy* 2:47, 1995
118. Rosenberg S: Gene therapy in cancer. *JAMA* 268:2416, 1992
119. Folkman J: Tumor angiogenesis and tissue factor (comment). *Nature Medicine* 2: 167, 1996
120. Bikfalvi A: Significance of angiogenesis in tumour progression and metastasis. *Eur J Cancer* 31A:1101, 1995
121. Folkman J: Angiogenesis inhibitors generated by tumors. *Molecular Medicine* 1: 120, 1995
122. Gasparini G, Harris AL: Clinical importance of the determination of tumor angiogenesis in breast carcinoma: much more than a new prognostic tool. *J Clin Oncol* 13: 765, 1995 [PMID 7533829]
123. Folkman J: Angiogenesis and breast cancer. *J Clin Oncol* 12:441, 1994

124. O'Reilly MS, Holmgren L, Shing Y, et al: Angiostatin: a novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma. *Cell* 79: 315, 1994 [PMID 7525077]
125. Folkman J: Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nature Medicine* 1:27, 1995
126. Stahel RA, Mabry M, Skarin AT, et al: Detection of bone marrow metastasis in small-cell lung cancer by monoclonal antibody. *J Clin Oncol* 3:455, 1985 [PMID 2984342]
127. Duffy MJ: Can molecular markers now be used for early diagnosis of malignancy? *Clin Chem* 41:1410, 1995
128. Seleznick MJ: Tumor markers. *Prim Care* 19:715, 1992
129. Bast RC, Klug TL, St. John E, et al: A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 309:883, 1983
130. Einhorn N, Sjøvall K, Knapp RC, et al: Prospective evaluation of serum CA 125 levels for early detection of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 80:14, 1992 [PMID 1603484]
131. Jacobs IJ, Oram DH, Bast RC Jr: Strategies for improving the specificity of screening for ovarian cancer with tumor-associated antigens CA 125, CA 15-3, and TAG 72. 3. *Obstet Gynecol* 80:396, 1992
132. Hunter VJ, Weinberg JB, Haney AF, et al: CA 125 in peritoneal fluid and serum from patients with benign gynecologic conditions and ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 36: 161, 1990 [PMID 2404835]
133. Moertel C, Fleming T, MacDonald J: An elevation of carcinoembryonic antigen (CEA) test for monitoring patients with resected colon cancer. *JAMA* 270:943, 1993 [PMID 8141873]
134. Sklar J, Weiss LM: Applications of antigen receptor gene rearrangements to the diagnosis and characterization of lymphoid neoplasms. *Annu Rev Med* 39:315, 1988 [PMID 3285779]
135. Sklar J: What can DNA rearrangements tell us about solid hematolymphoid neoplasms? *Am J Surg Pathol* 14(suppl 1):16, 1990
136. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al: Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/*neu* oncogene. *Science* 235:177, 1987 [PMID 3798106]
137. Seeger RC, Brodeur GM, Sather H, et al: Association of multiple copies of the *N-myc* oncogene with rapid progression of neuroblastomas. *N Engl J Med* 313:1111, 1985 [PMID 4047115]
138. Sidransky D, Tokino T, Hamilton SR, et al: Identification of *ras* oncogene mutations in the stool of patients with curable colorectal tumors. *Science* 256: 102, 1992 [PMID 1566048]
139. Salmon SE: Human tumor colony assay and chemosensitivity testing. *Cancer Treat Rep* 68:117, 1984
140. Phillips RM, Bibby MC, Double JA: A critical appraisal of the predictive value of in vitro chemosensitivity assays. *J Natl Cancer Inst* 82:1457, 1990
141. Von Hoff DD, Clark GM, Weiss GR, et al: Use of in vitro dose response effects to select antineoplastics for high-dose or regional administration regimens. *J Clin Oncol* 4:1827, 1986
142. Myers CE: Anthracyclines. *Cancer Chemother Biol Response Modif* 13:45, 1992

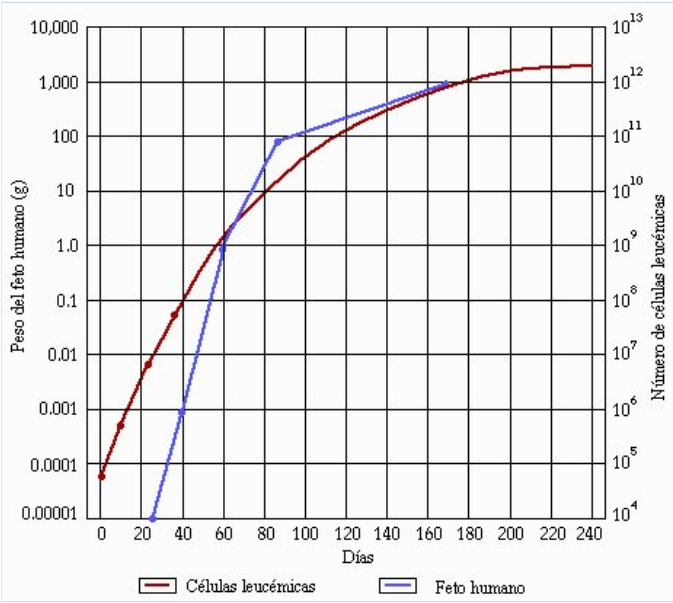


Figura 1 Crecimiento fetal contra tumoral En el feto humano y en muchos tumores, como la leucemia, el crecimiento se presenta en forma exponencial a una velocidad que disminuye de manera progresiva. Este patrón se denomina crecimiento de Gompertz. Durante el crecimiento inicial el tiempo de duplicación de las células fetales o leucémicas es rápido y la fracción de crecimiento es alta. Al crecer el feto o aumentar la carga tumoral, se prolonga el tiempo de duplicación y la fracción de crecimiento disminuye en forma progresiva. Los datos del feto humano se obtuvieron de mediciones fetales reales de los 30 días de gestación en adelante (línea negra continua), los valores de los primeros 30 días de gestación (línea negra discontinua) se obtuvieron por extrapolación. Los datos de las células leucémicas (línea azul discontinua) se basaron en un número limitado de mediciones realizadas en pacientes que sufrieron recaídas.

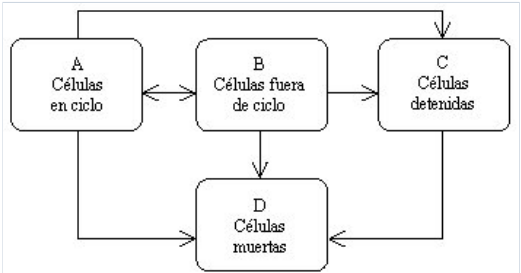


Figura 2 Modelo de crecimiento tumoral En el modelo de fracción de crecimiento del desarrollo tumoral, las células cancerosas de un tumor están distribuidas en cuatro compartimientos: (A) células activas que transcurren por el ciclo celular, (B) células en la Fase G 0 que no se encuentran en el ciclo celular pero que pueden entrar a él después de un estímulo apropiado, (C) células que están vivas pero que son permanentemente incapaces de volver a entrar al ciclo celular o de reiniciar síntesis de ADN, y (D) células muertas. Las flechas indican las direcciones en las que las células pueden moverse entre los distintos compartimientos. El objetivo del tratamiento actual del cáncer es llevar a las células tumorales al compartimiento A porque los agentes quimioterápicos son más eficaces contra las células en ciclo.

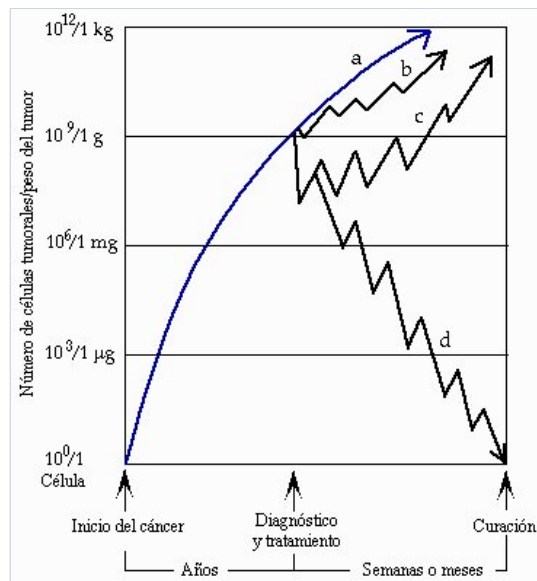


Figura 3 Respuesta a la quimioterapia cíclica La quimioterapia cíclica puede inducir cuatro respuestas en una masa tumoral. La curva a muestra que los tumores pueden seguir creciendo exponencialmente cuando no se tratan o no responden al tratamiento medicamentoso; el resultado es una carga tumoral mortal. La curva b muestra una respuesta parcial al tratamiento. La masa tumoral se reduce con cada tratamiento pero nunca es eliminada; de esta manera reaparece una masa tumoral progresivamente mayor después de cada ciclo de quimioterapia hasta alcanzar un volumen tumoral mortal. La curva c muestra una masa tumoral clínicamente evidente que ha sido erradicada por el primer ciclo de tratamiento, produciendo así la llamada respuesta completa. Sin embargo, si la toxicidad del medicamento evita reanudar el tratamiento antes de que el tumor vuelva al tamaño que tenía antes del tratamiento, o aparece una población resistente a medicamentos, finalmente se desarrollará una masa celular mortal. La curva d muestra una respuesta completa, en la que la recuperación a la toxicidad de los medicamentos y la readministración de los mismos ocurre antes que el tumor pueda volver al tamaño previo al tratamiento. Por lo tanto, la masa disminuye el tamaño y es posible la curación.

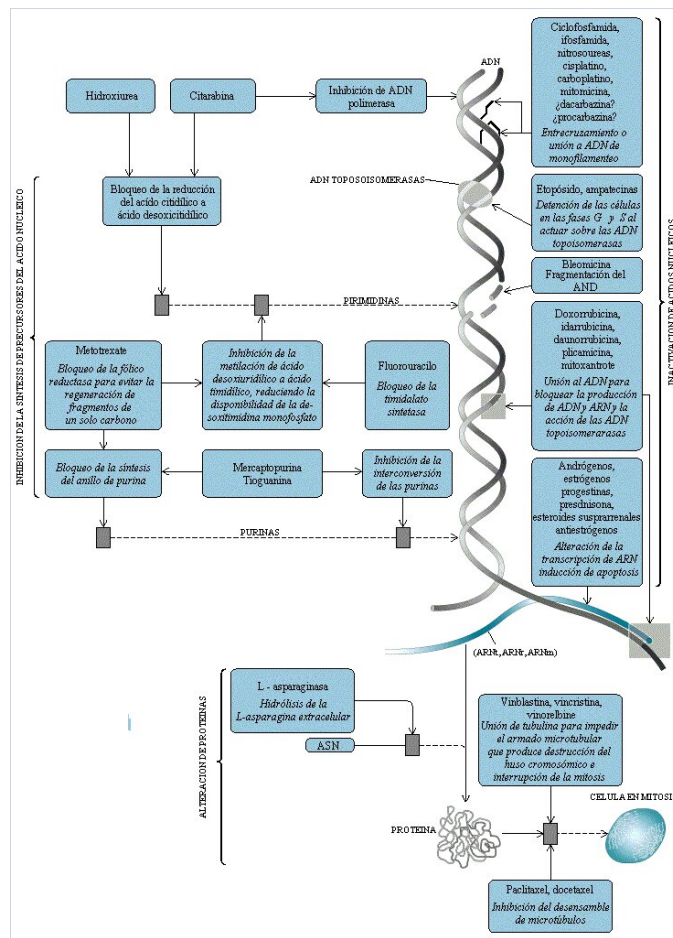


Figura 4 Mecanismo de la quimioterapia. Los agentes quimioterápicos producen citotoxicidad al interferir con diversos procesos celulares. Los antimetabolitos interfieren con la producción de purinas y pirimidinas, inhibiendo así la síntesis de ácidos nucleicos. Los agentes alquilantes y los agentes con acciones semejantes a las de los alquilantes alteran el ADN al unirse a las cadenas sencillas o al entrelazarse entre dos cadenas. Algunos antibióticos (v.gr., doxorubicina, daunorrubicina, dactinomicina, plicamicina [mitramicina] e idarrubicina) se intercalan entre las bases de ADN, evitando así la síntesis de ADN y ARN e interfiriendo con la acción de las topoisomerasas de ADN. Otros antibióticos, como la bleomicina, rompen físicamente el ADN. Los alcaloides de la vinca, vinblastina y vincristina se unen a la proteína tubulina, evitando así la polimerización de la tubulina en los microtúbulos e interrumpiendo el haz mitótico. El paclitaxel (Taxol) bloquea también este proceso al interferir con el desensamble de los microtúbulos. Las hormonas pueden alterar la transcripción del ARN y pueden facilitar la apoptosis. Otros medicamentos tienen diversas acciones. La hidroxiurea interfiere con la reducción de los ribonucleótidos a desoxirribonucleótidos. La enzima asparaginasa hidroliza la L-asparagina intracelular, privando a las células tumorales de este aminoácido. El mitoxantrone actúa al intercalarse en el ADN, y los etopósidos interfieren con la transcripción y con la acción de las topoisomerasas.

VI CANCER PULMONAR

DR. ARTHUR T. SKARIN

En los Estados Unidos el cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por enfermedades malignas tanto en los varones como en las mujeres. Casi una tercera parte de las muertes por cáncer en dicho país se deben a esta enfermedad. Aunque la incidencia de la enfermedad aparentemente alcanzó su máximo en el varón, continúa aumentando con rapidez en la mujer. En ellas, el cáncer pulmonar es el segundo en frecuencia, superado tan sólo por el de mama; en los varones también es el segundo tumor maligno más frecuente, superado solo por el cáncer de próstata.

El aumento de la mortalidad por cáncer pulmonar está relacionado no sólo con la frecuencia creciente del mismo, sino, lo que es más importante, por su comportamiento agresivo y su baja tasa de curación; el diagnóstico en la mayoría de los pacientes se hace cuando la enfermedad ya está avanzada. En la actualidad, la probabilidad de que una persona al nacer fallezca, tarde o temprano, de cáncer de pulmón es del ocho por ciento para los hombres y casi del cuatro por ciento para las mujeres. El cáncer de pulmón ha rebasado ya al de mama como primera causa de muerte por cáncer en las mujeres. La comparación de las tasas de supervivencia a cinco años en dos periodos (1960-1963 y 1976-1981) muestra una leve mejoría en la supervivencia durante el periodo más reciente, pero los datos provienen de diferentes hospitales y, por lo tanto, deben interpretarse con precaución [ver tabla1]. Los estudios recientes no muestran mejoría importante en la supervivencia global cuando se consideran todos los estadios.

Tabla1 Estadísticas del cáncer de pulmón en 1997			
	Total	Hombres	Mujeres
Incidencia calculada	178,100	98,300 (2º)*	79,800 (2º)*
Muertes calculadas	160,400	94,400 (1º)*	66,000 (1º)*
Mortalidad (1989-1993)		19:1	13:1
Supervivencia a cinco años ⁺	8 %		
1960-1963	13%		
1976-1981			

Nota: las cifras se refieren a la población de Estados Unidos.
*Lugar de frecuencia entre los tumores malignos.
+Estos datos son de diferentes registros.

El riesgo de que se desarrollen lesiones primarias múltiples en los pulmones del paciente con cáncer de pulmón es del dos al cinco por ciento, con una tasa ligeramente más alta en varones que en mujeres.¹ Cerca de dos terceras partes de este tipo de cáncer es sincrónico (ocurrencia simultánea de tumores no relacionados), y alrededor de una tercera partes es metácrono, desarrollándose sobre todo en los cinco años siguientes al diagnóstico de la lesión inicial. En los individuos que responden al tratamiento inicial debe realizarse un seguimiento meticuloso para detectar el desarrollo de lesiones adicionales.²

Clasificación histológica

El cáncer del aparato respiratorio se ha clasificado en dos categorías amplias, el cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) y el cáncer de pulmón que no es de células pequeñas (CPNCP), con base en las características histopatológicas, tiempo de duplicación, propiedades de crecimiento de xenoinjertos en ratones desprotegidos (ratones inmunosuprimidos desde el punto de vista genético que no rechazan el tejido trasplantado de otras especies), requerimientos de factor de crecimiento y características en los cultivos de tejidos (v.gr., componentes citoesque-
léticos o morfología) y otras propiedades [ver tabla 2].³⁻⁵

Tabla 2 Propiedades de las líneas celulares del cáncer de pulmón en cultivo de tejidos

<i>Carcinoma de células</i>	<i>Características no pequeñas</i>	<i>Carcinoma de células pequeñas</i>
Morfología	Epiteloide	Agregados flotantes
Adherencia al sustrato	Presente	Ausente
Tiempo de duplicación de la población*	Relativamente corto	Relativamente prolongado
Eficacia de la clonación*	Relativamente alta	Relativamente baja
Oncogenicidad (en ratones lampiños)	Sí	Sí
Número de cromosomas	Aneuploidía	Aneuploidía
Anormalidades cromosómicas ⁺	1p13,3p;17p11	Deleción del brazo corto del cromosoma 3(3p),5q21
Propiedades de la célula APUD ⁺⁺	Ausentes	Presentes
Secreción de hormonas polipeptídicas [§]	Ocasional	Frecuentes
Concentración de bombesina, enolasa específica de neuronas y creatina-cinasa específica del cerebro(CK-BB)	Baja	Alta
Características citoesqueléticas	Sin neurofilamentos	Con neurofilamentos
Factor de crecimiento epidérmico	FCE, FTC-a, FCN	PLG, FCI-1

* Los datos para el tiempo de duplicación de la población y la eficiencia de la clonación se observa en cultivo de tejido y son lo opuesto de lo que se observa clínicamente.

+ Existen múltiples alteraciones complejas, solo se mencionan algunas.

++ APUD-células que captan y descarbolizan precursores de aminas; contienen L-dopa descarboxilasa y gránulos neurosecretores.

§ Calcitonina, ACTH, hormona paratiroidea, glucagon, hormona luteinizante, somatostatina y gonodotropina coriónica humana.

|| FCE-factor de crecimiento epidérmico, FTC-a-factor transformador de crecimiento-a, FCN-factor de crecimiento neural, PLG-péptido liberador de gastrina, FCI-1-factor de crecimiento semejante a insulina-1.

Los CPNCP, que representan el 75 a 80 por ciento de todos los cánceres pulmonares, incluyen el adenocarcinoma, carcinoma epidermoide y carcinoma de células grandes. Los CPNCP suelen tratarse en forma semejante dependiendo del estadio. Los CPCP se caracterizan por un comportamiento biológico más agresivo y suelen presentarse en etapa avanzada.

Tradicionalmente, la clasificación del cáncer del aparato respiratorio se ha realizado basándose en sus características histopatológicas. Los pocos cambios introducidos en la clasificación, desde que en 1967 se formuló por primera vez el sistema de la Organización Mundial de la Salud (OMS), han consistido en diferencias de terminología y en una reducción del número de las subcategorías. Se cuenta con tres sistemas de clasificación representativos para las cuatro clases principales de cáncer de pulmón (carcinoma epidermoide, adenocarcinoma, carcinoma de células grandes y carcinoma de células pequeñas), en la actualidad la clasificación que más se utiliza es el sistema del Working Party for Lung Cancer (WPLC) [ver tabla 3]. No se incluyen lesiones benignas, displasia, carcinoma in situ, tumores de los tejidos blandos y otras lesiones del aparato respiratorio que constituyen sólo un pequeño porcentaje de todos los cánceres pulmonares. Tanto en el sistema del *Armed Forces Institute of Pathology* (AFIP) como en el sistema número 2 de la OMS, se especifica una quinta categoría, el carcinoma de células adenoescamosas, pero raras veces se observa este subtipo. En los sistemas de WPLC y del AFIP, los carcinomas epidermoides y los adenocarcinomas se clasifican según su grado de diferenciación. Algunos datos sugieren que los tipos poco diferenciados de cáncer pulmonar tienen un pronóstico ligeramente peor que los bien diferenciados, en especial en el caso del carcinoma epidermoide.⁶⁻⁸

Tabla 3 Principales clasificaciones del cáncer pulmonar				
<i>Sistema</i>	<i>Carcinoma de células no pequeñas</i>			<i>Carcinomas de células pequeñas^f</i>
	<i>Carcinoma epidermoide*</i>	<i>Adenocarcinoma</i>	<i>Carcinoma de células grandes</i>	
Organización Mundial de la salud, No. 2 (OMS-No. 2)	Variedad de células fusiformes	Acinar Papilar Bronquioalveolar Carcinoma sólido con mucina	De células gigantes De células claras	De células en avena De células intermedias combinado
<i>Armed Forces Institute of Pathology</i> (AFIP)	Bien diferenciado Moderadamente diferenciado Poco diferenciado	Bien diferenciado Moderadamente diferenciado Poco diferenciado Bronquioalveolar	Indiferenciado De células gigantes De células claras	Linfoide (de células en avena) Poligonal (intermedio) Combinado (por lo general epidermoide)
<i>Working Party for Lung Cancer</i> (WPLC)	Bien diferenciado Moderadamente diferenciado Poco diferenciado	Bien diferenciado Moderadamente diferenciado Poco diferenciado Bronquioalveolar/papilar	Con producción de mucina Con estratificación De células gigantes De células claras	Linfoide (de células en avena) De células intermedias (fusiformes, poligonales, Otras)
Nota: Los sistemas OMS-No. 2 y del AFIP tiene una quinta categoría; el carcicoma de células adenoescamosas. Las lesiones benignas, displasia, carcinoma in situ, tumores carcinoides, tumores de tejidos blandos y otras lesiones del aparato respiratorio, responsables de sólo un pequeño porcentaje de todos los cánceres pulmonares, no están incluidos en esta tabla. * En el sistema de WPLC, la clasificación es epidermoide. ^f En el sistema de WPLC, la clasificación es anaplásica de células pequeñas.				

En las últimas décadas ha cambiado la frecuencia de los diferentes tipos de cáncer de pulmón. El cáncer epidermoide ha disminuido y el adenocarcinoma ha aumentado. El aumento en la prevalencia del adenocarcinoma está relacionado con uno o más de los siguientes factores: estudios histopatológicos más exactos, que incluyen el uso mucho más frecuente de tinción con inmunoperoxidasa y otras técnicas diagnósticas; aumento de la frecuencia del cáncer del pulmón en las mujeres, quienes tienen la tendencia a desarrollar adenocarcinomas; y factores ocupacionales o ambientales. El aumento de la frecuencia del adenocarcinoma es particularmente notable en los hombres, siendo menos espectacular en las mujeres.⁹⁻¹¹ El carcinoma de células bronquioalveolares también está aumentando en frecuencia, desconociéndose las razones que explican tal aumento. En casi todos los centros médicos norteamericanos, la distribución del cáncer de pulmón es la siguiente: adenocarcinoma, 30-50 por ciento; carcinoma epidermoide, 25-40 por ciento; carcinoma de células grandes, 10 a 20 por ciento; carcinoma de células pequeñas, 15-25 por ciento; otros tipos de cáncer, 5 por ciento.

Etiología

La relación importante del tabaquismo con el cáncer de pulmón se ha reconocido y comprobado ampliamente.¹² Por ejemplo, el 93 por ciento de los 807 pacientes con cáncer de pulmón atendidos en una institución entre 1980 y 1985 eran fumadores. En la actualidad se ha demostrado que el fumar marihuana produce una carga sustancialmente mayor de dióxido de carbono y alquitrán, en relación con fumar una cantidad similar de tabaco, y por tanto, existe un riesgo adicional de padecer cáncer de pulmón en los fumadores que también utilizan marihuana.¹³ Se ha demostrado que los mutágenos y carcinógenos presentes en el humo del cigarrillo causan daño cromosómico en los linfocitos de la sangre periférica de fumadores jóvenes,¹⁴ y tal vez los estudios de esos cambios cromosómicos sean de utilidad para predecir la susceptibilidad a desarrollar enfermedades malignas. Por ejemplo, datos recientes muestran que mutaciones en el *p53*, un gen supresor de tumores, pueden ser secundarias a carcinógenos del humo del cigarro.¹⁵ Además, existe propensión genética para el cáncer de pulmón en la que participan múltiples mecanismos, incluyendo la capacidad individual para metabolizar los carcinógenos, mutaciones de línea germinal que codifican genes

disfuncionales y la capacidad para reparar el daño al ADN.

Otros carcinógenos que pueden ocasionar cáncer de pulmón son el *bis*-clorometil éter (un derivado industrial), la radiación ionizante (producto de la minería del carbón y el hierro), el gas mostaza, el asbesto, el níquel, los cromatos, el arsénico y ciertos petroquímicos. El asbesto, especialmente los tipos compuestos de fibras de crocidolite, no solo aumenta el riesgo de cáncer de pulmón en los no fumadores en un factor de 1.5 a 13, sino que también actúa como cocarcinógeno sinérgico con el humo del tabaco, aumentando el riesgo de cáncer de pulmón 50 veces. El riesgo de cáncer por la exposición al gas radón en forma natural, en especial en fumadores de cigarrillos, es considerable. Se ha calculado que alrededor de 14,000 personas mueren cada año por cáncer de pulmón relacionado a radón.^{16,17}

Es bien conocido que las dosis altas de radiación pueden causar cáncer de pulmón (v.gr., la exposición a la bomba atómica y la radioterapia para espondilitis anquilosante o linfoma). La radioterapia adyuvante para el cáncer de mama después de una mastectomía, una práctica común en las décadas recientes, se asocia con mayor riesgo de cáncer pulmonar así como de otras neoplasias (v.gr., sarcomas y mesoteliomas) dentro del campo irradiado. Un estudio de casos y controles del Registro de Tumores de Connecticut en relación con sobrevivientes por 10 años después de un cáncer de mama reportó un riesgo relativo (RR) del triple entre las mujeres no fumadoras que recibieron tratamiento adyuvante, un RR de 14 veces en las mujeres fumadoras que no recibieron radioterapia, y un RR de 33 veces en las mujeres fumadoras e irradiadas.¹⁸ El análisis de los datos del Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales del Instituto Nacional del Cáncer de los EUA (NCI SEER, por sus siglas en inglés, n. del t.) muestra un aumento del doble en el cáncer de pulmón entre las mujeres que recibieron radioterapia (no fueron evaluadas para tabaquismo).¹⁹ Los datos de pacientes que se sometieron a cirugía conservadora de mama y radioterapia fueron escasos, pero debido a la exposición considerablemente menor del pulmón a la radiación, el riesgo de cáncer pulmonar subsecuente debe ser mínimo, en especial en mujeres no fumadoras. Un estudio reciente sugiere una interacción entre el tabaquismo y la radioterapia para causar cáncer pulmonar subsecuente, en especial con dosis altas de radiación.²⁰ El papel de la quimioterapia y los factores inmunológicos no es claro.²¹

Factores de riesgo y medidas preventivas

Existe un mayor número de pacientes con cáncer pulmonar que antes eran fumadores. Aunque la suspensión del tabaquismo reduce la incidencia del cáncer de pulmón primario y secundario, el riesgo no se aproxima al de los no fumadores hasta que han transcurrido de 10 a 15 años. Por lo tanto, aunque todos los fumadores abandonaran su hábito en el año 1991, ocurrirían por lo menos un millón de muertes más por cáncer de pulmón en los Estados Unidos hasta final del siglo. Existe además un riesgo familiar de cáncer de pulmón, relacionado con factores genéticos y ecogenéticos, al igual que con la mayor exposición al tabaquismo pasivo.²² La Agencia de Protección Ambiental de los EUA (EPA, por sus siglas en inglés, n. del t.) calcula que el tabaquismo pasivo causa alrededor de 3,000 muertes al año por cáncer de pulmón. En enero de 1994 la EPA declaró que la inhalación pasiva de humo constituye un carcinógeno ambiental e impuso restricciones más estrictas al tabaquismo. Además, esta inhalación de humo no solo causa cáncer de pulmón, sino que también contribuye al desarrollo de infecciones respiratorias y asma en la niñez.

Aquellos fumadores que desarrollan enfisema poseen un riesgo mayor de padecer cáncer de pulmón. Un estudio ha demostrado que la presencia de obstrucción de las vías respiratorias se correlacionó mejor con el desarrollo posterior de cáncer de pulmón que con factores como la edad y el grado de tabaquismo.²³ El tabaquismo puede provocar enfisema centrolobulillar, que no debe confundirse con el enfisema panlobulillar. Este último aparece en pacientes con deficiencia de α_1 -antitripsina, y el nivel de esta enzima en realidad se encuentra aumentado en los fumadores.

El riesgo de cáncer de pulmón también correlaciona con deficiencias de micronutrientes específicos. En un estudio, los niveles bajos de β -caroteno y de vitamina E se relacionaron con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de pulmón durante un periodo de seguimiento de 10 años. Sin embargo, un estudio extenso, aleatorio, doble ciego y controlado con placebo no encontró reducción en el cáncer de pulmón entre los fumadores varones después de cinco a ocho años de suplementos dietéticos con α -tocoferol o β -caroteno.²⁵ Por lo tanto, los beneficios potenciales y los riesgos de las vitaminas antioxidantes deben esperar los resultados de otros estudios que evalúan en la actualidad las dosis altas y los periodos de administración más largos tanto en hombres como en mujeres fumadores. Importantes evidencias muestran que la vitamina A y los retinoides son inhibidores potentes de la promoción y progresión del cancer epitelial en la carcinogénesis experimental.²⁶ Datos experimentales recientes en líneas humanas de CPCP muestran que un retinoide denominado 4-(N-hidroxifenil)retinamida (HPR) inhibe el crecimiento celular e induce apoptosis (muerte celular programada).²⁷ Esta acción puede permitir la erradicación de células dañadas por el ADN antes de que se establezcan las células premalignas o malignas tempranas.

Se realizó un estudio de quimioprevención de cánceres recurrentes o nuevos en pacientes con neoplasias en estadio I que fueron resecaadas [ver adelante, Estadificación].²⁸ Después de la cirugía curativa, estos pacientes fueron asignados en forma aleatoria a uno de dos grupos: un grupo control que no recibió tratamiento, y otro que recibió vitamina A en dosis altas durante 12 meses y después otros 12 meses adicionales si no ocurría toxicidad. Los resultados en 307 pacientes mostraron que el palmitato emulsificado de retinol por vía oral (300,000 UI/día) redujo el número de tumores primarios nuevos relacionados con el consumo de tabaco y pudo mejorar la supervivencia libre de enfermedad. Después de un periodo de seguimiento promedio de 46 meses, 56 de 151 pacientes (37 por ciento) que recibieron tratamiento, había tenido recurrencia o un

nuevo cáncer, comparado con 75 sujetos controles (48 por ciento). El impacto en la supervivencia general debe ser estudiado aún más. En la actualidad se realiza un estudio amplio, intergrupo, de fase III y doble ciego, patrocinado por el NCI de los EUA, en pacientes con CPNCP en estadio I. Este estudio compara el tratamiento con ácido 13-cis-retinoico (30 mg/día administrados por vía oral durante tres años) con placebo. La recolección y análisis de los datos se terminará en 1999. Por el momento, la quimioprevención con retinoides para los tumores primarios recurrentes del pulmón debe realizarse solo como parte de un protocolo y no como tratamiento estándar.²⁹ Se requieren más estudios para determinar si el tabaquismo por sí u otros factores disminuyen los niveles de estos micronutrientes. Sin embargo, en la actualidad es evidente que la suspensión del tabaquismo es la medida epidemiológica más importante para evitar el cáncer pulmonar.

Cada vez se han reportado más pacientes seropositivos para el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en los que se desarrolla cáncer de pulmón.³⁰⁻³³ El perfil clínico de estos pacientes incluye menor edad (promedio < 50 años), historia de tabaquismo, adenocarcinoma en más del 50 por ciento de los casos, estadio avanzado en el momento del diagnóstico, cuenta de células T CD4⁺ mayor de 200/μl y tiempo de supervivencia breve (alrededor de cuatro meses).

Patogenia

Los adelantos en la comprensión de la regulación genética y de los rearrreglos del genoma han dado lugar a teorías nuevas o unificadas sobre la carcinogénesis.³⁴ Los defectos genéticos, caracterizados por la expresión variable de los oncogenes, dan lugar a subtipos de cáncer con propiedades bioquímicas, morfológicas y de crecimiento distintas y resistencias variables al tratamiento. La patogenia molecular del cáncer de pulmón es muy compleja, e incluye progresión desde la exposición de carcinógenos para formar aductos de ADN, mutaciones persistentes, transformación neoplásica, lesiones preinvasoras y, por último, cáncer invasor.^{35,36}

CAMBIOS CELULARES EN LA CARCINOGENESIS

Existen dos teorías sobre la patogenia del cáncer de pulmón, los modelos multicelular y unicelular. Pearse fue quien postuló inicialmente un modelo multicelular.³⁷ El CPCP, como parte del sistema de captación y descarboxilación de precursores de aminas (APUD), parece derivar de la cresta neural o del neuroectodermo, en tanto que el CPNCP es de origen endodérmico. En condiciones normales, las células APUD se encuentran tanto en órganos endócrinos, como tiroides, glándulas suprarrenales y páncreas, como en órganos no endócrinos, como los del aparato respiratorio y digestivo. En un principio se pensó que el sistema APUD provenía de las células ectodérmicas primitivas y que expresaba funciones neuroendócrinas. Sin embargo, estudios ulteriores demostraron que las células endócrinas APUD del páncreas y del aparato digestivo tenían un origen endodérmico; por tanto, era razonable suponer que las células APUD del pulmón se originaban en el endodermo.

Estos datos han dado lugar a un concepto unitario o unicelular,³⁸ que afirma que todas las células de la mucosa bronquial y los tumores derivados de ella tienen el mismo origen (una célula madre o tronco). Las células endócrinas bronquiales de Kulchitsky con propiedades APUD son un tipo de células diferenciadas. Se considera que el cáncer de pulmón de células grandes se origina de la célula madre, en tanto que el adenocarcinoma, el carcinoma epidermoide y el CPCP se derivan de tres vías que provienen de la célula madre.³⁹ Cada vez es más evidente que el cáncer representa la expansión clonal de etapas normales de diferenciación del sistema celular a partir del cual surgen.⁴⁰ Este origen celular común para las principales formas de cáncer de pulmón podría explicar la producción de polipéptidos biológicamente activos por los tumores que no son de células pequeñas, que se manifiesta por la asociación de varios trastornos endócrinos con este tipo de cáncer [ver tabla 4].

Tabla 4 Manifestaciones clínicas y patológicas del cáncer pulmonar

Tipo	Incidencia (%)	Localización en el pulmón (% de pacientes)	Supervivencia a los cinco años (%)		Localización de la enfermedad en el momento del diagnóstico (% de pacientes)					Síndromes asociados
			Todos los pacientes	Ganglios operables	Pacientes escale-	Ganglios mediastínicos	Hígado	Hueso	SNC	
Epidermoide	25-40	Central (67)	11	40	22	27	8	2	10	Hipercalcemia
Adenocarcinoma	30-50	Periférico (67)	5	30	48	47	12	17	20	Hipercoagulabilidad, oostroartropatía
De células grandes	10	Periférico (67)	4	30	46	42	6	17	13	Ginecomastia Galactorrea
De células pequeñas	15-24	Central (80)	2	5-10	32	70	40	45	15	Producción y secreción inadecuada de HAD Producción ectópica de ACTH Síndrome de Eaton Lambert

Nota: Los porcentajes son promedios de datos publicados; puede haber valores límite muy amplios.

HAD-hormona antidiurética ACTH-hormona adrenocorticotrópica

FACTORES GENETICOS EN LA ONCOGENESIS

Varias alteraciones genéticas se han asociado con cánceres pulmonares [ver tabla 5].⁴¹ Una alteración cromosómica no aleatoria, la pérdida del brazo corto del cromosoma 3 [3p(14-23)], se ha observado en la mayoría de las líneas celulares de CPCP obtenidas de lesiones metastásicas de pacientes tratados previamente. Es interesante que esta delección se ha reportado en un tumor primario después del cultivo, junto con mayor expresión del oncogén *c-raf*, que se localiza en el mismo cromosoma.⁴² La pérdida de los alelos en 3p se ha observado también en pacientes con CPNCP, mesotelioma y otros cánceres. Nuevas evidencias sugieren que la delecciones alelo específicas en los cromosomas 3p y 9p ocurren en la fase más temprana (hiperplasia) en la patogenia del cáncer pulmonar y afectan todas las regiones del aparato respiratorio.^{43,44} El mecanismo de pérdida de este alelo específico no se conoce. Sin embargo, los datos no son aleatorios y pueden identificar marcadores subrogados para estudios de evaluación del riesgo y quimioprevención.

Tabla 5 Alteraciones de genética molecular seleccionadas asociadas con el cáncer pulmonar

Genes anormales	Mutación	Frecuencia de expresión anormal (%)	
		CPNCP	CPCP
Oncogenes			
K- <i>ras</i>	Mutación puntiforme (codón 12)	30	No reportado
familia <i>myc</i>	Amplificación/expresión exagerada del ADN	10	10-40
HER-2/ <i>neu</i>	Mayor expresión de p185neu	25	No reportado
Genes supresores de tumores	Deleción	50	80
<i>p53</i>	Mutación puntiforme		
	Expresión exagerada	15	>90
<i>Rb</i>	Deleción	50	90
<i>3p</i>	Deleción		

CPNCP-cáncer pulmonar que no es de células pequeñas
CPCP-cáncer pulmonar de células pequeñas

Se han encontrado alteraciones en la estructura y la expresión del gen del retinoblastoma humano, que es un gen supresor de tumores, en la mayoría de los pacientes con CPCP y en alrededor del 15 por ciento de los que tienen CPNCP.^{45,46} También se ha notificado de la activación mutacional del oncogén K-*ras*, un oncogén dominante que participa en la trasducción de señales, en especial en alrededor del 30 por ciento de los casos de adenocarcinoma pulmonar. Los cánceres K-*ras* positivos tienden a ser menos diferenciados que los cánceres K-*ras* negativos y tienen peor pronóstico a pesar del tratamiento.⁴⁷ Es posible que las mutaciones K-*ras* sean causadas en forma directa por la exposición a carcinógenos del humo del tabaco.⁴⁸ Se han observado mutaciones del gen *p53*, un gen supresor de tumores, tanto en los CPCP como en los CPNCP, y esta parece ser la alteración genética más frecuente, ya que ocurre en más del 50 por ciento de los tumores pulmonares.⁴⁹ Mientras que los estudios realizados en los Estados Unidos no han demostrado asociación entre el tabaquismo y las mutaciones del *p53*, datos de Japón muestran una correlación significativa con el consumo de cigarrillos durante toda la vida.⁵⁰ El gen *p53* influye tanto en la reparación del ADN como en la diferenciación celular. Las mutaciones somáticas del *p53* pueden tener alguna relación con la patogenia del CPNCP en estadios tempranos, como se ha observado en otras neoplasias. Datos recientes muestran que la expresión exagerada del gen *c-erbB-2/neu* (también conocido como HER-2/*neu*) en cánceres pulmonares primarios y líneas celulares puede correlacionar con más metástasis al promover cambios en las células tumorales dentro de la cascada metastásica.⁵¹

PAPEL DE LOS FACTORES DE CRECIMIENTO

Los factores de crecimiento pueden tener un papel importante, aún no bien definido, en la proliferación de las células neoplásicas. En las células normales estos factores se unen a receptores glucoproteicos específicos de la superficie celular e inician una cascada equilibrada de reacciones bioquímicas intracelulares. Las células neoplásicas no solo sintetizan y secretan factores de crecimiento, sino que también poseen receptores específicos en sus superficies; por lo tanto, no requieren de una fuente exógena de factores de crecimiento. Se han identificado diversos factores de crecimiento en las células neoplásicas pulmonares: en el CPCP se han identificado el péptido liberador de gastrina (PLG), una hormona tetradecapéptido que también se llama bombesina, y un factor 1 de crecimiento semejante a insulina. En el CPNCP se ha demostrado un factor de crecimiento epidérmico, un factor de crecimiento derivado de plaquetas, un factor-alfa de transformación del crecimiento (FTC-*alfa*) y un factor- β de transformación del crecimiento (FTC- β).⁵² Ciertos componentes del humo de los cigarrillos pueden lesionar a las células neuroendócrinas pulmonares, causando secreción de PLG, lo que ocasiona hiperplasia y quizá degeneración maligna. Por lo tanto, el encontrar aumento en los niveles de PLG en el líquido del lavado broncopulmonar puede ayudar para la detección temprana del cáncer pulmonar.

La amplificación o expresión anormal de protooncogenes que participan en el crecimiento y desarrollo celular normal puede ser necesaria para el desarrollo y mantenimiento del estado neoplásico. Se ha demostrado la presencia de varios oncogenes amplificados en estudio de líneas celulares cancerosas de células pequeñas [ver antes, Factores genéticos en la oncogénesis].⁵³ Además, los factores de crecimiento, como el factor- β_1 de transformación del crecimiento (FTC- β_1), pueden aumentar la invasividad y diseminación metastásica del cáncer pulmonar.^{52,54}

Escrutinio y detección temprana

Debido a que el tratamiento del cáncer pulmonar cura a muy pocos pacientes, se ha puesto especial interés en los programas de escrutinio y detección precoz. Sin embargo, no se han establecido normas firmes y uniformes para el escrutinio. Las desventajas potenciales del escrutinio a gran escala incluyen una falsa sensación de seguridad en la personas con riesgo si el método no es sensible y mayor cantidad de pruebas diagnósticas innecesarias si el escrutinio genera muchos resultados falsos positivos.

Tres estudios aleatorios y controlados realizados en los Estados Unidos sugieren que la combinación de radiografía de tórax y examen del material de expectoración son más eficaces que cualquiera de los dos métodos por separado para detectar el cáncer pulmonar en etapas tempranas. Sin embargo, estos estudios encontraron que los programas de detección para cáncer pulmonar no producían ninguna mejoría significativa en la supervivencia, comparad con la evaluación cuando ocurrían síntomas.⁵⁵ En la actualidad el NCI realiza un nuevo estudio sobre escrutinio para revalorar este dato.

El análisis detallado de dos estudios sobre detección realizados en Estados Unidos concluyó que se requieren nuevas y más eficaces técnicas de imagen, otros métodos de detección temprana o tratamiento más eficaz para el cáncer pulmonar incipiente, para reducir la mortalidad del cáncer pulmonar.⁵⁶

El examen citológico del esputo suele ser suficiente para establecer el diagnóstico de cáncer de pulmón, en especial cuando el cáncer se origina en una localización endobronquial proximal, en donde ocurre desprendimiento de células. La muestra con esputo acumulado de tres días aumenta la sensibilidad y se ha empleado en algunos centros. Los tumores bien diferenciados casi siempre pueden diagnosticarse con el estudio citológico, pero los tumores poco diferenciados suelen ser difíciles de clasificar con este método.

El uso de técnicas analíticas modernas ha mejorado el diagnóstico precoz del cáncer de pulmón. Dichas técnicas permiten el estudio del líquido y células bronquiales exfoliadas para demostrar cambios malignos antes de que el diagnóstico de cáncer de pulmón pueda confirmarse por microscopía de luz.² Estos estudios analíticos incluyen el uso de anticuerpos monoclonales contra marcadores de diferenciación (v.gr., antígenos glucolípidos expresados en células cancerosas) y productos tumorales específicos (v.gr., mucina, proteínas de la matriz y surfactante). Otros marcadores potenciales que pueden servir de ayuda en la detección precoz del cáncer pulmonar incluyen una ploidía anormal del ADN, las alteraciones citogenéticas, los oncogenes y productos de éstos y los niveles elevados de poliaminas, nucleósidos y factores de crecimiento celular. En un estudio, las muestras de esputo recogidas dos años antes de que el cáncer de pulmón apareciera clínicamente se tiñeron positivamente en el 91 por ciento de los casos.⁵⁷ La especificidad de esta técnica fue del 88 por ciento; es decir, el 88 por ciento de las muestras recogidas de pacientes que permanecían sin cáncer durante los dos años posteriores tuvieron una prueba negativa. En otro estudio, se detectaron mutaciones K-ras en el codón 12 en muestras de líquido de lavado broncoalveolar en pacientes con CPNCP, incluyendo en los que se sospechaba el cáncer pero no se tenía confirmación histológica.⁵⁸ La sensibilidad y la especificidad fueron ambas del 100 por ciento para el diagnóstico de cáncer pulmonar con mutación K-ras positiva en los pacientes en los que se tenía tejido tumoral. La aplicación de esta herramienta de traducción para mejorar la exactitud del escrutinio podrá estar disponible en el futuro.

Diagnóstico

SINTOMAS DE PRESENTACION

Los pacientes con cáncer pulmonar tienen manifestaciones que se relacionan con la magnitud de la enfermedad, incluyendo manifestaciones regionales y locales, signos y síntomas de enfermedad metastásica, y varios síndromes paraneoplásicos relacionados en forma indirecta a la neoplasia. Las características más comunes de la primera categoría incluyen tos, hemoptisis, sibilancias o estridor, disnea o neumonitis por obstrucción (con fiebre y expectoración) y dolor torácico. Las metástasis mediastinales pueden causar ronquera (compresión del nervio laríngeo recurrente), síndrome de la vena cava superior (VCS) y arritmias cardíacas o insuficiencia cardíaca por derrame pericárdico o tamponade. Los derrames pleurales causan disnea, y con frecuencia dolor torácico. Existen muchos signos y síntomas de enfermedad metastásica, dependiendo de los sitios de diseminación de la enfermedad. Los signos y síntomas que se relacionan de modo indirecto con la neoplasia incluyen debilidad y fatiga generalizada, anorexia y pérdida de peso y diversos síndromes paraneoplásicos que no son únicos del cáncer de pulmón. Los síndromes paraneoplásicos pueden clasificarse como endocrinológicos, neurológicos, esqueléticos (v.gr., dedos en palillo de tambor, osteoartropatía hipertrófica pulmonar), hematológicos, cutáneos y diversos.⁵⁹

EVALUACION CLINICA

El examen broncoscópico, combinado con la biopsia, el cepillado bronquial, o ambas técnicas, son de uso corriente en la evaluación inicial de los pacientes con cáncer de pulmón [ver figura 1]. Este procedimiento permite establecer un diagnóstico histológico en la mayoría de los pacientes

con lesiones centrales o proximales. En ocasiones se pueden visualizar lesiones sincrónicas (tumores no relacionados que se presentan en forma simultánea) in situ o invasivas tempranas, que no se sospechaban. La estadificación broncogénica es decisiva para identificar y confirmar las lesiones que afectan a la carina traqueal y a los bronquios proximales (ver adelante).

Figura 1
Diagnóstico del cáncer pulmonar

El broncoscopio rígido permite la observación satisfactoria de la tráquea, la carina traqueal y los bronquios proximales; se pueden obtener biopsias amplias, aunque la técnica es muy molesta para el paciente. El fibrobroncoscopio flexible, de menor calibre, permite valorar los bronquios segmentarios y los subsegmentarios. Con este tipo de broncoscopio se pueden realizar lavados, cepillados y biopsias endobronquiales. Se obtienen muestras de tejido maligno en el 98 por ciento de las lesiones visibles y en el 50 por ciento de los casos en los que no se observa un tumor primario. Esto último ha aumentado al 75 por ciento con la aplicación de marcadores fluorescentes del tumor, como los derivados de la hematoporfirina.⁶⁰ Las modificaciones que se han hecho al fibrobroncoscopio han permitido llevar a cabo la punción y aspiración transbronquial de ganglios linfáticos paratraqueales y de otros ganglios mediastinales.⁶¹

Las lesiones pulmonares periféricas suelen diagnosticarse mediante aspiración por punción transtorácica subcutánea y biopsia dirigida mediante fluoroscopia, ultrasonografía o tomografía computada. Sólo el cinco a 10 por ciento de los pacientes en los que se utiliza esta técnica presentan hemorragia y neumotórax. En los enfermos con lesiones redondas pequeñas, recién descubiertas, se recomienda la resección, tanto para fines diagnósticos como terapéuticos, si bien en algunas instituciones se prefiere en un principio la biopsia por punción. Esta última permite diagnosticar con precisión el cáncer en cerca del 90 por ciento de los pacientes, aunque con frecuencia no es de ayuda para la clasificación histológica del tumor por el pequeño tamaño de la muestra. Por ejemplo, puede ser difícil distinguir entre un cáncer de células pequeñas y un tumor carciode o un linfoma linfocítico porque todos tienen características morfológicas semejantes.

Los adelantos recientes en instrumentos quirúrgicos con video y endoscópicos han hecho que la cirugía toracoscópica con ayuda de video se popularice como un método seguro para el diagnóstico de lesiones pulmonares y tumores a nivel pleural. En una serie grande se notificó una mortalidad de uno por ciento y una exactitud diagnóstica de 99 por ciento con este método.⁶² Se están realizando estudios para comparar la toracoscopia con video con los procedimientos diagnósticos y con el tratamiento convencional, porque el papel de este nuevo procedimiento se ha ampliado para incluir el tratamiento del cáncer pulmonar primario, de los derrames pleurales y del neumotórax recurrente.⁶³ La principal ventaja de la toracoscopia sobre la toracotomía tradicional es que no requiere una incisión grande, con su morbilidad asociada. Con este procedimiento es posible obtener una visualización excelente de todo el pulmón y de la pleura.⁶⁴ Nuevas aplicaciones incluyen la facilitación de la estadificación antes de la terapia neoadyuvante (ver adelante). Este procedimiento es especialmente útil en pacientes con deterioro de la función respiratoria, en ancianos y en pacientes con otros padecimientos concomitantes. Un beneficio paralelo es la menor estancia hospitalaria, con reducción de costos para el paciente y el sistema de atención para la salud.

SUBTIPOS DE CANCER

Las manifestaciones clínicas del cáncer de pulmón varían de acuerdo al subtipo histológico [ver tabla 4].

Carcinoma epidermoide

Los carcinomas epidermoides se originan en los bronquios principales o sus divisiones primarias (origen central) en dos tercios de los casos y, por tanto, suelen detectarse mediante el examen citológico del esputo. Estos tumores tienen tendencia al crecimiento lento y en muchos casos alcanzan gran tamaño. Con frecuencia ocurre hemoptisis y obstrucción bronquial con atelectasias asociadas, disnea y fiebre por neumonitis. Se asocian con cavitación, que fácilmente se observa en las radiografías de tórax, en el 20 por ciento de los pacientes. Alrededor de un tercio de los carcinomas son poco diferenciados y muestran un mayor potencial para la diseminación a distancia, sobre todo al intestino delgado. Aproximadamente el 50 por ciento de las lesiones bien diferenciadas o moderadamente bien diferenciadas producen metástasis, sobre todo en el tórax.

Adenocarcinoma

Los adenocarcinomas se originan en la periferia pulmonar en dos tercios de los casos; sin embargo, se está observando un aumento en el número de adenocarcinomas centrales. La diversidad de los tipos de células del adenocarcinoma refleja que proviene de glándulas bronquiales, células de reserva y otras células de la mucosa. Los adenocarcinomas con frecuencia se manifiestan como nódulos subpleurales; tienen tendencia a invadir

la pleura y a producir derrame pleural que casi siempre contiene células malignas. En casi el cinco por ciento de los casos se encuentran nódulos pleurales múltiples sin derrame pleural. El adenocarcinoma pulmonar puede ser difícil de diferenciar del mesotelioma maligno o del adenocarcinoma de otros órganos que han producido metástasis, sobre todo de mama o páncreas. El examen con el microscopio electrónico y con métodos de tinción inmunohistoquímica son decisivos para el diagnóstico correcto. Las células del mesotelioma maligno tiñen negativo para el antígeno carcinoembrionario (comparado con la tinción positiva del adenocarcinoma) y muestran tinción intensa para queratina, en especial en la región perinuclear (las células del adenocarcinoma suelen teñir en forma positiva para la queratina en la periferia celular). Los adenocarcinomas pulmonares casi siempre producen metástasis en una etapa temprana, preferentemente en el cerebro (en más del 50 por ciento de los casos) y en el pulmón contralateral, hígado, glándulas suprarrenales y hueso; a diferencia de otros carcinomas pulmonares, el cerebro puede ser el único lugar de metástasis. Cerca del 60 por ciento de los nódulos periféricos solitarios se identifican como adenocarcinomas.

Los carcinomas bronquioloalveolares son un subtipo heterogéneo de adenocarcinomas de las regiones bronquioloalveolares terminales que derivan de los neumocitos tipo II, de las células de Clara, o de las células bronquiolares ciliadas. El tumor consiste en una mezcla de proyecciones glandulares y papilares y tiene tendencia a crecer sobre las superficies existentes, diseminándose a través de las vías respiratorias, más que por invasión local.⁶⁶ Este patrón de diseminación se relaciona con la producción de esputo voluminoso, así como numerosas metástasis pulmonares bilaterales pequeñas o miliares.

Los carcinomas de células bronquioloalveolares típicos tienen bordes irregulares, mientras que casi todos los demás adenocarcinomas tienen bordes tumorales bien definidos y suelen tener zonas centrales de cicatrización. Se han observado dos tipos histopatológicos de carcinoma de células bronquioloalveolares.⁶⁷ El tipo 1 se asocia a un exceso de producción de mucina (tanto macroscópica como microscópicamente) y es probable que tenga un origen multicéntrico; tiene un pronóstico desfavorable y la supervivencia a los cinco años es del 26 por ciento. El tipo 2, que es más frecuente (casi el 70 por ciento de los casos), produce menor cantidad de moco y es probable que se origine en un solo sitio, tiene un mejor pronóstico y la supervivencia a los cinco años es del 72 por ciento. Además, la mitad de los pacientes con carcinoma tipo 2 están asintomáticos. Algunos enfermos presentan tipos histopatológicos mixtos, su pronóstico por lo general es pobre.

Carcinoma de células grandes

Los carcinomas de células grandes suelen originarse en la periferia pulmonar y por lo general se manifiestan por una masa tumoral grande y voluminosa. Desde el punto de vista microscópico, el tumor está compuesto por células anaplásicas grandes que forman nidos sólidos o láminas y conglomerados; no hay diferenciación a células escamosas epidermoides ni formación de acinos, glándulas o mucina abundante. Los carcinomas de células gigantes y de células claras son una variante del carcinoma de células grandes y constituyen cerca del 10 por ciento de los casos. Con el empleo del microscopio electrónico y las técnicas inmunohistoquímicas, muchos tumores que anteriormente se consideraban de células grandes pueden reclasificarse como adenocarcinomas, carcinomas epidermoides o una combinación de ambos. Los carcinomas de células grandes tienen un comportamiento clínico similar a los adenocarcinomas y producen metástasis en etapa temprana, sobre todo en el sistema nervioso central.

Carcinoma de células pequeñas

Los carcinomas de células pequeñas casi siempre tienen un origen central. Se caracterizan por crecimiento de la submucosa y una alta frecuencia de invasión linfática, en especial de los ganglios linfáticos del mediastino, lo cual a veces da lugar al diagnóstico incorrecto de linfoma maligno por la adenopatía mediastinal prominente, que probablemente es la causa más común de síndrome de la VCS. La hemoptisis no es frecuente, pero pueden ocurrir atelectasias. La mucosa bronquial con frecuencia es normal, pero una biopsia aleatoria puede ser positiva. Es difícil determinar microscópicamente el sitio de origen. Las células malignas crecen en forma de cordones, láminas, trabéculas o pequeños acúmulos en forma de uvas que están separados por estroma delgado, vascular y fibroso.

Hay tres tipos de CPCP, que pueden subdividirse en subcategorías: el CPCP clásico, el carcinoma mixto de células pequeñas y grandes y el carcinoma de células pequeñas combinado.⁶⁸ El término CPCP de tipo clásico se emplea actualmente para describir los subtipos habituales: carcinoma de células en avena o linfocitoide y la variante de células intermedias. El subtipo linfocitoide o de células en avena (50 a 60 por ciento de los casos) se caracteriza por células que tienen un tamaño doble o triple del de un linfocito y debe diferenciarse de otros tumores de células pequeñas, como el llamado tumor de células azules. Estos tumores se tiñen de azul con hematoxilina y eosina e incluyen el linfoma de células pequeñas (linfocíticos), el neuroblastoma, el sarcoma de Ewing, el rhabdomioma y los tumores carcinoides. Es característico observar en la muestra de biopsia el llamado artefacto de aplastamiento, que produce la imagen clásica de células en avena, en virtud de que las células del CPCP son muy sensibles a la manipulación. Con frecuencia se observan mitosis y fácilmente se produce necrosis, pero sin cavitación ni hemorragia, como en el carcinoma de células epidermoides. Con respecto a su morfología, las células tienen escaso citoplasma y un núcleo hiper cromático o vesicular blando, que contiene cromatina dispersa y nucléolos no bien definidos.

El subtipo de células intermedias (30 a 50 por ciento de los casos), anteriormente denominados poligonal, tiene un patrón celular fusiforme

similar al del subtipo de células en avena. Las células son más grandes, contienen más citoplasma y presentan una forma y disposición más variable que las células en avena, pero poseen características nucleares similares. Con frecuencia este subtipo se diagnostica de forma errónea como carcinoma de células grandes. Sin embargo, este último presenta un núcleo prominente y citoplasma más abundante.

El segundo tipo de CPCP (10 a 15 por ciento de los casos) es el carcinoma mixto de células grandes y pequeñas, que a veces es muy difícil de diagnosticar. Se encuentran células pequeñas típicas mezcladas con acúmulos múltiples de células grandes que tienen nucleolos prominentes y citoplasma abundante. Los pacientes con este subtipo de tumor, que es denominado tipo celular variante por la morfología y características del cultivo celular, responde poco al tratamiento, a diferencia de los pacientes con los otros subtipos.⁶⁹

El tercer tipo de CPCP corresponde a los llamados carcinomas de células pequeñas combinados, que son muy poco frecuentes (dos por ciento de los casos). Las combinaciones más comunes son carcinoma epidermoide y de células pequeñas y, menos, adenocarcinoma y carcinoma de células pequeñas. Es más frecuente observar estas combinaciones en la muestra de biopsia obtenida después de la recurrencia o en la autopsia, que en las muestras quirúrgicas de los pacientes que no han recibido tratamiento.

El cáncer de pulmón de células pequeñas produce metástasis difusas en etapas tempranas; casi el 70 por ciento de los pacientes presentan enfermedad diseminada desde el principio. La afección metastásica se presenta principalmente en mediastino, hígado, hueso y médula ósea, sistema nervioso central, glándulas suprarrenales, ganglios linfáticos abdominales, páncreas y otros órganos endócrinos. Una cuarta parte de los casos con metástasis óseas muestran reacción osteoblástica (aumento en la densidad del hueso), similar a la que se observa en el cáncer metastásico de mama y de próstata. Debe tenerse en cuenta que, durante el tratamiento, la aparición de mayor captación del radioisótopo o de alteraciones en la gammagrafía ósea indicativas de lesiones osteoblásticas, pueden representar una respuesta exacerbada y no la progresión del tumor. Las lesiones óseas nuevas pueden corresponder a la cicatrización de micrometástasis no detectadas en los primeros estudios.⁷⁰ Sin embargo, es más frecuente observar respuestas de reactivación en el cáncer metastásico de mama y próstata.

Los tumores de células pequeñas tienen una notable propensión a producir alteraciones metabólicas(ver adelante), lo cual demuestra que era incorrecta la antigua designación de estos tumores como indiferenciados. El tumor de células pequeñas constituye una masa muy funcional y diferenciada capaz de producir una serie de polipéptidos y otros productos que dan lugar a diferentes síndromes paraneoplásicos [ver tabla 2].

Los carcinomas de células pequeñas del tipo de células en avena o linfocitoide también pueden tener su origen en lugares extrapulmonares. Los más frecuentes incluyen esófago, estómago, páncreas, faringe, glándulas salivales, intestinos y piel. Estos tumores se derivan del sistema APUD [ver antes, Clasificación histológica] y muestran rasgos histoquímicos, endócrinos y ultraestructurales característicos. El pronóstico es muy variable y depende del órgano afectado; los carcinomas que se originan en el esófago producen metástasis difusas, en tanto que los tumores de piel o glándulas salivales no dan metástasis difusas y pueden curarse si se realiza la resección quirúrgica en una etapa temprana.⁷¹ Los carcinomas de células pequeñas originados en la piel, llamados tumores de células de Merkel, se diferencian de las metástasis del CPCP por la presencia de estructuras celulares características que semejan cuerpos de inclusión.⁷² Aunque los tumores de Merkel localizados son curables, tienen un elevado potencial para diseminarse, similar al del CPCP.

Otros subtipos

Los carcinomas pulmonares cicatriciales son principalmente carcinomas pulmonares que se originan en zonas de inflamación, infarto o daño por agentes tóxicos y afectan con mayor frecuencia a la periferia del pulmón. Son especialmente frecuentes en pacientes con esclerodermia. Desde el punto de vista histológico, casi todos son adenocarcinomas. Cerca de la mitad de los casos se detectan como tumores malignos metastásicos de origen desconocido en pacientes cuyas radiografías de tórax son negativas; estas neoplasias suelen diagnosticarse sólo en las necropsias.⁷³ Los tumores de Pancoast, también denominados tumores del surco superior, ocurren en el apex del pulmón y son principalmente adenocarcinomas o carcinomas epidermoides. Clínicamente producen el síndrome de Pancoast, causado por invasión local de la primera costilla, plexo braquial (con dolor relacionado) y ganglio estrellado, causando el síndrome de Horner.

Los tumores carcinoides pulmonares, al igual que los carcinomas de células pequeñas, pertenecen a la misma familia que los apudomas y se derivan de las células de Kulchitsky, ampliamente esparcidas en el epitelio bronquial normal. Los tumores carcinoides, en ocasiones denominados adenomas bronquiales, presentan gránulos centrales densos, secretan polipéptidos con actividad hormonal y en ocasiones se manifiestan como parte de un síndrome de neoplasia endócrina múltiple. Se consideran la contraparte benigna del CPCP, poseen una velocidad de crecimiento baja, al igual que de mitosis, y una frecuencia de curación elevada después de la resección (90 por ciento a 10 años). Los carcinoides no se relacionan con el tabaquismo ni con otros factores ambientales, son relativamente raros (5 por ciento de todos los carcinomas pulmonares) y son dos veces más frecuentes en las mujeres que en los varones. Así mismo, aparecen en un grupo de edad más joven que los carcinomas de células pequeñas: la mayoría de los pacientes que desarrollan carcinoides son menores de 40 años, mientras que los individuos con carcinomas de células pequeñas son mayores de esta edad. En la mitad de los casos se originan en la periferia pulmonar. El síndrome carcinoide, aunque desde el punto de vista clínico es muy espectacular, es raro, y se presenta en el uno a dos por ciento de los casos. Del 15 al 25

por ciento de los tumores pulmonares se describen como atípicos y muestran pleomorfismo celular y mitosis frecuentes. A este grupo de tumores se les denomina tumores neuroendócrinos bien diferenciados (tumores de células de Kulchitsky tipo II), y pueden clasificarse entre los tumores carcinoides típicos (tumores de células de Kulchitsky tipo I) y los CPCP más comunes (tumores de células de Kulchitsky tipo III).⁷⁴ El pronóstico de estos enfermos es más desfavorable que para los que presentan tumores carcinoides típicos, ya que las metástasis son frecuentes. En una serie de pacientes con tumores carcinoides atípicos localizados, la mortalidad a cinco años fue del 27 por ciento,⁷⁵ y otro estudio notificó un 65 por ciento de supervivencia a cinco años después de la cirugía.⁷⁶

ESTADIFICACION

La clasificación TNM (tumor, ganglios, metástasis) es la que se utiliza para estadificar el cáncer de pulmón [ver tabla 6]; se basa en el tamaño, la localización y la extensión regional del tumor primario (T), la localización de los ganglios linfáticos regionales malignos que drenan la región (N); y si hay o no metástasis a distancia (M). La clasificación en tres etapas tradicionales de la *American Joint Committee on Cancer* (AJC) se ha modificado a un sistema de cuatro estadios, propuesto en el Sistema de Clasificación Internacional en los años 80.⁷⁷ Los nuevos términos de la clasificación incluyen la afección T₄ y N₃ y grupos clínicos más significativos que distinguen entre enfermedad localmente avanzada y que es potencialmente resecable (estadio IIIA) y enfermedad que no es resecable en forma definitiva (IIIB).

Tabla 6 Tratamiento y pronóstico del cáncer de pulmón que no es de células pequeñas

Estadio (%)	Cirugía	Radioterapia	Quimioterapia	Supervivencia a cinco años (%)*
I (10)	T1 No (lesión nodular): lobectomía (resección segmentaria si mala función pulmonar) T2 No: lobectomía	No	Experimental	T1 No: 45-80 T2 No: 35-65
II (10)	T1 N1 o T2 N1: lobectomía; la neumonectomía suele ser necesaria cuando los ganglios hiliares están claramente afectados	Puede reducir la recurrencia local, pero no afecta a la supervivencia	Experimental	T1 N1: 20-52 T2 N1: 20-40
IIIA (10)	T3 (potencialmente resecable): resección radical de las lesiones de la pared torácica; se utiliza después de RT de tumores de Pancoast	Se utiliza después de cirugía; puede reducir la recurrencia local; se usa en el preoperatorio para tumores de Pancoast	Se combina con RT y cirugía ⁺	T3 (pared torácica): 30-55 T3 (tumor de Pancoast): 20-40
	N2 (potencialmente resecable): resección radical de la enfermedad intraganglionar temprana; no está indicada en ganglios fijos o en extraganglionar	Se utiliza después de cirugía; puede reducir la recurrencia local; se usa en el preoperatorio en algunos pacientes con enfermedad intraganglionar temprana	Se combina con RT y cirugía ⁺	N2: 10-50
IIIB (20)	T4, N3, o ambos (no resecable)	Tratamiento convencional paliativo del dolor, hemoptisis, atelectasias, ronquera, síndrome de VCS	Combinado con RT*	Promedio 30 semanas
IV (40)	No indica	Util para aliviar el dolor u otros problemas locales	Tasa de respuesta del 30 al 40%; posible prolongación de la supervivencia	Promedio 13-18 semanas

RT-radioterapia VCS-vena cava superior

* La supervivencia es mayor en pacientes estadificados por cirugía y no por clínica.

+ Los estudios aleatorios muestran mayor supervivencia cuando se añade quimioterapia a la radioterapia, cirugía o ambas.

Recientemente, el *American Joint Committee on Cancer* y la *Union Internationale Contre le Cancer* han realizado revisiones al sistema internacional para estadificar el cáncer pulmonar.^{77a} Los cambios, que son mínimos, se realizaron para identificar grupos de pacientes con pronósticos y opciones de tratamiento semejantes. El nuevo sistema de clasificación es como sigue: estadio IA: T1NoMo, estadio IB: T2NoMo, estadio IIA: T1N1Mo, estadio IIB: T2N1Mo y T3NoMo, y estadio IIIA: T3N1Mo, T1N2Mo, T2N2Mo y T3N2Mo. La clasificación del estadio IIIB y estadio IV sigue sin cambio (i.e., estadio IIIB: T4, cualquier N, Mo y cualquier T, N3, Mo, estadio IV: cualquier T, cualquier N, M1).

Sistema internacional de estadificación del cáncer de pulmón					
Estadio	TNM	Estadificación clínica		Estadificación quirúrgica	
		Supervivencia promedio (meses)	Supervivencia a cinco años (%)	Supervivencia promedio (meses)	Supervivencia a cinco años (%)
I	T1 No Mo T2 No Mo	48	48	>60	63
II	T1 N1 Mo T2 N1 Mo T3 No Mo	20	28	39	43
IIIA	T1-3 N2 Mo T3 N1 Mo	12	12	22	30
IIIB	N3 (cualquier T) Mo T4 (cualquier N) Mo	9	3	9	3
IV	M1 (cualquier T o N)	5	2	5	2

La etapa TNM se relaciona directamente con el pronóstico en el CPNCP. Datos previos no demostraron alguna relación entre el CPCP y la clasificación TNM, pero otros estudios en los que se han empleado múltiples modalidades terapéuticas, sobre todo en los tumores en estadio precoz, han puesto en duda este punto [ver adelante, Tratamiento del cáncer pulmonar de células pequeñas]. Sin embargo, sigue siendo más práctico clasificar al CPCP como circunscrito o diseminado. El tipo circunscrito es el tumor circunscrito a un hemitórax, incluso al mediastino y ganglios escalenos ipsilaterales; los tumores diseminados son los que afectan a otros lugares, como a los ganglios hiliares contralaterales y también incluyen al derrame pleural.

Los estudios que se realizan para la clasificación incluyen tomografía computada de cráneo, tórax y parte superior del abdomen (incluyendo hígado y glándulas suprarrenales) y gammagrafía ósea con tecnecio-99m [ver tabla 7]. La tomografía de emisión de positrones (TEP), aunque costosa, en etapa de investigación y aún no muy accesible, ha demostrado ser útil para detectar metástasis de ganglios linfáticos torácicos, con tasas de sensibilidad y especificidad del 83 por ciento y 82 por ciento, respectivamente, comparado con 43 y 85 por ciento para la TC según un estudio reciente.⁷⁸ Las técnicas quirúrgicas que se utilizan con el mismo fin son mediastinoscopía, mediastinotomía, toracoscopía ayudada con video y toracotomía en algunos casos. Además, es de gran importancia realizar una exploración física minuciosa, ya que el cáncer de pulmón con frecuencia origina metástasis en piel, tejido subcutáneo y ganglios linfáticos en los estadios tempranos.

Tabla 7 Pruebas apropiadas para la valoración diagnóstica del cáncer de pulmón que no es de células pequeñas

<i>Estadio clínico*</i>	<i>Pacientes (%)</i>	<i>Manifestaciones iniciales</i>	<i>TC tórax*</i>	<i>TC cráneo</i>	<i>Gamagrama óseo</i>	<i>Mediastinoscopia</i>
I	10	Lesión primaria aislada	Sí	No	No	No, si la TC es negativa Sí, si la TC es positiva
II	20	Afección de ganglios hiliares y bronquiales	Sí	Sí	Sí	Sí ⁺⁺
IIIA IIIB	30	Afección de ganglios mediastínicos o de la pared torácica (T3) Unvasión vena cava superior, pericardio, pleura, hueso o carina (T4), adenopatía supraclavicular	Sí	Sí	Sí	Sí [§]
IV	40	Enfermedad extratorácica	No	Sí	Sí	No

Nota: Todos los estudios diagnósticos citados se llevan a cabo en pacientes con CCP, excepto la mediastinoscopia, la cual sólo se utiliza en determinados casos. La selección actual de los estudios diagnósticos depende del paciente y la institución *ver también figuras 3 y 4*].

* Basado en el examen físico, pruebas de laboratorio y radiografías y gamagramas estándar.

+ Incluyendo también evaluación del hígado y abdomen superior (suprarrenales).

++ El riesgo de metástasis mediastinales aumenta el estadio II.

§ La biopsia de ganglios mediastinales aclarará si el paciente tiene enfermedad IIIA potencialmente extirpable o IIIB, no resecable.

|| Puede hacerse en casos seleccionados para evaluar todos los sitios posibles de metástasis, como el pericardio.

VCS-vena cava superior.

La tomografía computada tiene más sensibilidad que las radiografías simples o la tomografía estándar, porque las imágenes transversales permiten visualizar el parénquima pulmonar sin que se superpongan las imágenes de costillas, vértebras, diafragmas, corazón y vasos del hilo pulmonar, y ya que con ella se obtiene mejor contraste y resolución. La tomografía computada permite detectar lesiones de 3 a 4 mm. Sin embargo, conforme aumenta la sensibilidad, disminuye la especificidad: del 20 al 60 por ciento de los ganglios extirpados que se han detectado por tomografía computada son granulomas benignos (por lo general, no calcificados) o ganglios linfáticos pleurales o bronquiales.

Las imágenes por resonancia magnetica con gadolinio y la TC de cráneo con medio de contraste son útiles para estadificar pacientes con CPCP, ya que el sistema nervioso central puede ser el único sitio con metástasis, incluso en los enfermos sin alteraciones neurológicas. En un estudio se encontró este hallazgo en un 10 por ciento de los pacientes examinados que tenían CPCP.⁷⁹ En los enfermos con CPCP en estadio limitado no se realiza de rutina aspiración y biopsia de la médula ósea. Cuando existen metástasis a la médula ósea por lo general la deshidrogenasa láctica (DHL) sérica está elevada. En los enfermos que se encuentran en estadio I del CPNPC, ni la tomografía computada sistemática del cerebro y del hígado ni las gamagrafías óseas son costeables, porque raras veces se detectan metástasis cuando no hay síntomas de cáncer de pulmón ni alteraciones en los estudios de laboratorio. Sin embargo, se recomiendan estos estudios para todos los pacientes con CPCP porque en más de la mitad ocurren metástasis asintomáticas.

La TC del mediastino es importante para determinar el estadio del cáncer pulmonar; se consideran anormales los ganglios que tienen 1.5 cm de diámetro o más y deben examinarse con mediastinoscopia (ver adelante) si se espera administrar tratamiento multimodal. La TC de tórax puede detectar engrosamiento pericárdico u otras alteraciones pericárdicas que indiquen enfermedad local avanzada y que son comunes en pacientes

con CPCP.⁸⁰ También puede medirse disminución de la luz bronquial con esta técnica, su presencia después del tratamiento suele indicar tumor persistente o recaída.

La mediastinoscopia está indicada en los pacientes con ganglios aumentados de tamaño detectados por TC [ver figura 3]. Estos ganglios pueden ser positivos para cáncer o estar aumentados de tamaño por cambios granulomatosos o inflamatorios. Los enfermos que tienen CPNCP periféricos con lesiones menores de 3 cm (T₁) y aquéllos en quienes las radiografías indican que el tumor no ha afectado al mediastino, no suelen requerir de mediastinoscopia antes de la intervención quirúrgica, los hallazgos son negativos en el 90 por ciento o más de los casos. Sin embargo, este procedimiento se realiza con frecuencia en protocolos de investigación, incluso con lesiones T₁.

Figura 3
Cadenas ganglionares en el tórax

La mediastinoscopia anterior (también denominada mediastinotomía o procedimiento de Chamberlain) se utiliza para examinar los ganglios linfáticos que no son accesibles al mediastinoscopio cervical; estos ganglios están localizados en la ventana aórtico-pulmonar (A-P), y cuando el cáncer afecta al lóbulo superior del pulmón izquierdo son los primeros ganglios que drenan la región. El procedimiento requiere de una incisión pequeña en el segundo espacio intercostal izquierdo, la cual permite inspeccionar directamente y obtener muestras de tejido de la ventana A-P. Recientemente se ha usado en algunas instituciones la toracoscopia asistida por video (ver antes) para evaluar el mediastino.

VIGILANCIA DE LA MAGNITUD DE LA ENFERMEDAD

Los marcadores biológicos del cáncer de pulmón son sustancias producidas por las células tumorales u originadas por la presencia del tumor. Estas sustancias son hormonas, fetoproteínas, antígenos de membrana de la superficie celular, enzimas y compuestos como las poliaminas.⁸¹ Son útiles para valorar la evolución clínica de la enfermedad antes, durante y después del tratamiento [ver figura 4]. Las concentraciones de los marcadores tumorales correlacionan por lo general con la masa total del tumor, aumentan al progresar el cáncer y disminuyen cuando se administra un tratamiento satisfactorio. Estos marcadores biológicos son particularmente útiles cuando no es posible visualizar el tumor debido a su localización, como en el caso de las metástasis silentes, o cuando existen complicaciones como neumonía, atelectasias o fibrosis local producida por la radioterapia.

Figura 4
Niveles de ACE y extensión del cáncer pulmonar

El antígeno carcinoembrionario (ACE) ha sido de especial utilidad para valorar el cáncer de pulmón: su concentración se encuentra elevada en el 50 por ciento de los pacientes con CPNCP y en el 60 por ciento de los que tienen CPCP, y se observan concentraciones más altas en individuos con enfermedad metastásica que en los que tienen tumores limitados al tórax. En un estudio se detectaron concentraciones de ACE mayores de 50 ng/ml sólo en los enfermos con CPCP que había originado metástasis en el hígado.⁸²

Los niveles del antígeno tumoral CA125, que están elevados en un alto porcentaje de pacientes con cáncer de ovario, también aumentan en los pacientes con cáncer pulmonar. El antígeno CA125 es identificado por el anticuerpo monoclonal OC125, que originalmente fue obtenido al inmunizar ratones con líneas celulares de cáncer de ovario. En un estudio realizado en 95 pacientes con cáncer pulmonar, el antígeno CA125 estuvo elevado en el 30 por ciento de los pacientes con adenocarcinoma, en el 38 por ciento de los individuos con carcinoma epidermoide y en el 60 por ciento de aquellos con CPCP.⁸³ Se han usado otros marcadores tumorales, incluyendo la enolasa específica de neuronas, que está elevada especialmente en pacientes con CPCP.⁸⁴

Un marcador biológico poco habitual del cáncer pulmonar es la leucocitosis acompañada de eosinofilia. También puede ocurrir eosinofilia en otras neoplasias, quizá como resultado de invasión de la médula ósea o de necrosis tumoral; sin embargo, se ha demostrado que las células neoplásicas pulmonares producen factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (FEC-GM) in vivo, y este mecanismo puede ser el responsable de la leucocitosis y de la eosinofilia en los pacientes con cáncer pulmonar.⁸⁵ En dos pacientes con eosinofilia muy intensa secundaria a CPNCP se demostraron concentraciones altas de FEC-GM biológicamente activo en el líquido pleural que contenía células neoplásicas. Además, la leucocitosis y la eosinofilia son frecuentes en pacientes que reciben FEC-GM recombinante para el tratamiento de la granulocitopenia.

El pronóstico del cáncer de pulmón, que por lo general se determina por el tiempo de supervivencia, correlaciona por lo menos con cuatro factores:^{86,87} extensión de la enfermedad, categoría histopatológica, estado funcional y tasa de crecimiento del tumor. El estado funcional se estadifica según el método del *Eastern Cooperative Oncology Group* que se basa en los síntomas y actividad del paciente: 0, no hay síntomas incapacitantes; 1, el paciente tiene síntomas, pero puede caminar; 2, el paciente está encamado menos de la mitad del día; 3, el paciente está encamado más de la mitad del día, y 4, el paciente se encuentra encamado y requiere de asistencia para sus actividades. El estado funcional no siempre correlaciona con la extensión de la enfermedad. La extensión de la enfermedad se refiere al estadio, más específicamente a la categoría TNM;^{77,88,89} la correlación con la categoría TNM permite establecer un pronóstico más exacto, lo mismo que la determinación de los estadios por medios quirúrgicos (mediastinoscopia), cuando se compara con la determinación clínica de los mismos.⁹⁰ En general, cuanto más avanzada está la enfermedad, peor es el pronóstico [ver figura 5].

Figura 5
Supervivencia en el cáncer pulmonar

Los esfuerzos para correlacionar la etapa histopatológica del CPNCP con el pronóstico han provocado resultados conflictivos. La mayor parte de los estudios han demostrado un mejor pronóstico para los pacientes con carcinoma epidermoide en el estadio I que para aquellos con adenocarcinoma; sin embargo, en un estudio se encontraron resultados opuestos,⁹¹ y en otros dos no se encontró correlación.^{88,90} La mayoría de los cánceres son poco diferenciados, independientemente del tipo celular, y suelen tener menores tasas de supervivencia que los bien diferenciados. Sin embargo, todos los estudios concuerdan en que el CPCP tiene peor pronóstico que el CPNCP. Los subgrupos histológicos de CPNCP se agrupan juntos para las decisiones terapéuticas.

El análisis multivariado se ha utilizado para correlacionar el pronóstico de pacientes con CPNCP con determinadas características clínicas y de laboratorio. Por ejemplo, un estudio amplio identificó determinadas características pronósticas negativas en casos de enfermedad metastásica, incluyendo el nivel elevado de deshidrogenasa láctica (DHL) en el suero, la presencia de metástasis óseas o en dos o más sitios extratorácicos además del hueso, y el pobre estado funcional.⁹² La supervivencia promedio fue más prolongada en forma significativa en los pacientes con el menor número de factores pronósticos adversos. Por ejemplo, la supervivencia promedio fue de seis meses para aquellos casos con dos o tres factores pronósticos adversos, de 13 meses en aquéllos con uno y de 19 meses en los que no tuvieron ninguno. Así mismo, se encontró que la supervivencia promedio medida desde el día 70 del comienzo de la quimioterapia fue más prolongada en pacientes con tumores que respondieron a la quimioterapia (15 meses) en relación con aquellos tumores que no mostraron regresión (seis meses). Los factores pronósticos adversos en pacientes con CPCP con enfermedad avanzada incluyen sexo masculino, edad avanzada, anemia, niveles séricos elevados de DHL y fosfatasa alcalina, hiponatremia y nivel sérico bajo de albúmina. Se han desarrollado diferentes índices pronósticos multivariados, cuya utilidad se está evaluando en la actualidad.

Diversos marcadores tumorales han sido empleados para evaluar el pronóstico. En un estudio, los niveles séricos elevados de CA125 correlacionaron con la extensión de la enfermedad, por lo que fueron útiles para determinar el pronóstico.⁸³ Entre todos los pacientes evaluados en este estudio, aquéllos con niveles normales de CA125 tuvieron una supervivencia promedio de más de cuatro años, mientras que aquéllos con niveles elevados tuvieron una supervivencia promedio de sólo dos años.

En la actualidad se realizan estudios para evaluar el pronóstico del CPNCP en estadio I en relación con diversos parámetros, incluyendo la variedad histopatológica, los marcadores genéticos moleculares, los marcadores de diferenciación, los marcadores de proliferación y los marcadores de posibilidad metastásica.⁹³ Por ejemplo, los pacientes con CPNCP resecao cuyos tumores fueron negativos para la mutación *K-ras* sobrevivieron más que los que tuvieron tumores positivos a dicha mutación.⁹⁴ El papel de la quimioterapia adyuvante en estos pacientes con mal pronóstico es motivo de investigación.

Tratamiento del cáncer de pulmón que no es de células pequeñas

ENFERMEDAD TEMPRANA (ESTADIOS I Y II)

La resección es el tratamiento más eficaz para el cáncer de pulmón, ya que tiene la mayor posibilidad de prolongar la vida del paciente y curarlo [ver tabla 6]. La resección suele consistir en lobectomía radical, en ocasiones neumonectomía y, algunas veces resección en cuña o segmentaria en pacientes con función pulmonar limitada. La posibilidad de extirpación está en relación con la extensión de la enfermedad y el hecho de que

se puede resecar por completo, y se determina mediante estudios secuenciales para determinar el estadio de los tumores, de los cuales el más concluyente es la toracotomía. La operabilidad está en relación con el estado general del paciente e incluye la evaluación de su tolerancia a la operación y la cantidad de tejido pulmonar funcional. Antes de la intervención quirúrgica deben valorarse las funciones pulmonares y cardíaca en forma integral.⁹¹

La evaluación de 1,582 pacientes tratados quirúrgicamente en una sola institución durante un periodo de 42 años demostró una tasa de supervivencia a los cinco años del 66 por ciento en los enfermos asintomáticos con cáncer en estadios I y II (detectados por una tele de tórax de rutina), 48 por ciento para otros tumores extirpables en estadios I y II, y 12 por ciento para los casos en estadio III tratados con medidas paliativas.⁹⁵ La mortalidad quirúrgica disminuyó durante el periodo del estudio, y coincidió con los avances en las técnicas quirúrgicas, anestésicas, medidas de apoyo y tratamiento médico. En la actualidad la mortalidad aceptada para la lobectomía es de 2.9 por ciento y para la neumonectomía de 6.2 por ciento, con tasas de complicación de 15 por ciento para ambos procedimientos.⁹⁶ En la tabla 6 se enumeran las tasas de supervivencia a cinco años, las cuales se promediaron con los resultados obtenidos en varios estudios.

El *Lung Cancer Study Group* (LCSG, Grupo de Estudio del cáncer pulmonar de los EUA, n. del t.) evaluó el papel de la resección mínima (i.e., resección en cuña o segmentectomía) para los CPNCP T1 No por medio de toracotomía habitual en un estudio aleatorio. Los resultados muestran que aunque la supervivencia general en un periodo de dos a ocho años es semejante después de resección mínima o de lobectomía, las recurrencias locales son más frecuentes después del primer procedimiento.⁹⁷ Por lo tanto, se recomienda que la resección limitada se reserve para pacientes con compromiso de la función pulmonar. Debido a que en la actualidad se dispone de las nuevas tecnologías con video (ver antes), se está empleando la toracoscopía ayudada por video, sobre todo en los pacientes con mala función pulmonar, para extirpar los carcinomas en estadio I por medio de resección limitada o lobectomía (cuando ésta última puede ser tolerada). La lobectomía asistida por video en los ancianos es factible en casos cuidadosamente seleccionados.⁹⁹

Uno de cada tres pacientes con CPNCP en estadio I o II tienen recurrencias secundarias a metástasis ocultas que no pueden diagnosticarse en el momento de la cirugía.¹⁰⁰ La mayoría de éstas se presentan en sitios extratorácicos. La supervivencia a cinco años casi no se afecta por los tratamientos adyuvantes tradicionales, como la radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia o la combinación de estas modalidades. Se ha usado ácido 13-*cis*-retinoico como adyuvante en un estudio multicéntrico, extenso, aleatorio y controlado con placebo (ver antes) para determinar si la quimioprevención puede reducir la recurrencia del cáncer primario, así como la incidencia de cánceres secundarios. En un estudio aleatorio realizado por el LCSG se administró quimioterapia adyuvante con ciclofosfamida, doxorubicina (Adriamicina) y cisplatino (Platinol), esquema denominado CAP, pero no se demostró mejoría en la supervivencia en un análisis reciente a largo plazo.¹⁰¹ La falta de eficacia parece ser resultado de varios factores, incluyendo poco cumplimiento (solo el 53 por ciento de los pacientes elegibles cumplieron los cuatro periodos de CAP) y la escasa actividad del esquema. Es un estudio que empleó el mismo esquema, 61 por ciento de los pacientes que lo recibieron estaban vivos después de 10 años, comparado con 48 por ciento del grupo control ($P=0.05$).¹⁰² El cáncer pulmonar recurrió en el 31 por ciento del grupo que recibió CAP, en comparación con el 48 por ciento de los pacientes controles. A pesar de estos resultados alentadores, la quimioterapia adyuvante todavía no es de uso estándar (ver adelante). Sin embargo, los nuevos factores pronósticos (ver antes) pueden ayudar a identificar a los pacientes en estadio I con mayor riesgo de recurrencia, comparado con los que tienen una supervivencia libre de enfermedad de más del 60 por ciento después de cinco años.¹⁰³ Un grupo multicéntrico ha iniciado un estudio prospectivo que compara la quimioterapia adyuvante con el seguimiento tradicional en pacientes con riesgo alto. Para la enfermedad en estadio II, se ha realizado un estudio prospectivo, multicéntrico y aleatorio que compara la radioterapia posoperatoria sola con la radioterapia más quimioterapia. Los resultados no estarán disponibles hasta lograr un mayor seguimiento y completar el análisis de los datos.

ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA (ESTADIO III)

Cirugía

El tratamiento quirúrgico influye poco en la supervivencia de la mayoría de las personas con cáncer en estadio III (sin metástasis distantes), por lo que los tumores de estos enfermos se consideran inextirpables. Sin embargo, el nuevo sistema internacional de estadificación se diseñó en parte para identificar a los pacientes con lesiones potencial o marginalmente reseables según los criterios del estadio IIIA. En el estadio IIIA, el tumor está localmente avanzado (T_3) y/o se ha diseminado a los ganglios mediastínicos ipsilaterales (N_2), pero todavía puede researse en forma radical sin dejar tumor residual evidente, en especial después de tratamiento inicial no quirúrgico. En un estudio clínico, la cirugía en estos pacientes se combinó con quimioterapia, radioterapia o ambas. En estos casos debe realizarse una biopsia de tres o más sitios de ganglios linfáticos (o estaciones ganglionares) en el mediastino como parte de la estadificación quirúrgica [ver figura 5].¹⁰⁴ Solo de esta manera pueden obtenerse datos adecuados para poder comparar las diversas modalidades terapéuticas de los programas de investigación (ver adelante). Por el contrario, la enfermedad en estadio IIIB se considera no reseable y la mayoría de los pacientes se tratan con radioterapia, quimioterapia o ambos (ver adelante).

Radioterapia adyuvante

Se evaluó el papel de la radioterapia complementaria en pacientes con carcinoma epidermoide que se había reseado por completo en un estudio prospectivo, aleatorio, llevado a cabo por el LCSG. Sólo una tercera parte de los pacientes presentaban enfermedad en estadio III, mientras que dos tercios estaban en estadio II.¹⁰⁵ Los resultados de los dos estadios considerados juntos mostraron que la radioterapia mediastinal en dosis de 5,000 cGy no produjo una mayor supervivencia en comparación con el grupo que no recibió tratamiento. Sin embargo, la radioterapia complementaria redujo la frecuencia de recurrencia global en pacientes con enfermedad N2. Por lo tanto, se considera como tratamiento posoperatorio estándar para la mayoría de los pacientes con enfermedad en estadio II que no tengan alteración en la función respiratoria. No se recomienda quimioterapia adicional si no es parte de un estudio de investigación.

Quimioterapia adyuvante

En un esfuerzo por mejorar la tasa de curación del CPNCP en estadio IIIA, se han realizado varios estudios en fase II que usan esquemas novedosos de quimioterapia con base de cisplatino con o sin radioterapia, antes de la cirugía.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ Los resultados muestran una tasa inicial alta de respuesta, mayor del 50 por ciento. Además, en el momento de la cirugía se ha encontrado una calificación de estadio menor, con evidencia de regresión completa de las metástasis mediastinales en alrededor del 20 a 30 por ciento de los casos, lo que predice un mejor pronóstico. Las tasas de curación en los pacientes con menor estadio varían de 40 a 60 por ciento después de cinco años.

Recientemente se terminaron dos estudios aleatorios en los que la quimioterapia neoadyuvante es la única variable del tratamiento.^{109,110} Debido al beneficio claro de la quimioterapia sobre la supervivencia, los estudios se terminaron antes. En un estudio realizado en España, se comparó la quimioterapia preoperatoria a base de mitomicina, ifosfamida y cisplatino (tres cursos) seguido de cirugía, con la cirugía radical sola.¹¹⁰ Ambos grupos de pacientes recibieron radioterapia torácica posoperatoria (5,000 cGy) en el muñón bronquial, hilio ipsilateral y mediastino bilateral. La tasa de recurrencia fue de 56 por ciento en el grupo tratado con quimioterapia y cirugía, comparado con el 74 por ciento en el grupo tratado solo con cirugía. La supervivencia promedio en los pacientes que recibieron quimioterapia y cirugía (26 meses) fue significativamente mayor que la de los pacientes tratados solo con cirugía (ocho meses, $P < 0.001$). Los resultados de este estudio son alentadores pero complejos. De los 60 pacientes, solo una era mujer y el 70 por ciento tenía carcinoma epidermoide, factores muy diferentes de los de los estudios realizados en los Estados Unidos, en donde el adenocarcinoma es más común que el carcinoma epidermoide y hasta el 40 por ciento de los pacientes son mujeres. Además, todos los pacientes quirúrgicos fallecieron en 15 meses, lo que no puede explicarse con facilidad pero sugiere diferentes factores pronósticos entre los dos grupos.

El segundo estudio aleatorio, que incluyó 60 pacientes de los Estados Unidos, mostró también mejoría en la supervivencia con la quimioterapia preoperatoria, comparado con la cirugía sola.¹⁰⁹ Las tasas de supervivencia calculadas a dos y tres años fueron de 60 y 56 por ciento, respectivamente para los pacientes sometidos a quimioterapia, comparado con el 25 y 15 por ciento para los sometidos solo a cirugía. Aunque los estudios muestran que la quimioterapia de inducción es benéfica en la enfermedad en estadio IIIA, se requiere un seguimiento más prolongado antes de que puedan obtenerse conclusiones definitivas. Además, deben realizarse estudios de fase III que evalúen a un gran número de pacientes para controlar los múltiples factores pronósticos.

El tratamiento convencional para los pacientes con tumores de Pancoast T3 incluye radioterapia preoperatoria (3,000 a 4,500 cGy) seguida de resección radical.^{111,112} Se ha informado que la supervivencia a cinco años es del 20 al 35 por ciento. En los individuos con invasión de la pared torácica por tumores en estadio T3 es conveniente la resección amplia, si bien las tasas de supervivencia a cinco años son sólo del 17 al 27 por ciento. El papel de la quimioterapia más radiación, seguidas de cirugía en ambas categorías se encuentra en investigación.

Quimioterapia combinada con radioterapia

Un estudio aleatorio realizado por el Grupo B de Cáncer y Leucemia (CALGB) mostró que la quimioterapia de inducción con cisplatino más vinblastina combinada con radioterapia en dosis altas es superior a la radioterapia sola en pacientes con enfermedad local avanzada en estadio III (no todos estadiados por medio de cirugía y clasificados como IIIA y IIIB).¹¹³ El análisis de los datos de 155 pacientes durante un seguimiento promedio de 34 meses reveló que los 78 pacientes que recibieron el tratamiento combinado tuvieron una supervivencia promedio mayor (13.8 meses) que los 77 pacientes que recibieron solamente radioterapia (9.7 meses). Las tasas de supervivencia en el grupo con tratamiento combinado fueron de 55 por ciento después de un año, 26 por ciento después de dos años y 23 por ciento después de 3 años, comparadas con 40, 13 y 11 por ciento, respectivamente, en aquéllos que sólo recibieron radioterapia. La clasificación clínica retrospectiva subsecuente de los pacientes de este estudio, en IIIA o IIIB, mostró que los pacientes en ambos estadios se beneficiaron de la quimioterapia.¹¹⁴ Las complicaciones, como pérdida importante de peso e infecciones graves, que requirieron hospitalización fueron un poco más frecuentes con el tratamiento combinado (14 por ciento contra seis por ciento), pero no ocurrieron muertes relacionadas con el tratamiento. Aunque en este estudio la quimioterapia de inducción mejoró la supervivencia promedio en cerca de cuatro meses y duplicó el número de individuos con supervivencia prolongada en comparación con la radioterapia sola, cerca de tres cuartas partes de todos los pacientes murieron en término de tres años, lo que indica la necesidad de mejorar el tratamiento sistémico y local.

Un estudio prospectivo comparó los dos métodos antes descritos (i.e., quimioterapia de inducción con radioterapia convencional o únicamente radioterapia convencional) con un tercer método, la radioterapia hiperfraccionada. Con este método, la radiación se administra en fracciones de 120 cGy dos veces al día hasta una dosis total de 6,960 cGy durante 29 días.¹¹⁵ Los resultados confirman los del estudio original del CALGB, que la quimioterapia más radioterapia en la enfermedad no resecable en estadio III mejora la supervivencia cuando se compara con la radioterapia sola.¹¹⁶ Un meta-análisis reciente de 14 estudios aleatorios comparó la radioterapia sola con quimioterapia basada en cisplatino y radioterapia y concluye que las modalidades combinadas mejoran la supervivencia al uno y dos años, con una reducción en la mortalidad de 24 y 30 por ciento, respectivamente, aunque no parece haber mejoría estadística importante a los tres y cinco años.¹¹⁷ Los resultados, aunque no tan diferentes, deben establecer un balance con la calidad de vida, toxicidad y costo de la quimioterapia. Otros investigadores están evaluando el uso de quimioterapia más intensiva y variando la dosis y esquema de los fármacos que aumentan la radiosensibilidad.¹¹⁸ Un estudio del Grupo de Radioterapia Oncológica (RTOG) está comparando la radioterapia hiperfraccionada con cisplatino y etopósido con la quimioterapia estándar de inducción a base de vinblastina y cisplatino más radioterapia. El momento en que se administran ambas modalidades de tratamiento, sea concomitante o secuencial, es motivo de evaluación en un estudio aleatorio. Por último, para los tumores del surco superior (Pancoast), un estudio multicéntrico patrocinado por el NCI está evaluando el papel de la quimioterapia de inducción más radioterapia concomitante seguida de resección quirúrgica.

ENFERMEDAD METASTÁSICA (ESTADIO IV)

Radioterapia

La radioterapia es eficaz para mejorar los síntomas en la mayoría de los pacientes con cáncer en los estadios IIIB o IV. En el 60 al 85 por ciento de estos pacientes se alivian los síntomas como dolor, disnea, hemoptisis y síndrome de la vena cava superior, pero las atelectasias y la disfonía son más difíciles de resolver con este tratamiento.¹¹⁹ Las dosis terapéuticas recomendadas son 3,000 cGy en dos semanas o 4,000 cGy en tres semanas. En el 70 al 90 por ciento de los individuos con metástasis cerebrales la radiación alivia sus síntomas (con frecuencia se prescribe también dexametasona), y su supervivencia promedio es de 15 a 18 semanas. Sin embargo, el pronóstico es peor si los pacientes tienen alteraciones neurológicas importantes o un estado funcional deficiente. En un estudio aleatorio en el que se compararon cinco pautas de radioterapia, se demostró que la dosis de 2,000 cGy en una semana es tan eficaz como la de 4,000 cGy en cuatro semanas.¹²⁰

En los pacientes con una sola metástasis cerebral, un importante estudio aleatorio prospectivo ha demostrado beneficios en los individuos sometidos a resección quirúrgica de la metástasis seguida de radioterapia (grupo quirúrgico) en comparación con aquéllos sometidos a biopsia con aguja y radiación (grupo con radioterapia).¹²¹ La mayoría de los 48 individuos en este estudio tuvieron cáncer pulmonar y los mejores resultados se lograron en pacientes sin otras metástasis o con metástasis sistémicas controladas. La supervivencia promedio en el grupo quirúrgico fue considerablemente mayor que en el grupo con radioterapia (40 semanas contra 15). Además, los pacientes quirúrgicos continuaron siendo funcionalmente independientes más tiempo (un promedio de 38 semanas contra ocho). Por lo tanto, aunque pocos pacientes sean curados, la resección quirúrgica de las metástasis solitarias accesibles seguida de radioterapia craneal, mejora la calidad de vida, disminuye el número de recaídas locales y prolonga la supervivencia. Una nueva técnica con invasión mínima, la radiocirugía estereotáxica, es muy eficaz en el tratamiento de las metástasis del SNC solitarias o múltiples, incluyendo las que son quirúrgicamente inaccesibles o resistentes al tratamiento convencional. Los mejores resultados ocurren en pacientes con un estado funcional menor de 2 (ver antes) y con masas tumorales de menos de 4 cm de diámetro. La técnica administra una dosis local de energía radiante usando un proceso de imagen tridimensional. Las tasas de control local en un estudio extenso reciente fueron de 85 por ciento a un año y 65 por ciento a dos años, con una supervivencia promedio de 9.4 meses.¹²²

Quimioterapia combinada

La mayoría de los pacientes con cáncer de pulmón desarrollan enfermedad sistémica. Se han elaborado muchos protocolos de quimioterapia con agentes combinados [ver tabla 8].^{123,124} Estos protocolos se han creado utilizando agentes individuales con acción antitumoral conocida, efectos tóxicos no superpuestos, diferentes mecanismos de acción y efectos sinérgicos.

Tabla 8 Combinaciones de medicamentos que comúnmente se emplean en el tratamiento del cáncer de pulmón que no es de células pequeñas

<i>Esquema</i>	<i>Tasa de respuesta (%)</i>
CAP: ciclofosfamida, doxorubicina (Adriamicina), cisplatino (platino)	15-25 30-60
MVP: mitomicina, alcaloides de la vinca, cisplatino	15-30
PVb: cisplatino, vinblastina	20-30
PE: cisplatino, etopósido	10-30
CE: carboplatino, etopósido	25-40
ICE: ifosfamida, carboplatino, etopósido	25-30
PV: cisplatino, vinorelbine	30-55
PT: cisplatino, paclitaxel (Taxol)	30-60
CT: carboplatino, paclitaxel	

* La respuesta a la quimioterapia se define como > 50 por ciento de regresión de la enfermedad al menos durante un mes.

Los agentes quimioterápicos que causan tasas de respuesta de más del 15 por ciento incluyen al cisplatino, la epirrubicina en dosis altas, la ifosfamida, la mitomicina y la vinblastina.¹²⁵ Los que tienen actividad menor del 15 por ciento incluyen al carboplatino, ciclofosfamida, doxorubicina, etopósido, fluorouracilo y metotrexate. Los programas de quimioterapia combinada han mostrado en forma constante tasas de respuesta más altas que los esquemas con un solo agente.¹²⁵ Las tasas de respuesta entre los esquemas de quimioterapia combinada varían por diferencias en la extensión del cáncer metastásico (carga tumoral), estado funcional, tratamiento previo, tasa de crecimiento tumoral, histopatología, criterios para la tasa de respuesta y otros factores, lo que dificulta la comparación entre los estudios y posiblemente la hace engañosa. Menos del cinco por ciento de los pacientes con enfermedad en estadio IV logran una remisión completa (definida como regresión de toda la enfermedad medible o evaluable durante más de un mes).

En general se piensa que la tasa de respuesta y la supervivencia media después de la quimioterapia han aumentado en los últimos años, pero este resultado probablemente se debe a mejoras en el tratamiento de sostén y al hecho de que el tratamiento se inicia en una etapa más temprana, lo cual introduce un sesgo de tiempo en los análisis de supervivencia. En muchos estudios se demuestra una mejoría en la supervivencia de los pacientes que responden al tratamiento al compararlos con los que no lo reciben; sin embargo, esto es engañoso y no es válido desde el punto de vista estadístico, ya que no se puede predecir al principio del tratamiento quienes responderán y quienes no, y porque las muertes tempranas no esperadas pueden causar un sesgo de los datos. Además, los enfermos que responden al tratamiento y los que tienen cáncer estable pueden tener tumores de crecimiento más lento.

Se han llevado a cabo varios estudios aleatorios prospectivos para valorar los diferentes esquemas terapéuticos. Un estudio comparó la mejor atención de sostén, incluyendo radioterapia, con dos protocolos diferentes de quimioterapia (CAP o cisplatino más vindesina).¹²⁶ La supervivencia promedio fue significativamente menor entre los pacientes que recibieron quimioterapia (33 semanas con el protocolo de cisplatino y vindesina y 25 semanas con el esquema CAP contra 17 semanas con la mejor atención de sostén), aunque la toxicidad también fue mayor en este grupo. Los individuos que en particular se beneficiaron con la quimioterapia comprendieron a aquellos con estado funcional de 0 a 1, pérdida de peso mínima y enfermedad menos diseminada. Un meta-análisis reciente ha analizado el valor de la quimioterapia combinada con el tratamiento de apoyo en los pacientes con CPNCP avanzado.¹²⁷ El análisis de ocho estudios aleatorios que emplearon cisplatino en 778 pacientes mostró beneficio de la administración de quimioterapia sobre no quimioterapia, con una relación de riesgo de 0.73 ($P < 0.001$), lo que significa una reducción en el riesgo de muerte del 27 por ciento, equivalente a una mejoría absoluta en la supervivencia del 10 por ciento (rango cinco a 15 por ciento) en un año. Aunque el incremento promedio en la supervivencia fue de solo 1.5 meses (rango 1 a 2.5 meses), se observó mejoría de la calidad de vida con la quimioterapia.¹²⁸ En un estudio, el 75 por ciento de los pacientes tuvo desaparición completa o mejoría importante en por lo menos uno de sus síntomas relacionados al tumor a pesar de una tasa de respuesta de solo el 27 por ciento.¹²⁹

Los objetivos de la quimioterapia en el CPNCP en estadio IV incluyen reducción en el tamaño tumoral, alivio de los síntomas y prolongación de la supervivencia. Además, se están evaluando nuevos agentes y esquemas combinados (ver adelante) que, si demuestran ser eficaces, pueden aplicarse a enfermedad en fase más temprana, logrando la curación. La investigación continua en la biología del cáncer de pulmón podrá indicar por qué la mayoría de los tumores no responden a la quimioterapia y podrá permitir el desarrollo de esquemas más eficaces en el futuro [ver adelante, Tratamientos promisorios para el futuro]. La evaluación de los aspectos de calidad de vida es cada vez más importante en los nuevos estudios aleatorios.¹³⁰ Además, los pacientes deben contar con información integral sobre las opciones de tratamiento, riesgos y beneficios antes de que se inicie el tratamiento tóxico.^{131,132}

La evaluación económica de la quimioterapia ha demostrado que el tratamiento tiene buena relación costo-eficacia cuando se compara con el mejor tratamiento de apoyo para el CPNCP metastásico.¹³³ Por lo tanto, los factores económicos no deben afectar en forma adversa las decisiones sobre el uso de esquemas de quimioterapia. En un estudio reciente aleatorio y extenso, se encontró adecuada relación costo-eficacia para el uso del nuevo medicamento vinorelbina combinado con cisplatino, comparado con el esquema más antiguo de vindesina más cisplatino.¹³⁴ En general, los costos de tratar a los pacientes con cáncer no son más altos que los relacionados con el manejo de otros padecimientos crónicos, como la enfermedad vascular y la diabetes.

Cuando ocurren metástasis diseminadas, casi siempre asociadas con un estado funcional malo 3 o 4 (ver antes) y no se justifica la administración de quimioterapia, o cuando todos los tratamientos han fracasado y el paciente está en fase terminal, deben administrarse analgésicos de acción corta y larga para controlar el dolor en forma eficaz y mantener al paciente lo más cómodo posible. La atención en un hospital para convalecientes también es muy eficaz y ayuda a la familia en esta difícil situación. Las medidas paliativas y los aspectos respecto a la muerte y el estado moribundo se analizan en otra parte de la obra.

Tratamiento del cáncer pulmonar de células pequeñas

Durante mucho tiempo se ha considerado al cáncer de pulmón de células pequeñas como inextirpable, en virtud de que la tasa de supervivencia después del tratamiento quirúrgico ha sido baja; tampoco se ha demostrado alguna relación entre la supervivencia y la clasificación TNM [ver *tabla 9*]. Sin embargo, en un estudio de la Administración de Veteranos de los EUA, en el cual el CPCP extirpable constituyó menos del cinco por ciento de todos los cánceres pulmonares operables, los pacientes fueron tratados con intervención quirúrgica y quimioterapia adyuvante no intensa.¹³⁵ De los pacientes con CPCP, los portadores de tumores primarios pequeños sin diseminación a ganglios linfáticos regionales (T1No) fueron los que tuvieron mejor tasa de supervivencia a los cinco años (60 por ciento), los que tenían cáncer en estadio más avanzado (T1N1 y T2No) tuvieron una menor supervivencia (casi 30 por ciento) y los que se encontraron con tumores en estadios II o III tuvieron tasas de supervivencia muy bajas (nueve y cuatro por ciento, respectivamente). El papel del tratamiento multimodal (en especial la combinación de cirugía con otras modalidades) en las personas con cáncer en estadio III limitado, no se ha determinado aún.¹³⁶

Tabla 9 Tratamiento y pronóstico del cáncer pulmonar de células pequeñas					
Estadio	Cirugía	Radioterapia	Quimioterapia	Supervivencia promedio (meses)	Supervivencia libre de enfermedad a los cinco años (%)
Limitado I	T1N0 T2N0 } Lobectomía	No	T1N0 T2N0 } Experimental	>48 >14	T1 N0 >60 T2 N0 >30
Limitado II	T1N1 T2N1 } Lobectomía; neumonectomía se utilizara rara vez	Rara vez usada	Varios protocolos disponibles	>14	T1N1 T2N1 } 15-30
Limitado IIIA IIIB	T3 y/o N2 Experimental T4 o N3 No indicada	Disminuye recurrencias locales; se usa profilácticamente para el SNC	Varios protocolos disponibles; el programa de altas dosis con rescate por médula autóloga es experimental Respuesta completa: 50-80%	>12	15-20
Extenso IV	No indicada	Se usa para aliviar el dolor, atelectasias, síndrome de VCS	Varios protocolos disponibles Respuesta completa: 30-50%	>8	³⁵

VCS- vena cava superior

QUIMIOTERAPIA DE INDUCCION Y RESECCION

Varios estudios han evaluado el papel de la cirugía en el CPCP en estadio limitado. La resección puede ser benéfica en los pacientes con enfermedad aparentemente temprana cuya pieza quirúrgica muestra CPCP y CPNCP mixto (reportado en el 25 por ciento de los pacientes según un estudio).¹³⁷ Aunque la quimioterapia adyuvante casi siempre se administra después de la resección del CPCP en estadio I, no existen estudios aleatorios con un grupo sin tratamiento que apoyen esta terapéutica. Para el paciente no común que parece tener un CPCP en estadio limitado y resecable, un estudio prospectivo y aleatorio realizado por el LCSG evaluó el papel de la cirugía.¹³⁸ Después de administrar quimioterapia de inducción, los pacientes fueron distribuidos para someterse o no a resección quirúrgica, seguida de radiación torácica y cerebral en ambos grupos. La supervivencia actuarial a dos años fue de solo 20 por ciento para ambos grupos, lo que no apoya la adición de resección pulmonar al tratamiento multimodal del CPCP en estadio limitado.

QUIMIOTERAPIA COMBINADA CON RADIOTERAPIA

Cerca del 40 por ciento de los pacientes con CPCP presentan enfermedad en estadio III. El tratamiento incluye una combinación de diversos esquemas terapéuticos, por lo general combinados con radioterapia. Se cuenta con varios esquemas de quimioterapia combinada, uno de los más empleados consiste en etopósido con cisplatino [ver adelante, Quimioterapia combinada]. El tratamiento se administra por cuatro a seis ciclos (12 a 18 semanas). Estos regímenes provocan tasas de remisión completa de 40 a 60 por ciento, una supervivencia promedio de 14 a 18 meses y tasas de supervivencia a dos años de 15 a 20 por ciento. La supervivencia continúa disminuyendo a partir de ese momento, y solo cinco por ciento de los pacientes se curan. Alrededor del 30 por ciento de los pacientes muere por un mayor número de cánceres pulmonares nuevos (tanto CPNCP como CPCP) y el 10 a 20 por ciento muere por otras neoplasias.

Varios estudios aleatorios han demostrado que la radioterapia mediastínica es benéfica, ya que produce una reducción de la frecuencia de

recaídas locales.¹³⁹⁻¹⁴¹ En un meta-análisis de estudios aleatorios se demostró que la radioterapia torácica, usada en conjunto con la quimioterapia combinada, mejora en forma moderada la supervivencia, en especial en pacientes jóvenes.¹⁴² La dosis óptima y el tiempo de radioterapia no se han determinado aún. Al parecer, la quimioterapia inicial seguida de radiación mediastínica y radiación craneal profiláctica produce los mejores resultados.¹³⁹ La aplicación de radiación craneal a pacientes en remisión reduce la frecuencia de las recaídas en el SNC del 30 ó 40 por ciento al cinco o 10 por ciento, pero no prolonga la supervivencia.

Persiste cierta controversia respecto a la utilidad general de la radiación craneal profiláctica y continúan sin resolverse aspectos como el momento oportuno de la radiación, el esquema de dosificación, la interacción con otros agentes quimioterapéuticos y las complicaciones a largo plazo.^{143,144} Las complicaciones tardías del SNC pueden evitarse mediante la administración de radioterapia en dosis bajas (i.e., 18 a 20 fracciones de 180 cGy cada una).

QUIMIOTERAPIA COMBINADA

Aproximadamente el 55 por ciento de los pacientes tiene cáncer avanzado (estadio IV) y existen numerosos protocolos quimioterapéuticos para tratarlos. Los que más frecuentemente se utilizan son ciclofosfamida, doxorrubicina y vincristina (CAV), etopósido y cisplatino (EP), paclitaxel (Taxol) y cisplatino (TP) e ifosfamida, carboplatino y etopósido (ICE).¹⁴⁵ Los resultados de un estudio aleatorio reciente en pacientes con enfermedad extensa muestran mejor supervivencia global con el uso de ICE contra EC (tiempo de supervivencia promedio de 9.0 meses y 7.3 meses, respectivamente) pero con mayor toxicidad del esquema ICE.¹⁴⁶ Debido a que el CPCP responde mejor a dosis altas de agentes quimioterápicos, debe tolerarse cierto grado de toxicidad (v.gr., mielosupresión). La radioterapia se reserva para la paliación de los síntomas localizados, como el dolor, en los pacientes con enfermedad diseminada.

Se han usado como alternativa protocolos de quimioterapia combinada que no producen resistencia cruzada para prevenir la resistencia a los medicamentos y mejorar el pronóstico. Un análisis de 20 de estos protocolos, algunos de ellos aleatorios, demostró un aumento de la respuesta y la supervivencia, o bien, ninguna diferencia con respecto a los programas estándar.¹⁴⁷⁻¹⁴⁹ Se ha explorado el uso de quimioterapia en dosis altas con trasplante autólogo de médula ósea (TAMO) como un programa de intensificación en los pacientes que responden al tratamiento de inducción inicial estándar.¹⁵⁰ En un estudio de fase II se administró quimioterapia en dosis altas con ciclofosfamida, cisplatino y carmustina combinada con TAMO a pacientes con enfermedad limitada en casi todos y que habían tenido una respuesta completa o parcialmente buena a la quimioterapia de inducción en dosis convencionales.¹⁵¹ Se aplicó radioterapia torácica en todas las áreas con enfermedad y radiación craneal profiláctica. Después de seis años, la supervivencia actuarial de todos los pacientes fue mayor del 50 por ciento. Los resultados promisorios de este estudio ameritan mayor evaluación. Se planea realizar una comparación al azar entre el tratamiento con dosis altas y el tratamiento con dosis convencionales para definir la utilidad de las dosis más altas junto con el apoyo hematopoyético empleando factores de crecimiento como el factor estimulador de colonias de granulocitos (FEC-G). Con las mejoras en la tecnología, en la actualidad pueden cosecharse células progenitoras de sangre periférica por medio de plasmaféresis para la reconstrucción de la médula ósea.^{152,153} Este procedimiento es más seguro, rápido, menos costoso y menos doloroso para el paciente. Además, se están desarrollando métodos para disminuir el riesgo de introducir células malignas junto con las células progenitoras reinfundidas.¹⁵⁴

Tratamientos promisorios para el futuro

Se requieren nuevos fármacos para el tratamiento del cáncer de pulmón. En la actualidad existen varios medicamentos disponibles, que representan cuatro categorías diferentes con mecanismos de acción novedosos: taxanes, inhibidores de la topoisomerasa I (análogos de camptotecina), alcaloides de la vinca y antimetabolitos. El paclitaxel, un diterpeno que deriva de la corteza del árbol tejo del Pacífico (*Taxus brevifolia*), fue identificado en 1971, pero el interés en este medicamento y en su mecanismo citotóxico único fue poco hasta que el *National Cancer Institute* de los EUA realizó un gran esfuerzo para proporcionar cantidades adecuadas de taxol para poder realizar estudios preclínicos. El taxol ha demostrado ser activo en las neoplasias ováricas, de mama y pulmonares.¹⁵⁵ La *Food and Drug Administration* de los EUA ha autorizado el uso del taxol en el tratamiento del cáncer ovárico, pero aún no lo ha aprobado para el cáncer de pulmón. El paclitaxel tiene una estructura característica (con un complejo taxane y raros anillos oxetan) y un efecto antineoplásico único: interrumpe el aparato de haz mitótico al inducir la polimeración de la tubulina, lo que ocasiona disfunción de los microtúbulos.¹⁵⁶ Debido a que los suplementos del taxol a partir de la corteza son limitados, el medicamento se está obteniendo de yemas de tejo, que son un recurso renovable. Después de la extracción del precursor, la 10-deacetilbacatina III, se le añade una cadena lateral en el laboratorio para formar el paclitaxel. La cosecha de yemas de tejo terminó en agosto de 1993. También se está cultivando tejido de tejo en medios artificiales, y se han desarrollado análogos al taxol, como el docetaxel (ver adelante).

Dos estudios de paclitaxel en fase II han demostrado que tiene actividad importante en pacientes con CPNCP que no habían recibido tratamiento.^{157,158} El *Eastern Cooperative Study Group* de los EUA reportó un porcentaje de respuesta del 21 por ciento, con una supervivencia promedio de 24 semanas, en pacientes tratados con 250 mg/m² en infusión I.V. durante 24 horas.¹⁵⁷ Estos resultados son semejantes a los de un segundo estudio, que notificó una tasa de respuesta del 24 por ciento y una supervivencia promedio de 40 semanas en pacientes tratados con una

infusión durante 24 horas de 200 mg/m² de paclitaxel cada tres semanas.¹⁵⁸ La toxicidad que limita la dosis en el paclitaxel es la granulocitopenia. Las reacciones de hipersensibilidad requieren de premedicación con dexametasona y difenhidramina. La dosis y el esquema de administración óptimos aún no se han determinado.¹⁵⁹ Al parecer la infusión durante tres horas, que puede administrarse en forma externa, es eficaz.^{160,161} Una combinación de paclitaxel y carboplatino, que puede administrarse en forma externa, ha ocasionado una tasa de respuesta del 50 por ciento en pacientes con CPNCP avanzado, siendo el principal efecto tóxico la mielosupresión reversible.¹⁶² Estudios recientes de docetaxel en el CPNCP demuestran que este medicamento tiene actividad significativa.¹⁶³ Los efectos adversos difieren un poco de los del paclitaxel e incluyen retención de líquidos, que puede disminuir con la administración de esteroides.

Se han evaluado varios inhibidores de la topoisomerasa I (topo I) en el CPNCP, incluyendo el CPT-11, el 9-aminocaptotecin y el topotecan. Estos compuestos nuevos inhiben la actividad de la topo I, con consecuente inhibición del ARN y ADN. Las topoisomerasas son enzimas que controlan y modifican el estado topológico del ADN al crear una ruptura temporal en una cadena (topo I) o en ambas cadenas complementarias (topo II) de la estructura del ADN. El etopósido inhibe la topo II. Los nuevos inhibidores de la topo I se relacionan, desde el punto de vista estructural, con el compuesto original camptotecin, un producto natural aislado de un arbusto chino muy abundante, *Camptotheca acuminata*.¹⁶⁴ Estas sustancias han demostrado ser muy activas en tumores en animales. En un estudio de CPNCP en humanos, el CPT-11 mostró una tasa de respuesta del 32 por ciento, con una duración promedio de la respuesta de 15 semanas.¹⁶⁵ Cuando se combinó el CPT-11 con cisplatino se observó una respuesta del 54 por ciento.¹⁶⁶ Se requiere la confirmación de estos estudios piloto alentadores y de datos adicionales sobre los otros análogos del camptotecin antes de poder hacer recomendaciones generales de tratamiento.

Los alcaloides de la vinca, en especial la vinblastina y la vindesina, han demostrado ser activos contra el cáncer que no es de células pequeñas cuando se combinan con otros agentes. Sin embargo, la neuropatía, que limita la dosis, ha sido un problema en algunos pacientes. El tartrato de vinorelbine (Navelbine), un nuevo derivado, demostró efecto antitumoral significativo en un estudio aleatorio extenso.¹⁶⁷ Cuando se combinó con cisplatino, se obtuvo una tasa de respuesta de 30 por ciento, con una supervivencia promedio de 31 semanas.¹⁶⁷ El gemcitabine, un análogo novedoso de las pirimidinas, se clasifica como un antimetabolito nucleósido. Tiene semejanza estructural con la citarabina (Ara-C), que se usa en la leucemia aguda. Estudios en CPNCP metastásico muestran una tasa de respuesta del 20 por ciento, con una respuesta promedio de siete meses.^{168,169} Los efectos adversos del medicamento incluyen alopecia y mielosupresión mínimas. En la actualidad se evalúa la combinación con cisplatino y otros agentes.¹⁷⁰

El cambio en el esquema de administración del etopósido ha causado una actividad significativa contra el CPCP, incluso en pacientes que habían recibido antes las dosis intravenosas habituales (por lo general diario durante tres días) y en enfermos refractarios al etopósido intravenoso. Por ejemplo, se notificaron respuestas hasta de 45 por ciento en un estudio en el que se administró etopósido por vía oral en una dosis baja durante un periodo prolongado (50 mg/m²/día durante 21 días).¹⁷¹

El uso de las técnicas de cultivo celular para evaluar agentes quimioterapéuticos puede ayudar en la selección de protocolos terapéuticos eficaces. Así mismo, la detección de genes resistentes a múltiples fármacos (como se indica por la presencia de la glucoproteína P) y de genes amplificados de resistencia a fármacos permite identificar a los pacientes resistentes al tratamiento, en los cuales serán necesarias nuevas alternativas terapéuticas.¹⁷² Por ejemplo, la expresión aberrante de p53 parece predecir resistencia a la quimioterapia con base en cisplatino¹⁷³ y los niveles elevados de p185^{neu} secundarios a la expresión exagerada del gen HER-2/*neu* en células de cáncer pulmonar humano correlaciona con quimiorresistencia.¹⁷⁴

La unión de los factores de crecimiento a los receptores celulares puede activar los oncogenes específicos y estimular el crecimiento de las células tumorales. Por ejemplo, las líneas celulares del CPCP proliferan en el llamado crecimiento autócrino en respuesta al factor de crecimiento PLG. En estos casos, los anticuerpos contra este factor de crecimiento y sus receptores inhiben el crecimiento tumoral.^{175,176} En la actualidad se investiga el posible papel de otros factores de crecimiento, incluyendo el factor de crecimiento epidérmico, el FTC-a y el factor de crecimiento derivado de plaquetas. El trabajo experimental en esta área es muy activo, y se han iniciado estudios clínicos usando anti-PLG. El empleo de anticuerpos contra factores de crecimiento en el tratamiento del cáncer ofrece la ventaja potencial de una mayor especificidad y menos efectos colaterales que con la quimioterapia convencional.

Existe cada vez más interés en el uso de tratamientos o agentes que modulen o afecten en forma adversa el microambiente orgánico.¹⁷⁷ Un enfoque de tratamiento basado en la llamada hipótesis del suelo y semillas (en la que ciertas células neoplásicas, las semillas, tienen afinidad por el medio proporcionado por ciertos órganos, el suelo, hacia donde metastatizan), se dirige hacia la diseminación e invasión tumoral (metástasis). Nuevos agentes en investigación son los inhibidores de la angiogénesis como el derivado de la fumagilina AGM-1470 (también conocido como TNP-470 o fumagillol)¹⁷⁸ y la interleucina-12¹⁷⁹, y los inhibidores de las metaloproteinasas de la matriz celular como el batimastat y el marimastat, que pueden administrarse por vía oral.¹⁸⁰ El uso de estos nuevos agentes combinados con la quimioterapia parece aumentar el efecto terapéutico en algunas líneas celulares.^{181,182}

El uso de enfoques novedosos aunados a los medicamentos estándar o de mejores técnicas de radiación por el uso de moduladores podrá

impactar en forma favorable al reducir la alta mortalidad por cáncer de pulmón. Es posible desarrollar enfoques totalmente nuevos de tratamientos eficaces gracias a los increíbles adelantos en ingeniería genética que permiten realizar escrutinio de los oligodesorribonucleótidos antisentido, que inhiben la proliferación celular y la expresión de oncoproteínas.¹⁸³ Sin embargo, en el análisis final el enfoque más eficaz para el cáncer de pulmón consiste en las medidas preventivas, que inician con la suspensión del tabaquismo y la eliminación de los productos del tabaco.

Reconocimientos

Figura 1 Sally Black.

Figura 2 Dana Burns. Adaptado de *Manual for Staging of Cancer*, 2a. ed., por la American Joint Committee on Cancer. J.B. Lippincott Co., Filadelfia, 1983, pp. 99-105; y de *Revisions in the International System for Staging Lung Cancer*, por C.F. Mountain in *Chest* 111:1710, 1997.

Figura 3 Tom Moore.

Figura 4 Sally Black. Datos de 'Carcinoembryonic Antigen: A Useful Monitor of Therapy of Small Cell Lung Cancer', por R.H. Goslin, A.T. Skarin y N. Zamcheck, en *Journal of the American Medical Association* 246:2173, 1984. Usado con autorización.

Figura 5 Hank Iken. Adaptado de 'A New International Staging System for Lung Cancer', por C.F. Mountain en *Chest* 89 (suppl. 4): 225S, 1986. Utilizado con autorización.

Tabla 1 Datos de 'Cancer Statistics, 1997', por S.L. Parker, T. Tong, S. Bolden, en *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 47:5, 1997.

Tabla 2 Datos de 'The Biology of Non-Small Cell Lung Cancer', por A.F. Gazdar, D.N. Carney y J.D. Minna, en *Seminars in Oncology* 10: 3, 1983; y de 'Experimental Studies of the Biology of Human Small Cell Cancer', por D.N. Carney, L. Broder, M. Edelstein, y cols., en *Cancer Treatment Reports* 67: 27, 1983.

Tabla 3 Datos de 'Morphologic Classification of Bronchogenic Carcinoma', por M.J. Matthews, en *Cancer Chemotherapy Reports* 3: 229, 1983; de 'Tumors of the Lower Respiratory Tract', por D. Carter y J.C. Eggleston, en *Atlas of Tumor Pathology*, Segunda serie, Fascículo 17. Washington, D.C., Armed Forces Institute of Pathology, 1980; y del 'Histologic Typing of Lung Tumors'. por L.H. Sobin y R. Yesner, en *Clasificación Histológica Internacional de Tumores*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud 1981.

Tabla 8 Datos de 'Chemotherapy of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A review', por B.J. Takasugi y T.P. Miller, en *Investigational New Drugs* 2: 339, 1984; y de 'Therapy with Cisplatin and Etoposide for Non-Small Cell Lung Cancer', por J. Klastersky, en *Seminars in Oncology* 13 (suppl 3): 104, 1986. Utilizado con autorización.

Bibliografía

1. Sugimura H, Watanabe S, Tsugane S, et al: Case-control study on histologically de-termined multiple primary lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 79:435, 1987 [PMID 3476786]
2. Mulshine JL, Tockman MS, Smart CR: Considerations in the development of lung cancer screening tools. *J Natl Cancer Inst* 81:900, 1989 [PMID 2659802]
3. Shih TY, Weeks MO: Oncogenes and cancer: the p21 ras genes. *Cancer Invest* 2:109, 1984 [PMID 6375822]
4. Weinberg RA: ras Oncogenes and the molecular mechanisms of carcinogenesis. *Blood* 64:1143, 1984
5. Gazdar AF, Carney DN, Minna JD: The biology of non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 10:3, 1983

6. Carney DN, Broder L, Edelstein M, et al: Experimental studies of the biology of human small cell lung cancer. *Cancer Treat Rep* 67:27, 1983 [PMID 6311411]
7. Bernal SD, Baylin SB, Shaper JH, et al: Cytoskeleton-associated proteins of human lung cancer cells. *Cancer Res* 43:1798, 1983 [PMID 6299529]
8. Saijo N, Niitani H, Tominaga K, et al: Comparison of survival in nonresectable well differentiated and poorly differentiated adenocarcinoma of the lung. *J Cancer Res Clin Oncol* 97:71, 1980 [PMID 7400209]
9. Feinstein AR, Gelfman NA, Yesner R: The diverse effects of histopathology on manifestations and outcome of lung cancer. *Chest* 66:225, 1974 [PMID 4418927]
10. Shin KH, Birdsell J, Geggie PHS, et al: Adenocarcinoma of the lung: ten years' experience in Southern Alberta Cancer Center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 6:835, 1980 [PMID 7204118]
11. Vincent RG, Pickren JW, Lane WW, et al: The changing histopathology of lung cancer: a review of 1682 cases. *Cancer* 39:1647, 1977 [PMID 192433]
12. Hammond EC, Horn D: Smoking and death rates: report on forty-four months of follow-up of 187,783 men (landmark article). *JAMA* 251:2840, 1984 [PMID 6371275]
13. Wu T-C, Tashkin DP, Djahed B, et al: Pulmonary hazards of smoking marijuana as compared with tobacco. *N Engl J Med* 318:347, 1988
14. Kao-Shan C-S, Fine RL, Whang-Peng J, et al: Increased fragile sites and sister chromatid exchanges in bone marrow and peripheral blood of young cigarette smokers. *Cancer Res* 47:6278, 1987
15. Denissenko MF, Pao A, Tang M-S, et al: Preferential formation o benzo [a]pyrene adducts at lung cancer mutational hotspots in *p53*. *Science* 274:430, 1996 [PMID 8832894]
16. Radon exposure assessment-Connecticut. *MMWR* 38:713, 1989
17. Lung cancer and exposure to radon in women-New Jersey. *MMWR* 38:715, 1989
18. Neugut AI, Murray T, Santos J, et al: Increased risk of lung cancer after breast cancer radiation therapy in cigarette smokers. *Cancer* 73:1615, 1994 [PMID 8156488]
19. Travis LB, Curtis RE, Inskip PD, et al: Lung cancer risk and radiation dose among women treated for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 87:60, 1995 [PMID 7666469]
20. van Leeuwen FE, Klokman WJ, Stoval M, et al: Roles of radiotherapy and smoking in lung cancer following Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 87:1530, 1995 [PMID 7563187]
21. Travis LB, Curtis RE, Bennett WP, et al: Lung cancer after Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 87:1324, 1995

22. Ooi WL, Elston RC, Chen VW, et al: Increased familial risk for lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 76:217, 1986
23. Tockman MS, Anthonisen NR, Wright EC, et al: Airways obstruction and the risk for lung cancer. *Ann Intern Med* 106:512, 1987 [PMID 3826952]
24. Menkes MS, Comstock GW, Vuilleumier JP, et al: Serum beta-carotene, vitamins A and E, selenium, and the risk of lung cancer. *N Engl J Med* 315:1250, 1986 [PMID 3773937]
25. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. *N Engl J Med* 330:1029, 1994
26. Hong WK, Lippman SM: Cancer chemoprevention. *J Natl Cancer Inst Monographs* 17:49, 1995 [PMID 8573453]
27. Kalemkerian GP, Slusher R, Ramalingam S, et al: Growth inhibition and induction of apoptosis by fenretinide in small-cell lung cancer cell lines. *J Natl Cancer Inst* 87: 1674, 1995 [PMID 7473815]
28. Pastorino U, Infante M, Maioli M, et al: Adjuvant treatment of stage I lung cancer with high-dose vitamin A. *J Clin Oncol* 11:1216, 1993 [PMID 8391063]
29. Lippman SM, Hong WK: Not yet standard: retinoids versus secondary primary tumors (editorial). *J Clin Oncol* 11:1204, 1993 [PMID 8315418]
30. Fraire AE, Awe RJ: Lung cancer in association with human immunodeficiency virus infection. *Cancer* 70:432, 1992 [PMID 1617592]
31. Kaplan L: Human immunodeficiency virus-associated neoplasia: changing spectrum? *J Clin Oncol* 13:2684, 1995
32. Aaron SD, Warner E, Edelson JD: Bronchogenic carcinoma in patients seropositive for human immunodeficiency virus. *Chest* 106:640, 1994 [PMID 7774362]
33. Flores MR, Sridhar KS, Thurer RJ, et al: Lung cancer in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Clin Oncol* 18:59, 1995 [PMID 7847261]
34. Valaitis J, Warren S, Gamble D: Increasing incidence of adenocarcinoma of the lung. *Cancer* 47:1042, 1981 [PMID 6261919]
35. Cuzick J: Molecular epidemiology: carcinogens, DNA adducts, and cancer-still a long way to go (editorial). *J Natl Cancer Inst* 87:861, 1995
36. Andrews JL Jr, Bloom S, Balogh K, et al: Lung cancer in women: Lahey Clinic experience. *Cancer* 55:2894, 1985 [PMID 2986829]
37. Pearse AGE: The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. *J Histochem Cytochem* 17:303, 1969
38. Gazdar AF, Carney DN, Guccion JG, et al: Small cell carcinoma of the lung: cellular origin and relationship to other pulmonary tumors. *Small Cell Lung Cancer*. Greco FA, Ed. Grune & Stratton, New York, 1981, p 145

39. Yesner R, Carter D: Pathology of carcinoma of the lung: changing patterns. Clin Chest Med 3:257, 1982 [PMID 6284435]
40. Goodwin G, Shaper JH, Abeloff MD, et al: Analysis of cell surface proteins delineates a differentiation pathway linking endocrine and nonendocrine human lung cancers. Proc Natl Acad Sci USA 80:3807, 1983 [PMID 6304739]
41. Salgia R, Skarin AT: Lung cancer: from molecular biology to novel therapeutics. Hospital Physician 32:12, 1996
42. Graziano SL, Cowan BY, Carney DN, et al: Small cell lung cancer cell line derived from a primary tumor with a characteristic deletion of 3p¹. Cancer Res 47: 2148, 1987 [PMID 3030544]
43. Hung J, Kishimoto Y, Sugio K, et al: Allele-specific chromosome 3p deletions occur at an early stage in the pathogenesis of lung carcinoma. JAMA 273:558, 1995 [PMID 7837389]
44. Kishimoto Y, Sugio K, Hung JY, et al: Allele-specific loss in chromosome 9p loci in preneoplastic lesions accompanying non-small-cell lung cancers. J Natl Cancer Inst 87:1224, 1995 [PMID 7563168]
45. Dosaka-Akita H, Hu SX, Fujino M, et al: Altered retinoblastoma protein expression in nonsmall cell lung cancer: its synergistic effects with altered *ras* and p53 protein status on prognosis. Cancer 79:1329, 1997 [PMID 9083154]
46. Harbour JW, Lai S-L, Whang-Peng J, et al: Abnormalities in structure and expression of the human retinoblastoma gene in SCLC. Science 241:353, 1988 [PMID 2838909]
47. Mitsudomi T, Steinberg SM, Oie HK, et al: *ras* Gene mutations in non-small cell lung cancers are associated with shortened survival irrespective of treatment intent. Cancer Res 51:4999, 1991 [PMID 1654209]
48. Rodenhuis S, Slebos RJC: Clinical significance of *ras* oncogene activation in human lung cancer. Cancer Res 52(suppl):2665s, 1992 [PMID 1562997]
49. Chiba I, Takahashi T, Nau MM, et al: Mutations in the p53 gene are frequent in primary, resected non-small cell lung cancer. Oncogene 5:1603, 1990 [PMID 1979160]
50. Suzuki H, Takahashi T, Kuroishi T, et al: p53 Mutations in non-small cell lung cancer in Japan: association between mutations and smoking. Cancer Res 52:734, 1992 [PMID 1310070]
51. Yu D, Wang S-S, Dulski KM, et al: *c-erbB-2/neu* overexpression enhances metastatic potential of human lung cancer cells by induction of metastasis-associated properties. Cancer Res 54:3260, 1994 [PMID 7911396]
52. Kelly K, Kane MA, Bunn PA Jr: Growth factors in lung cancer: possible etiologic role and clinical target. Med Pediatr Oncol 19:449, 1991
53. Rodenhuis S, van de Wetering ML, Mooi WJ, et al: Mutational activation of the *K-ras* oncogene: a possible pathogenetic factor in adenocarcinoma of the lung. N Engl J Med 317:929, 1987 [PMID 3041218]

54. Mooradian DL, McCarthy JB, Komanduri KV, et al: Effects of transforming growth factor- β 1 on human pulmonary adenocarcinoma cell adhesion, motility, and invasion in vitro. *J Natl Cancer Inst* 84:523, 1992 [PMID 1545442]
55. Minna JD, Sekido Y, Fong KM, et al: Cancer of the lung: molecular biology of lung cancer. *Principles and Practice of Oncology*, 5th ed., Vol. 1. DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, Eds. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997, p 849
56. Flehinger BJ, Kimmel M, Melamed MR: Natural history of adenocarcinoma-large cell carcinoma of the lung: conclusions from screening programs in New York and Baltimore. *J Natl Cancer Inst* 80:337, 1988
57. Tockman MS, Gupta PK, Myers JD, et al: Sensitive and specific monoclonal antibody recognition of human lung cancer antigen on preserved sputum cells: a new approach to early lung cancer detection. *J Clin Oncol* 6:1685, 1988 [PMID 2846790]
58. Mills NE, Fishman CL, Scholes J, et al: Detection of K-ras oncogene mutations in bronchoalveolar lavage fluid for lung cancer diagnosis. *J Natl Cancer Inst* 87:1056, 1995 [PMID 7616596]
59. Midthun DE, Jett JR: Clinical presentation of lung cancer. *Lung Cancer: Principles and Practice*. Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, et al, Eds. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996, p 421
60. King EG, Man G, Le Riche J, et al: Fluorescence bronchoscopy in the localization of bronchogenic carcinoma. *Cancer* 49:777, 1982 [PMID 7055785]
61. Wang KP, Terry PB: Transbronchial needle aspiration in the diagnosis and staging of bronchogenic carcinoma. *Am Rev Respir Dis* 127:344, 1983 [PMID 6830056]
62. Wakabayashi A: Expanded applications of diagnostic and therapeutic thoracoscopy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 102:721, 1991
63. LoCicero J II: Minimally invasive thoracic surgery, video-assisted thoracic surgery and thoracoscopy (editorial). *Chest* 102:330, 1992
64. Lewis RJ, Caccavale RJ, Sisler GE: Imaged thorascopic lung biopsy. *Chest* 102:60, 1992 [PMID 1623797]
65. Mentzer SJ, DeCamp MM, Harpole DH Jr, et al: Thoracoscopy and video-associated thoracic surgery in the treatment of lung cancer. *Chest* 107(suppl):298S, 1995 [PMID 7781410]
66. Barkley JE, Green MR: Bronchioloalveolar carcinoma. *J Clin Oncol* 14:2377, 1996 [PMID 8708731]
67. Manning JT, Spjut HJ, Tschen JA: Bronchioloalveolar carcinoma: the significance of two histopathologic types. *Cancer* 54:525, 1984 [PMID 6329505]
68. Gazdar AF, Linnoila RI: The pathology of lung cancer: changing concepts and newer diagnostic techniques. *Semin Oncol* 15:215, 1988 [PMID 2837828]
69. Hirsch FR, Osterlind K, Hansen HH: The prognostic significance of histopathologic subtyping of small cell carcinoma of the lung according to the classification of the World Health Organization. *Cancer* 52:2144, 1983 [PMID 6313181]

70. Cosolo W, Morstyn G, Arkles B, et al: Flare responses in small cell carcinoma of the lung. Clin Nucl Med 13:13, 1988 [PMID 2832115]
71. Ibrahim NBN, Briggs JC, Corbishley CM: Extrapulmonary oat cell carcinoma. Cancer 54:1645, 1984
72. Battifora H, Silva EG: The use of antikeratin antibodies in the immunohistochemical distinction between neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin, lymphoma, and oat cell carcinoma. Cancer 58:1040, 1986 [PMID 2425928]
73. Bakris GL, Mulopulos GP, Korchik R, et al: Pulmonary scar carcinoma: a clinicopathologic analysis. Cancer 52:493, 1983 [PMID 6305476]
74. Lequaglie C, Patriarca C, Cataldo I, et al: Prognosis of resected well-differentiated neuroendocrine carcinoma of the lung. Chest 100:1053, 1991 [PMID 1655361]
75. Paladugu RR, Benfield JR, Pak HY, et al: Bronchopulmonary Kulchitzky cell carcinomas: a new classification scheme for typical and atypical carcinoids. Cancer 55: 1303, 1985 [PMID 3971299]
76. Grote TH, Macon WR, Davis B, et al: Atypical carcinoid of the lung: a distinct clinicopathologic entity. Chest 93:370, 1988 [PMID 2827965]
77. Mountain CF: A new international staging system for lung cancer. Chest 89(suppl 4): 225S, 1986
78. a. Mountain CF: Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. Chest 111:1710, 1997
79. Patz EF Jr, Lowe VJ, Goodman PC, et al: Thoracic Nodal Staging with PET imaging with ¹⁸F¹⁸FDG in patients with bronchogenic carcinoma. Chest 108:1617, 1995 [PMID 7497771]
80. Levitan N, Hong WK, Bryne RE, et al: Role of computerized cranial tomography in the staging of small cell carcinoma of the lung. Cancer Treat Rep 68:1375, 1984 [PMID 6094002]
81. Whitley NO, Fuks JZ, McCrea ES, et al: Computed tomography of the chest in small cell lung cancer: potential new prognostic signs. AJR Am J Roentgenol 141:885, 1984
82. Broder LE, Primack A: Marker substances in bronchogenic carcinoma: a review. Lung Cancer: Clinical Diagnosis and Treatment, 2nd ed. Straus MJ, Ed. Grune & Stratton, New York, 1983, p 37
83. Goslin RH, Skarin AT, Zamcheck N: Carcinoembryonic antigen:a useful monitor of therapy of small cell lung cancer. JAMA 246:2173, 1981 [PMID 6270390]
84. Kimura Y, Fujii T, Hamamoto K, et al: Serum CA125 level is a good prognostic indicator in lung cancer. Br J Cancer 62:676, 1990 [PMID 2223590]
85. Cooper EH, Splinter TAW, Brown D, et al: Evaluation of a radioimmunoassay for neuron specific enolase in small cell lung cancer. Br J Cancer 52:1, 1985

86. Sawyers CL, Golde DW, Quan S, et al: Production of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in two patients with lung cancer, leukocytosis, and eosinophilia. *Cancer* 69:1342, 1992 [PMID 1540871]
87. Stanley KE: Prognostic factors in lung cancer. *Lung Cancer*. Aisner J, Ed. Churchill Livingstone, New York, 1985, p 41
88. Lagakos SW: Prognostic factors for patients with inoperable lung cancer. *Lung Cancer: Clinical Diagnosis and Treatment*, 2nd ed. Straus MJ, Ed. Grune & Stratton, New York, 1983, p 345
89. Shields TW: Classification and prognosis of surgically treated patients with bronchial carcinoma: analysis of VASOG studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 6:1021, 1980
90. Williams DE, Pairolero PC, Davis CS, et al: Survival of patients surgically treated for stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 82:70, 1981 [PMID 7242135]
91. Kemeny MM, Block LR, Braun DW Jr, et al: Results of surgical treatment of carcinoma of the lung by stage and cell type. *Surg Gynecol Obstet* 147:865, 1978 [PMID 213853]
92. Mountain CF: Biologic, physiologic, and technical determinants in surgical therapy for lung cancer. *Lung Cancer: Clinical Diagnosis and Treatment*, 2nd ed. Straus MJ, Ed. Grune & Stratton, New York, 1983, p 245
93. O'Connell JP, Kris MG, Gralla RJ, et al: Frequency and prognostic importance of pretreatment clinical characteristics in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with combination chemotherapy. *J Clin Oncol* 4:1604, 1986 [PMID 3021920]
94. Strauss GM, Kwiatkowski DJ, Harpole DH, et al: Molecular and pathologic markers in stage I non-small-cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 13:1265, 1995 [PMID 7738631]
95. Rodenhuis S, Slebos RJC: Clinical significance of ras oncogene activation in human lung cancer. *Cancer Res* 52(suppl):2665s, 1992 [PMID 1562997]
96. Overholt RH, Neptune WB, Ashraf MM: Primary cancer of the lung: a 42-year experience. *Ann Thorac Surg* 20:511, 1975 [PMID 1190886]
97. Ginsberg RJ, Vokes EE, Raben A: Non-small cell lung cancer. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 5th ed., Vol 1. DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, Eds. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997, p 858
98. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 60:615, 1995
99. Landreneau RJ, Sugarbaker DJ, Mack MJ, et al: Wedge resection versus lobectomy for stage I (T1 N0 M0) non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 113:691, 1997 [PMID 9104978]
100. Asamura H, Nakayama H, Kondo H, et al: Video-assisted lobectomy in the elderly. *Chest* 111:1101, 1997 [PMID 9106593]
101. Mountain CF: Therapy of stage I and stage II non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 10:71, 1983

102. Feld R, Rubinstein L, Thomas PA, et al: Adjuvant chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in patients with completely resected stage I non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 85:299, 1993 [PMID 8381187]
103. Niiranen A, Niitamo-Korhonen S, Kouri M, et al: Adjuvant chemotherapy after radical surgery for non-small-cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol* 10:1927, 1992 [PMID 1333518]
104. Harpole DH Jr, Herndon JE II, Young WG Jr, et al: Stage I nonsmall cell lung cancer: a multivariate analysis of treatment methods and patterns of recurrence. *Cancer* 76:787, 1995 [PMID 8625181]
105. Bains MS: Surgical treatment of lung cancer. *Chest* 100:826, 1991
106. Effects of postoperative mediastinal radiation on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung. The Lung Cancer Study Group. *N Engl J Med* 315:1377, 1986
107. Elias AD, Skarin AT, Gonin R, et al: Neoadjuvant treatment of stage IIIA non-small cell lung cancer: long-term results. *Am J Clin Oncol* 17:26, 1994 [PMID 8311004]
108. Martini N, Kris MG, Flehinger BJ, et al: Preoperative chemotherapy for stage IIIa (N2) lung cancer: the Sloan-Kettering experience with 136 patients. *Ann Thorac Surg* 55: 1365, 1993 [PMID 8390230]
109. Mathisen DJ, Wain JC, Wright C, et al: Assessment of preoperative accelerated radiotherapy and chemotherapy in stage IIIA (N2) non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 111:123, 1996
110. Roth JA, Fossella F, Komaki R, et al: A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 86:673, 1994 [PMID 8158698]
111. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al: A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 330:153, 1994 [PMID 8043059]
112. Paulson DL: Carcinomas in the superior pulmonary sulcus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 70:1095, 1975
113. Van Houtte P, MacLennan I, Poulter C, et al: External radiation in the management of superior sulcus tumor. *Cancer* 54:223, 1984 [PMID 6202389]
114. Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, et al: A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 323:940, 1990 [PMID 2169587]
115. Kreisman H, Lisbona A, Olson L, et al: Effect of radiologic stage III substage on nonsurgical therapy of non-small cell lung cancer. *Cancer* 72:1588, 1993 [PMID 8394201]
116. Cox JD, Azarnia N, Byhardt RW, et al: A randomized phase I/II trial of hyperfractionated radiation therapy with total doses of 60.0 Gy to 79.2 Gy: possible survival benefit with >69.6 Gy in favorable patients with Radiation Therapy Oncology Group stage III non-small-cell lung carcinoma: report of Radiation

Therapy Oncology Group 83-II. J Clin Oncol 8:1543, 1990

117. Sause WT, Scott C, Taylor S, et al: Preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 87:198, 1995 [PMID 7707407]
118. Marino P, Preatoni A, Cantoni A: Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIA and IIIB nonsmall cell lung cancer. Cancer 76:593, 1995 [PMID 8625152]
119. Strauss GM, Langer MP, Elias AD, et al: Multimodality treatment of stage IIIA non-small-cell lung carcinoma: a critical review of the literature and strategies for future research. J Clin Oncol 10:829, 1992 [PMID 1314892]
120. Cox JD, Byhardt RW, Komaki R: The role of radiotherapy in squamous, large cell, and adenocarcinoma of the lung. Semin Oncol 10:81, 1983 [PMID 6188217]
121. Gelber RD, Larson M, Borgelt BB, et al: Equivalence of radiation schedules for the palliative treatment of brain metastases in patients with favorable prognosis. Cancer 48:1749, 1981 [PMID 6169424]
122. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al: A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. N Engl J Med 322:494, 1990 [PMID 2405271]
123. Alexander E, Moriarty TM, Davis RB, et al: Stereotactic radiosurgery for the definitive noninvasive treatment of brain metastases. J Natl Cancer Inst 87:34, 1995 [PMID 7666461]
124. Hoffman PC, Bitran JD, Golomb HM: Chemotherapy of metastatic non-small-cell lung carcinoma. Semin Oncol 10:111, 1983 [PMID 6301062]
125. Lad TE, McGuire WP: Chemotherapy for non-small-cell lung cancer. Lung Cancer. Aisner J, Ed. Churchill Livingstone, New York, 1985, p 155
126. Shepherd FA: Treatment of advanced non-small cell lung cancer. Semin Oncol 21 (suppl 7):7, 1994
- 127.
128. Rapp E, Pater JL, Willan A, et al: Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer: report of a Canadian multicenter randomized trial. J Clin Oncol 6:633, 1988 [PMID 2833577]
129. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. BMJ 311:899, 1995
130. Fuks JZ, Aisner J, Van Echo DA, et al: Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide (VP16 213) with or without cisplatin in non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1:295, 1983 [PMID 6686849]
131. Hardy JR, Noble T, Smith IE: Symptom relief with moderate dose chemotherapy (mitomycin-C, vinblastine and cisplatin) in advanced non-small cell lung cancer. Br J Cancer 60:764, 1989
132. Johnson DH: Chemotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer. Can that dog hunt (editorial)? J Natl Cancer Inst 85:766, 1993

133. Carbone DP, Minna JD: Chemotherapy for non-small cell lung cancer. *BMJ* 311:889, 1995 [PMID 7580533]
134. Brundage MD, Davidson JR, Mackillop WJ: Trading treatment toxicity for survival in locally advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 15:330, 1997 [PMID 8996160]
135. Jaakkimainen L, Goodwin PJ, Pater J: Counting the costs of chemotherapy in a National Cancer Institute of Canada randomized trial of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 8:1301, 1990 [PMID 2166142]
136. Smith TJ, Hillner BE, Neighbors DM, et al: Economic evaluation of a randomized clinical trial comparing vinorelbine, vinorelbine plus cisplatin, and vindesine plus cisplatin for non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 13:2166, 1995 [PMID 7666075]
137. Shields TW, Higgins GA Jr, Matthews MJ: Surgical resection in the management of small cell carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 84:481, 1982 [PMID 6289013]
138. Meyer JA, Gullo JJ, Ikins PM, et al: Adverse prognostic effect of N2 disease in treated small cell carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 88:495, 1984 [PMID 6090817]
139. Baker RR, Ettinger DS, Ruckdeschel JD, et al: The role of surgery in the management of selected patients with small-cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 5: 697, 1987 [PMID 3033160]
140. Lad T, Piantadosi S, Thomas P, et al: A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small cell lung cancer to combination chemotherapy. *Chest* 106(suppl):320 S, 1994
141. Perry MC, Eaton WL, Propert KJ, et al: Chemotherapy with or without radiation therapy in limited small-cell carcinoma of the lung. *N Engl J Med* 316:912, 1987 [PMID 3029592]
142. Bunn PA, Lichter AS, Makuch RW, et al: Chemotherapy alone or chemotherapy with chest radiation therapy in limited stage small cell lung cancer. *Ann Intern Med* 106:655, 1987 [PMID 3032033]
143. 141. Kies MS, Mira JG, Crowley JJ, et al: Multimodal therapy for limited small-cell lung cancer: a randomized study of induction combination chemotherapy with or without thoracic radiation in complete responders, and with wide-field versus reduced-field radiation in partial responders: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 5:592, 1987 [PMID 3031226]
144. Pignon J-P, Arriagada R, Ihde DC, et al: A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 327:1618, 1992
145. Turrisi AT: Brain irradiation and systemic chemotherapy for small-cell lung cancer: dangerous liaisons? *J Clin Oncol* 8:196, 1990
146. Arriagada R, Le Chevalier T, Borie F, et al: Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *J Natl Cancer Inst* 87:183, 1995 [PMID 7707405]
147. Blackstein ME: Advances in chemotherapy for small cell lung cancer. *Semin Oncol* 21(suppl 1):38, 1994

148. Loehrer PJ Sr, Ansari R, Gonin R, et al: Cisplatin plus etoposide with and without ifosfamide in extensive small-cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group study. *J Clin Oncol* 13:2594, 1995 [PMID 7595712]
149. Hansen HH, Rorth M, Aisner J: Management of small-cell carcinoma of the lung. *Lung Cancer*. Aisner J, Ed. Churchill Livingstone, New York, 1985, p 269
150. Feld R, Evans WK, Coy P, et al: Canadian multicenter randomized trial comparing sequential and alternating administration of two non-cross-resistant chemotherapy combinations in patients with limited small-cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 5:1401, 1987 [PMID 3040923]
151. Evans WK, Feld R, Murray N, et al: Superiority of alternating non-cross-resistant chemotherapy in extensive small cell lung cancer: a multicenter, randomized clinical trial by the National Cancer Institute of Canada. *Ann Intern Med* 107:451, 1987 [PMID 2820289]
152. Spitzer G, Farha P, Valdivieso M, et al: High-dose intensification therapy with autologous bone marrow support for limited small-cell bronchogenic carcinoma. *J Clin Oncol* 4:4, 1986
153. Elias AD, Ayash L, Frei E III, et al: Intensive combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 85:559, 1993 [PMID 8384264]
154. Pettengell R, Woll PJ, Thatcher N, et al: Multicyclic, dose-intensive chemotherapy supported by sequential reinfusion of hematopoietic progenitors in whole blood. *J Clin Oncol* 13:148, 1995 [PMID 7528271]
155. To LB, Haylock DN, Simmons PJ, et al: The biology and clinical uses of blood stem cells. *Blood* 89:2233, 1997 [PMID 9116266]
156. Elias A, Li Y, Wheeler C, et al: CD34-selected peripheral blood progenitor cell (PBPC) support in high dose therapy of small cell lung cancer (SCLC): use of a novel detection method for minimal residual tumor (MRT) (abstr). *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 15:341, 1996
157. Rowinsky EK, Cazenave LA, Donehower RC: Taxol: a novel investigational microtubule agent. *J Natl Cancer Inst* 82:1247, 1990 [PMID 1973737]
158. Rowinsky EK, Donehower RC: Paclitaxel (Taxol). *N Engl J Med* 332:1004, 1995 [PMID 7885406]
159. Chang AY, Kim K, Glick J, et al: Phase II study of Taxol, merbarone, and piroxantrone in stage IV non-small-cell lung cancer: the Eastern Cooperative Oncology Group results. *J Natl Cancer Inst* 85:388, 1993 [PMID 8094467]
160. Murphy WK, Fossella FV, Winn RJ, et al: Phase II study of Taxol in patients with untreated advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 85:384, 1993 [PMID 8094466]
161. Arbus SG: Paclitaxel: what schedule? what dose (editorial)? *J Clin Oncol* 12:233, 1994
162. Schiller JH, Storer B, Tutsch K, et al: Phase I trial of 3-hour infusion of paclitaxel with or without granulocyte colony-stimulating factor in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 12:241, 1994 [PMID 7509380]

163. Tester WJ, Jin PY, Reardon DH, et al: Phase II study of patients with metastatic nonsmall cell carcinoma of the lung treated with paclitaxel by 3-hour infusion. *Cancer* 79:724, 1997 [PMID 9024710]
164. Langer CJ, Leighton J, McAleer C, et al: Paclitaxel and carboplatin in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Semin Oncol* 22:64, 1995 [PMID 7541156]
165. Cortes JE, Pazdur R: Docetaxel. *J Clin Oncol* 13:2643, 1995 [PMID 7595719]
166. Eckardt JR, Burris HA, Rothenberg ML, et al: Topoisomerase I inhibitors: promising novel compounds. *Contemp Oncol* January:47, 1993
167. Fukuoka M, Niitani H, Suzuki A, et al: A phase II study of CPT-11, a new derivative of camptothecin, for previously untreated non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 10:16, 1992
168. Masuda N, Fukuoka M, Takada M, et al: CPT-11 in combination with cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 10:1775, 1992 [PMID 1328551]
169. Le Chevalier T, Brisingand D, Douillard J-Y, et al: Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small-cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients. *J Clin Oncol* 12:360, 1994 [PMID 8113844]
170. Abratt RP, Bezwoda WR, Falkson G, et al: Efficacy and safety profile of gemcitabine in non-small-cell lung cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 12:1535, 1994 [PMID 8040664]
171. Anderson H, Lund B, Bach F, et al: Single-agent activity of weekly gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 12:1821, 1994 [PMID 8083706]
172. Crino L, Scagliotti G, Marangolo M, et al: Cisplatin-gemcitabine combination in advanced non-small-cell lung cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 15:297, 1997 [PMID 8996156]
173. Johnson DH, Greco FA, Strupp J, et al: Prolonged administration of oral etoposide in patients with relapsed or refractory small-cell lung cancer: a phase II trial. *J Clin Oncol* 8:1613, 1990
174. 172. Minna J, Ihde D, Glatstein E: Lung cancer: scalpels, beams, drugs, and probes (editorial). *N Engl J Med* 315:1411, 1986 [PMID 3022147]
175. Rusch V, Klimstra D, Venkatraman E, et al: Aberrant p53 expression predicts clinical resistance to cisplatin-based chemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 55:5038, 1995 [PMID 7585548]
176. Tsai C-M, Yu D, Chang K-T, et al: Enhanced chemoresistance by elevation of p185^{neu} levels in HER-2/neu-transfected human lung cancer cells. *J Natl Cancer Inst* 87:682, 1995
177. Cuttitta F, Carney DN, Mulshine J, et al: Bombesin-like peptides can function as autocrine growth factors in human small-cell lung cancer (letter). *Nature* 316:823, 1987
178. Avis IL, Kovacs TOG, Kasprzyk PG: Preclinical evaluation of an anti-autocrine growth factor monoclonal antibody for treatment of patients with small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 83:1470, 1991 [PMID 1656058]
179. Fidler IJ: Modulation of the organ microenvironment for treatment of cancer metastasis. *J Natl Cancer Inst* 87:1588, 1995

180. Ingber D, Fujita T, Kishimoto S, et al: Synthetic analogues of fumagillin that inhibit angiogenesis and suppress tumour growth. *Nature* 348:555, 1990 [PMID 1701033]
181. Voest EE, Kenyon BM, O'Reilly MS, et al: Inhibition of angiogenesis in vivo by interleukin 12. *J Natl Cancer Inst* 87:581, 1995 [PMID 7538593]
182. Taraboletti G, Garofalo A, Belotti D, et al: Inhibition of angiogenesis and murine hemangioma growth by batimastat, a synthetic inhibitor of matrix metalloproteinases. *J Natl Cancer Inst* 87:293, 1995 [PMID 7535861]
183. Teicher BA, Holden SA, Ara G, et al: Potentiation of cytotoxic cancer therapies by TNP-470 alone and with other anti-angiogenic agents. *Int J Cancer* 57:920, 1994 [PMID 7515861]
184. Anderson IC, Shipp MA, Docherty AJP, et al: Combination therapy including a gelatinase inhibitor and cytotoxic agent reduces local invasion and metastasis of murine Lewis lung carcinoma. *Cancer Res* 56:715, 1996 [PMID 8631001]
185. Robinson LA, Smith LJ, Fontaine MP, et al: *c-myc* Antisense oligodeoxycibonucleotides inhibit proliferation of non-small-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 60:1583, 1995 [PMID 8787447]
186. Robinson LA, Smith LJ, Fontaine MP, et al: *c-myc* Antisense oligodeoxycibonucleotides inhibit proliferation of non-small-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 60:1583, 1995 [PMID 8787447]

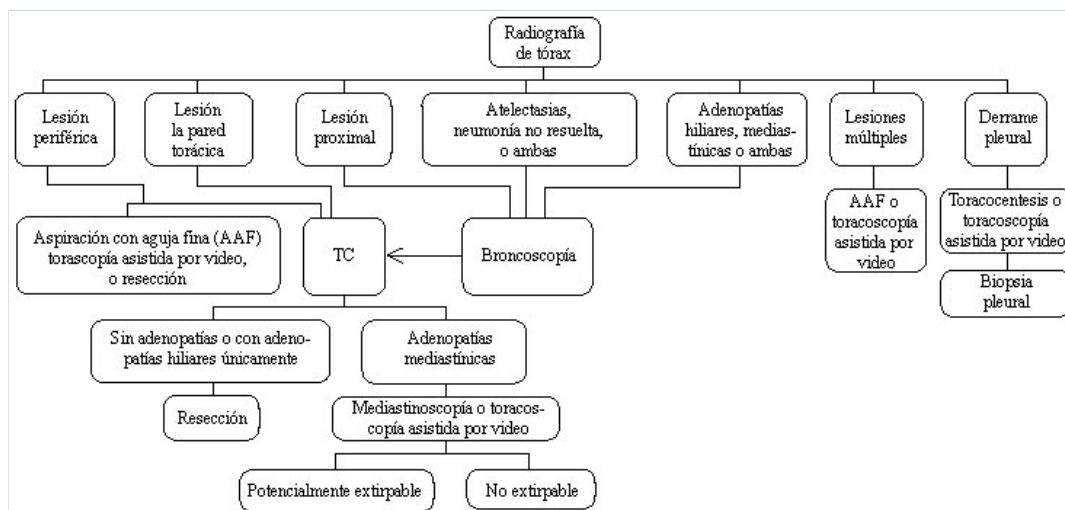


Figura 1 Diagnóstico del cáncer pulmonar. Esquema diagnóstico simplificado para el cáncer pulmonar. La tele de tórax en el paciente sin diagnóstico previo de cáncer pulmonar puede realizarse por un problema médico o quirúrgico, o por que presente tos, hemoptisis, disnea, fiebre con producción de expectoración, dolor torácico u otros síntomas. El análisis citológico de muestras de esputo, aunque no se incluye en el esquema, no es costoso y siempre es de utilidad para establecer el diagnóstico. Además, la toracoscopia asistida por video (ver el texto) puede emplearse para realizar la biopsia y, en ocasiones, resecar lesiones sospechosas.

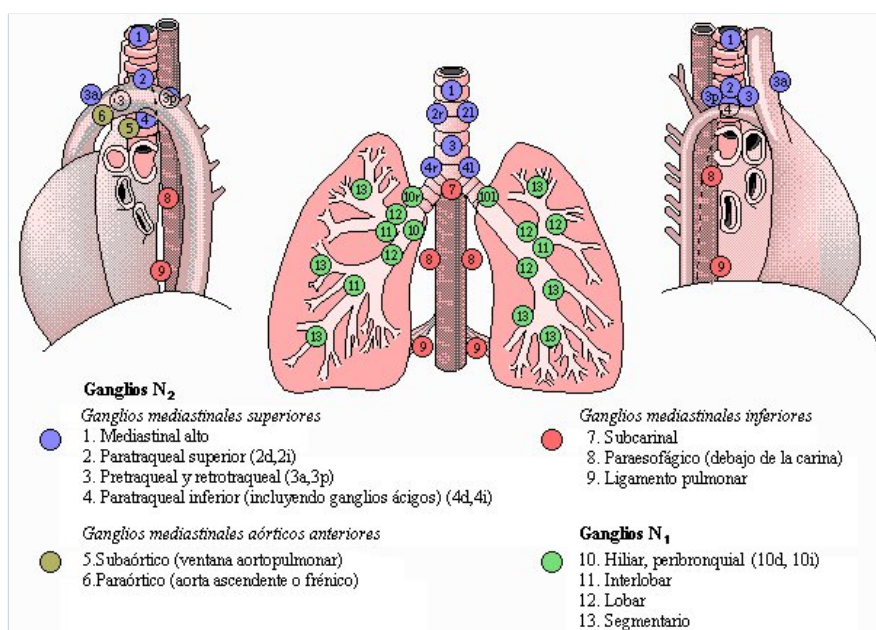


Figura 3 Cadenas ganglionares en el tórax. Se muestran los sitios ganglionares (estaciones nodales) que pueden afectarse en el cáncer de pulmón. La estadificación clínica del cáncer del mediastino se realiza por TC, y la estadificación quirúrgica se realiza por mediastinoscopia, mediastinostomía, toracoscopia o, en raras ocasiones, toracotomía. Se consideran anormales los ganglios linfáticos mayores de 1 cm en la TC, pero la invasión maligna debe confirmarse por biopsia. Las estaciones 2d (der) y 2i (izq), las estaciones nodales paratraqueales inferiores se denominan como 4d y 4i. Las estaciones 8d, 8i, 9d y 9i son contiguas al mediastino, pero los ganglios positivos en estos sitios no son frecuentes. Las estaciones nodales 10, cuando se confirman como positivas por la mediastinoscopia, se clasifican como ganglios del ángulo traqueobronquial (10d y 10i) y significan afección mediastinal. En el dibujo, d es derecha, i, izquierda, a, anterior y p, posterior.

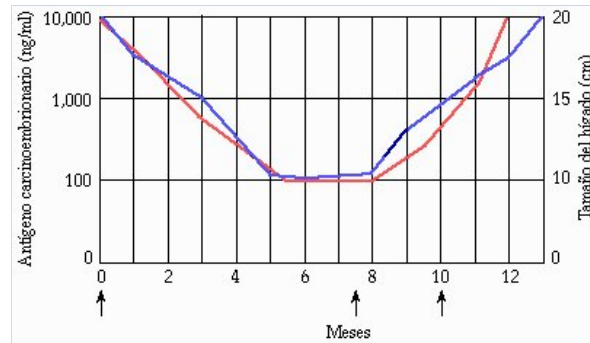


Figura 4 Niveles de ACE y extensión del cáncer pulmonar Se determinaron mensualmente las concentraciones de antígeno carcinoembrionario (ACE) en una mujer de 68 años de edad con cáncer de pulmón de células pequeñas metastásico (curva negra); las concentraciones se correlacionaron con la extensión de la enfermedad, la cual se determinó midiendo el tamaño máximo transversal del hígado (curva azul), el principal lugar de metástasis. Se inició quimioterapia el primer día, que se administró cada tres semanas. Las concentraciones de ACE descendieron conforme el tumor respondió al tratamiento. A los seis meses apareció una población de células resistentes. Se administraron otros esquemas de quimioterapia (flechas) pero no ocurrió respuesta y la paciente falleció a los 13 meses.

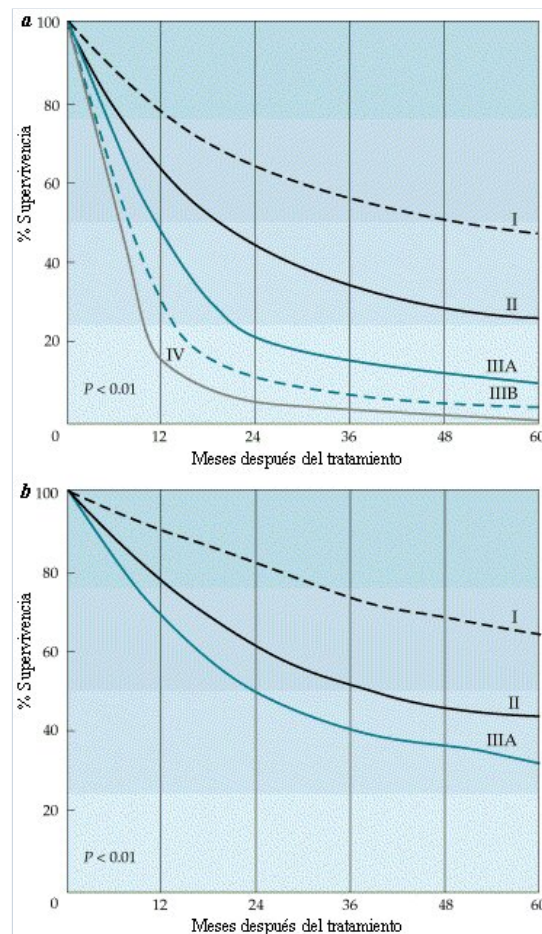


Figura 5 Supervivencia en el cáncer pulmonar Estas gráficas de supervivencia son reflejo del potencial curativo de los tratamientos actualmente disponibles para los diversos estadios del cáncer pulmonar. Las gráficas se basan en datos de 3,753 pacientes. (a) Supervivencia acumulada de acuerdo con el estadio clínico de la enfermedad. (b) Supervivencia acumulada de acuerdo con el estadio de la enfermedad determinado por el examen patológico de las piezas extirpadas.

VII CANCER DE MAMA

DRA. NANCY E. DAVIDSON

Es posible que en 1999 se hayan diagnosticado alrededor de 176,000 casos de cáncer de mama invasor, el cáncer más común que no es de piel en las mujeres americanas, causando alrededor de 44,000 fallecimientos.¹ La incidencia y mortalidad han alcanzado una meseta y han disminuido un poco tanto en los Estados Unidos² como en algunas partes de Europa occidental. Esto se ha atribuido a varios factores, como detección temprana por el uso de mamografía de escrutinio y uso apropiado de tratamiento adyuvante sistémico. Recientemente se han publicado extensas revisiones sobre el cáncer de mama y su tratamiento.³

Etiología y epidemiología

La incidencia del cáncer de mama en los Estados Unidos ha aumentado en forma constante desde la Segunda Guerra Mundial. Se han identificado múltiples factores de riesgo para esto. El cáncer de mama es una enfermedad predominante de mujeres, aunque también ocurre en hombres, con una incidencia de aproximadamente el 1 por ciento en relación al observado en mujeres. Entre los principales factores de riesgo se incluyen edad avanzada e historia familiar. La incidencia aumenta con la edad y alrededor del 75 por ciento de los cánceres de mama se diagnostican en mujeres mayores de 50 años. El diagnóstico del cáncer de mama en familiares de primer grado menores de 50 años se asocia con un riesgo tres a cuatro veces mayor. Alrededor del 5 a 8 por ciento de los casos de cáncer de mama ocurre en familias con riesgo alto. Se han identificado varios síndromes de cáncer de mama familiar con alteraciones moleculares específicas. Entre estos se incluyen el síndrome de cáncer de mama-ovario, que se atribuye a mutaciones de línea germinal en cualquiera de dos genes de susceptibilidad para el cáncer de mama, *BRCA1* y *BRCA2*. Estas mutaciones se heredan en forma autosómica dominante y pueden transmitirse tanto por línea materna como paterna. Los estudios de asociación iniciales sugieren que la mutación de línea germinal en cualquiera de estos dos genes se asocia con un riesgo de cáncer de mama durante la vida de hasta 85 por ciento. Sin embargo, estudios de población más recientes indican que se desarrolla cáncer de mama en el 50 a 60 por ciento de los portadores.⁴ Otros síndromes hereditarios de cáncer de mama son el síndrome Li-Fraumeni, que se asocia con mutaciones de línea germinal en el gen supresor de tumores *p53*,⁵ y la enfermedad de Cowden, que se asocia a mutaciones heredadas en el gen *PTEN*.⁶ Los factores de riesgo reproductivos incluyen menarca temprana, menopausia tardía, primer embarazo tardío y nuliparidad. Todos estos parecen condicionar una exposición prolongada de la mama a estrógenos. Estudios patológicos cuidadosos han demostrado que ciertos tipos de patología mamaria, como la hiperplasia atípica y el carcinoma lobular in situ, se asocian también con mayor riesgo. Además, ciertos factores ambientales y de otro tipo aumentan el riesgo de cáncer de mama. Estos factores incluyen exposición a radiación ionizante durante la adolescencia,⁷ uso prolongado de sustitución hormonal,⁸ uso continuo de anticonceptivos orales,⁹ y consumo de alcohol.¹⁰ Estudios epidemiológicos a gran escala han sido incapaces de demostrar una relación convincente entre la exposición a ciertos pesticidas¹¹ o dieta rica en grasas^{12,13} y el desarrollo de cáncer de mama.

Prevención

Existe gran interés en el desarrollo de estrategias para prevenir el cáncer de mama. Los enfoques farmacológicos son los que hasta el momento están más desarrollados. Se ha probado el uso del antiestrógeno no esteroide tamoxifén, base en el manejo del cáncer de mama, como agente quimiopreventivo. Un estudio extenso en los Estados Unidos distribuyó en forma aleatoria a 13,388 mujeres de alto riesgo para recibir tamoxifén o placebo durante 5 años.¹⁴ La inclusión a este estudio se basó en un mayor riesgo de cáncer de mama y los factores de riesgo empleados para ello fueron edad mayor de 60 años, diagnóstico de carcinoma lobular in situ o edad de 35 a 59 años con varios factores de riesgo que, cuando se combinaran, dieran como resultado un riesgo de 1.67 por ciento o mayor de desarrollar cáncer de mama en 5 años. En este último grupo de mujeres el riesgo se calculó por la modificación de un modelo de riesgo validado previamente. El uso de tamoxifén se asoció con reducción en el diagnóstico de cáncer de mama en alrededor del 50 por ciento, y el beneficio se observó en todos los grupos de edad. Otros efectos del tamoxifén se resumen en la *tabla 1*. Como regla general, el aumento en eventos adversos serios, como cáncer de endometrio o eventos tromboembólicos, se limitó a mujeres mayores de 50 años. Con base en estos datos, la *Food and Drug Administration* ha autorizado el uso del tamoxifén para disminuir la ocurrencia de cáncer de mama en las mujeres con riesgo alto, definido por los mismos datos de este estudio de prevención. En Inglaterra¹⁵ e Italia¹⁶ se realizaron otros dos estudios de prevención con tamoxifén. Ninguno mostró ventajas con el uso de tamoxifén y este dato se ha atribuido al menor tamaño y las variaciones en los criterios de selección de los dos estudios. En especial, el pequeño tamaño de la muestra y el menor riesgo basal de cáncer de mama pueden haber limitado la capacidad de estos estudios para detectar un efecto del tamoxifén. En la actualidad se realiza otro estudio multinacional, el Estudio de Intervención Internacional de Cáncer de Mama. En la *tabla 2* se destacan las características de los estudios reportados.

Tabla 1 Evolución en el Estudio de Quimioprevención con Tamoxifén NSABP P-1¹⁴

<i>Evolución</i>	<i>Placebo (N=6,576)</i>	<i>Tamoxifén (N=6,576)</i>	<i>Relación de riesgo</i>	<i>Intervalo de confianza al 95%</i>
Cáncer de mama invasor	175	89	0.51	0.39-0.66
Cáncer endometrial	15	36	2.53	1.35-4.97
Otros cánceres	97	97	1.00	0.75-1.35
Infarto del miocardio	28	31	1.11	0.65-1.92
Evento cerebrovascular	24	38	1.59	0.93-2.77
Embolia pulmonar	6	18	3.01	1.15-9.27
Trombosis venosa profunda	22	35	1.60	0.91-2.86
Fracturas	137	111	0.81	0.63-1.05
Desarrollo de cataratas	507	574	1.14	1.01-1.29

NSABP P-1¹⁴ Proyecto nacional de cirugía adyuvante para mama e intestino en EUA

Tabla 2 Estudios de quimioprevención con tamoxifén para el cáncer de mama

<i>Estudio</i>	<i>Número de participantes</i>	<i>Eventos de cáncer de mama</i>	<i>Seguimiento promedio</i>	<i>Características de los participantes</i>	<i>Resultados</i>
NSABP P-1	13,388	358	55 meses	Riesgo ³ 1.67 % a 5 años de desarrollar cáncer de mama No THS concomitante 76% con familiar en primer grado afectado 39% mayor de 50 años	Reducción global del 49 % en el diagnóstico de cáncer de mama en el grupo con tamoxifén
Italia	5,408	41	46 meses	No se requirió riesgo aumentado Se permitió THS 12 % con un familiar en primer grado afectado 38 % de menos de 50 años Se requirió histerectomía	No hubo diferencia en el diagnóstico de cáncer de mama excepto en quienes recibieron THS
Reino Unido	2,471	70	70 meses	Mayor riesgo por historia familiar THS concomitante en 26 % 96 % con familiar en primer grado afectado 62 % menores de 50 años	No hubo diferencia en la incidencia de cáncer de mama

THS- tratamiento hormonal sustitutivo

Otros moduladores selectivos de los receptores de estrógenos son motivo de investigación actual. Uno solo, el raloxifeno, está autorizado para emplearse en la prevención de osteoporosis de mujeres posmenopáusicas. Los resultados iniciales de los estudios de osteoporosis sugieren que el raloxifeno puede también disminuir el riesgo de cáncer de mama y útero.¹⁷ Sin embargo, sus efectos preventivos sobre el cáncer no se han examinado en forma directa. La capacidad del raloxifeno para prevenir el cáncer de mama se comparará con el del tamoxifén en el próximo estudio sobre prevención de cáncer de mama en los Estados Unidos, que se realizará en mujeres posmenopáusicas con mayor riesgo de cáncer de mama. Además, con base en modelos preclínicos, el fenretidina, un derivado de la vitamina A, ha sido evaluado como agente quimiopreventivo de cáncer de mama en un estudio italiano, cuyo seguimiento continúa.

Se han sugerido estrategias de prevención que incluyen alteraciones en el estilo de vida. La Iniciativa sobre Salud en la Mujer, de los EUA, está examinando el valor de la dieta baja en grasa como medio de prevenir el cáncer de mama. El ejercicio regular, en especial durante la adolescencia, puede asociarse con menor riesgo de cáncer de mama. Por inferencias de los estudios epidemiológicos mencionados antes, la abstinencia de alcohol puede disminuir un poco el riesgo de cáncer de mama.

Se ha considerado a la mastectomía profiláctica como un medio para disminuir el riesgo de cáncer de mama, en especial en las mujeres con riesgo alto por historia familiar intensa o en mujeres portadoras de los genes mutados de susceptibilidad. No se han realizado estudios prospectivos sobre la cirugía preventiva. Sin embargo, los estudios de bases de datos sugieren que la mastectomía bilateral profiláctica puede disminuir el desarrollo de cáncer de mama hasta en un 90 por ciento.¹⁸ Es importante que las mujeres que consideran este método de prevención conozcan sobre reportes de desarrollo de cáncer en remanentes de tejido mamario después de la cirugía profiláctica. Tampoco se

sabe si la cirugía profiláctica es mejor que el escrutinio intensivo aunado con el tratamiento apropiado para cualquier cáncer que se diagnostique.

Escrutinio

Las estrategias de escrutinio recomendadas para el cáncer de mama incluyen la triada de auto examen mamario (AEM), examen clínico de la mama por un profesional de la salud y mamografía de escrutinio. Aunque se ha manejado como un componente importante de la detección temprana, el AEM tiene un valor incierto. Un estudio aleatorio extenso que comparó el AEM convencional con la observación en más de 260,000 mujeres trabajadoras textiles de China, no mostró ventajas clínicas con el AEM.¹⁹ A pesar de ello, la Sociedad Americana contra el Cáncer recomienda el AEM mensual para todas las mujeres mayores de 20 años.

Por el contrario, el escrutinio regular por mamografía²⁰ y examen clínico mamario parece disminuir la mortalidad por cáncer de mama en 25 a 30 por ciento en las mujeres mayores de 50 años. Persiste controversia considerable respecto al valor de la mamografía de escrutinio del examen clínico de mama en las mujeres de 40 a 50 años de edad. En la actualidad la Sociedad Americana contra el Cáncer y el Instituto Nacional contra el Cáncer de los EUA recomiendan el escrutinio anual con mamografía en las mujeres mayores de 40 años que tienen un riesgo estándar de cáncer de mama. Una segunda área de controversia es la edad a la que puede cesar la mamografía de escrutinio. Ningún estudio aleatorio ha evaluado el papel de la mamografía como escrutinio en mujeres mayores de 70 años. Sin embargo, podría ser razonable continuar realizando mamografías en las mujeres ancianas con esperanza de vida mayor de 5 años, es probable que las pacientes cuya supervivencia es limitada por otros padecimientos médicos no se benefician con esta medida. No se han realizado estudios sobre las estrategias de escrutinio dirigidas en forma explícita a las mujeres con riesgo alto, en especial las que tienen mutaciones *BRCA1* y *BRCA2*. En ausencia de datos relevantes, un enfoque lógico consiste en comenzar el escrutinio con mamografía a los 25 años de edad o 5 años antes de la edad en que se realizó el diagnóstico más temprano de cáncer de mama en la familia inmediata o ampliada.

Se han investigado mucho sobre el valor del ultrasonido, la imagen por resonancia magnética y la imagen con tecnecio-99m sestamibi para el escrutinio. En la actualidad estas modalidades se usan solo como estudios diagnósticos auxiliares y no tienen utilidad para el escrutinio en personas asintomáticas. El estudio de estos métodos como herramientas de escrutinio deriva en parte del conocimiento de que el 10 a 15 por ciento de los cánceres de mama no se detectan por mamografía.

Estadificación y pronóstico

La clasificación TNM del estadio clínico se basa en la evaluación clínica del tamaño del tumor, el estado nodal y la evidencia de enfermedad metastásica.²¹ Sin embargo, es preferible la estadificación patológica porque proporciona un cálculo más exacto de la afección y el pronóstico [ver *tabla 3*]. La mayoría de las pacientes tienen cáncer de mama en estadio I o II. En ellas tiene poco valor realizar una evaluación de laboratorio extensa. Los estudios en la paciente asintomática con cáncer de mama en estadio aparente I o II pueden limitarse a una biometría hemática, química sanguínea y tele de tórax. No se justifica realizar estudios radiológicos o de laboratorio más sofisticados por su bajo índice de positividad. Sin embargo, las pacientes con síntomas sugestivos de enfermedad metastásica o las mujeres con evidencia clínica de cáncer de mama en estadio III o IV deben someterse a una evaluación más intensiva de los sitios comunes de metástasis, como evaluación del hueso o hígado por medio de gamagrama y tomografía computada, respectivamente. En la *figura 1* se presentan los lineamientos actuales de estadificación.

Figura 1
Sistema TNM para el cáncer de mama

Tabla 3 Factores pronósticos del cáncer de mama	
Establecidos	Afección a ganglios linfáticos Mayor tamaño del tumor Grado histológico alto Ausencia de expresión de receptores de estrógenos y progesterona
En investigación	Expresión aumentada de oncogenes <i>c-erb-B2</i> , <i>p53</i> Índice de proliferación aumentado (fracción en fase S o Ki67)

La estadificación es el componente más importante para establecer el pronóstico. De hecho, el estado de los ganglios linfáticos axilares y el tamaño del tumor son los dos determinantes más importantes de la evolución para los pacientes con cáncer de mama temprano. Otros factores establecidos que ayudan a definir el pronóstico son el contenido de receptores de estrógenos y progesterona en la masa tumoral primaria y el grado histológico. Los factores biológicos cuya utilidad aún está en evaluación incluyen la expresión de los oncogenes *c-erb-B2* (HER-2/*neu*) y *p53*, y varias medidas de proliferación celular como la fracción de fase S o Ki67.²² Los factores asociados con mal pronóstico son la afección de los ganglios linfáticos, el mayor tamaño tumoral, el grado histológico avanzado y la ausencia de expresión de receptores de estrógeno y progesterona. Además, la expresión exagerada de los oncogenes, así como las medidas de mayor proliferación celular, pueden asociarse con evolución clínica adversa.

Una nueva área de investigación es la de los factores predictivos, identificación de características biológicas que correlacionan con la sensibilidad o resistencia de un tumor a un tratamiento en particular. El único factor predictivo establecido para el cáncer de mama es la expresión de receptores de estrógeno y progesterona. La mayoría de los tumores que expresan estos receptores son sensibles al inicio a las terapias endócrinas, mientras que menos del 10 por ciento de los tumores negativos a receptores demuestran una respuesta. Algunos investigadores están examinando la posibilidad de que la expresión exagerada de la proteína HER-2 indique la necesidad de quimioterapia basada en doxorrubicina o quimioterapia en dosis altas.²³ En forma semejante, otros estudios evalúan la posibilidad de que la expresión exagerada de HER-2 se asocie con resistencia a terapias hormonales, como al tratamiento con tamoxifén.

Cáncer de mama temprano (estadios I y II)

DIAGNOSTICO

Muchos casos de cáncer de mama temprano, clínicamente oculto, se diagnostican con base en los cambios de arquitectura o las microcalcificaciones que se observan en la mamografía. Las mujeres con cáncer de mama clínicamente evidente suelen presentarse con molestias específicas, como una masa palpable, cambio en el contorno de la mama o cambios en la piel o el pezón. Tanto en el cáncer clínico como subclínico es obligatoria la evaluación patológica para establecer el diagnóstico. En el pasado se empleaba de rutina la biopsia incisional o excisional con este fin. En la actualidad las modalidades estándar pueden ser la aspiración con aguja fina o con trócar. Estos procedimientos pueden realizarse en el consultorio en las pacientes con lesiones palpables sospechosas. En las pacientes con lesiones no palpables la biopsia se realiza guiada por mamografía, ultrasonido o IRM. Estas técnicas permiten un diagnóstico exacto, que puede ser seguido de un plan terapéutico definitivo, con lo que se requiere solo un procedimiento quirúrgico. En forma alternativa, las mujeres cuyo diagnóstico es sin duda benigno pueden evitar una biopsia abierta. Sin embargo, es obligatorio realizar una evaluación más profunda en las lesiones sospechosas que tienen diagnóstico dudoso después de la aspiración con aguja o trócar. Además, se requiere de la mamografía bilateral para identificar cualquier lesión no sospechada en la mama contralateral que también pudiera requerir evaluación.²⁴

TRATAMIENTO LOCAL DEL CANCER DE MAMA EN ESTADIO TEMPRANO

Carcinoma in situ

Debido al mayor uso de la mamografía de escrutinio y a la mayor atención hacia el cáncer de mama, los carcinomas in situ ocupan en la actualidad el 20 por ciento de todos los casos de cáncer de mama recién diagnosticados. La mayoría de estos carcinomas son carcinomas ductales in situ (CDIS). Estas lesiones se asocian con un riesgo de alrededor del 30 por ciento de cáncer de mama invasivo subsecuente en la mama ipsilateral. El riesgo de cáncer de mama metastásico con el CDIS es pequeño, por lo que no se realiza de rutina disección de los ganglios linfáticos axilares. Por lo tanto, las decisiones de manejo se centran principalmente en la mama afectada. La mastectomía total, que es el tratamiento tradicional, tiene alta probabilidad de curación. Los estudios sugieren que la conservación de la mama es apropiada en muchas

mujeres con CDIS. Las contraindicaciones son mal resultado cosmético o enfermedad multifocal. Se han diseñado varios modelos usando factores patológicos para predecir la evolución y guiar las decisiones sobre el tratamiento local, los factores clave son el tamaño y grado de la lesión y el estado de los bordes quirúrgicos.²⁵ Si el objetivo es la conservación de la mama, será importante realizar una excisión adecuada para obtener bordes libres de tumor. El examen mamográfico cuidadoso y la mamografía posextirpación son cruciales para evaluar si la lesión se ha extirpado en su totalidad. Un estudio aleatorio extenso ha demostrado que la adición de radioterapia, comparado con la lumpectomía sola, disminuye la posibilidad de recurrencia de cáncer invasivo o in situ.²⁶ Sin embargo, algunas mujeres con lesiones favorables que aceptan someterse a vigilancia estrecha son candidatas para la extirpación local aislada. Un estudio demostró un pequeño beneficio con el uso de un esquema de 5 años con tamoxifén en mujeres con CDIS sometidas a extirpación del tumor y radioterapia.²⁷ Tanto la recurrencia ipsilateral como el desarrollo de cáncer contralateral se redujeron en alrededor del 50 por ciento.

Existen controversias respecto a si el carcinoma lobular in situ (CLIS) es realmente una lesión maligna. El diagnóstico suele ser un hallazgo incidental en la biopsia y parece asociarse con un riesgo del 30 por ciento de desarrollar cáncer invasivo en cualquiera de las mamas. Las mujeres con CLIS suelen considerarse candidatas para vigilancia cuidadosa con examen regular y mamografía. Puede considerarse la mastectomía total bilateral para las mujeres con otros factores de riesgo o con gran preocupación. El Estudio de Prevención de Cáncer de Mama con Tamoxifén en los Estados Unidos sugirió que el tratamiento por 5 años con tamoxifén disminuye el riesgo de cáncer invasivo a la mitad en las mujeres con CLIS, por lo que puede también considerarse este tipo de quimioprevención en estas pacientes.¹⁴

Cáncer de mama invasivo

Aunque la mastectomía radical (eliminación de la mama afectada, el contenido axilar y la musculatura de la pared torácica subyacente) fue la base del tratamiento del cáncer de mama por muchas décadas, rara vez se realiza en la actualidad. Múltiples estudios aleatorios han demostrado de modo uniforme e inequívoco que el tratamiento conservador de la mama (TCM), que incluye lumpectomía y radioterapia, y la mastectomía radical modificada, que consiste en la eliminación de la mama y los ganglios axilares, proporcionan tasas de supervivencia idéntica para las mujeres con cáncer en estadio I o II.²⁸ La preferencia de la paciente (más que la del médico) debe guiar la decisión respecto a estas dos opciones. Las contraindicaciones médicas para el TCM son enfermedad multifocal, embarazo que impida la administración oportuna de radioterapia y radioterapia previa. Aunque el número de pacientes tratadas con TCM ha aumentado en forma sustancial en los últimos 10 años, existen grandes diferencias geográficas respecto al uso de la conservación de la mama en los Estados Unidos.²⁹

Persisten ciertos aspectos controversiales sobre el tratamiento local. El primero es la necesidad de disección axilar. Debido a que la posibilidad de diseminación por micrometástasis se relaciona con el número de ganglios linfáticos afectados, la disección axilar proporciona información pronóstica sobre la magnitud de la afección ganglionar. El beneficio terapéutico de la disección axilar es mínimo y es probable que se limite a la minoría de las mujeres que tienen enfermedad con ganglios linfáticos positivos. La morbilidad asociada con la cirugía del cáncer de mama se relaciona principalmente con los efectos adversos de la disección axilar. Por desgracia, el uso de factores pronósticos derivados del tumor primario no ha demostrado ser una alternativa aceptable para evaluar el estado de los ganglios linfáticos axilares. Por lo tanto, existe gran interés actual en otras formas de evaluar el estado de los ganglios, y el mapeo de ganglios centinela es un área de gran interés.

El mapeo de ganglios centinela consiste en inyectar un marcador radioactivo, colorante azul o ambos, en un área alrededor del tumor de mama primario. La sustancia inyectada viaja con rapidez hacia el ganglio linfático axilar dominante, el llamado ganglio centinela. Este ganglio puede localizarse por medio de una pequeña incisión axilar e inspeccionarse en forma visual o con un contador manual. Si el ganglio centinela no tiene tumor, es probable que tampoco los otros ganglios lo tengan por lo que puede evitarse la cirugía axilar. Las mujeres en las que el ganglio centinela contiene tumor deben someterse a disección axilar estándar. Los estudios iniciales sugieren que la experiencia del cirujano es un factor clave para identificar el ganglio centinela. Un estudio multi-institucional que incluyó a 11 cirujanos mostró que el ganglio centinela se localizó en más del 90 por ciento de las veces, pero la tasa de éxito (i.e., la capacidad individual del cirujano para identificar el ganglio centinela) varió de 79 a 98 por ciento.³⁰ En este estudio de 405 pacientes, los valores predictivos positivos y negativos para la capacidad del ganglio centinela de caracterizar el estado de los ganglios linfáticos axilares fue mayor del 95 por ciento. Si es posible emplear esta técnica en forma generalizada con resultados semejantes, la mayoría de las mujeres con cáncer de mama en estadio temprano podrán evitar los efectos adversos potenciales de la disección axilar. Sin embargo, en la actualidad muchos cirujanos consideran este método como en fase experimental, más que como estándar de la atención.³¹

Una segunda área de debate se refiere a la radioterapia.³² La radioterapia es un componente crucial del TCM, las mujeres sometidas a lumpectomía sola tienen tasas de recurrencia de hasta 40 por ciento, mientras que la tasa de recurrencia es menor del 10 por ciento con la radioterapia apropiada. Los intentos por identificar a las mujeres cuyos tumores son tan favorables que puede evitarse la radioterapia en forma segura no han tenido éxito. Además, los esfuerzos por omitir en forma rutinaria la radioterapia de los algoritmos de tratamiento en mujeres ancianas no son adecuados porque las tasas de recaída local son inaceptablemente altas. Esta estrategia de tratamiento local mínimo es adecuado solo para las pacientes con enfermedades concomitantes significativas que limitan su esperanza de vida.

Otra controversia se refiere al valor de la radioterapia posmastectomía. Aunque alguna vez se consideró de rutina, esta práctica se abandonó en mucho porque varios estudios aleatorios y un meta análisis no mostraron beneficio en la supervivencia con esta medida. En estos trabajos, la incidencia de recurrencia local y regional se redujo en 50 a 75 por ciento, aunque la toxicidad cardíaca aumentó.³² Como resultado, la radioterapia posmastectomía se limitó a las pacientes con enfermedad local amplia, con afección en la piel, pared torácica o ganglios linfáticos. El interés en este campo ha aumentado recientemente por la publicación de dos estudios aleatorios de mastectomía con o sin radioterapia subsecuente.³³⁻³⁴ Estos estudios mostraron una ventaja en la supervivencia de mujeres premenopáusicas con cáncer de mama y ganglios positivos que recibieron radiación. A diferencia de muchos estudios antiguos, estos dos estudios incorporaron un tratamiento sistémico adyuvante y técnicas modernas de radioterapia. Muchos radioncólogos recomiendan en la actualidad la radioterapia posmastectomía para las mujeres con más de tres ganglios linfáticos afectados, y esta medida debe considerarse en mujeres jóvenes con uno a tres ganglios linfáticos positivos. Los escépticos han argumentado que la tasa de recurrencia local en las mujeres tratadas solo con mastectomía en estos dos estudios es mayor que la observada en la actualidad en los Estados Unidos, por lo que los resultados positivos por la adición de la radioterapia pueden en realidad solo reflejar el salvamento de pacientes que se sometieron a una cirugía inadecuada.

TRATAMIENTO SISTEMICO DE CANCER DE MAMA EN ESTADIO TEMPRANO

Una justificación para el uso del tratamiento sistémico en el cáncer de mama en fase temprana es el conocimiento de que muchas mujeres con cáncer de mama primario tienen micrometástasis distantes en el momento del diagnóstico. Con el tiempo se desarrolla enfermedad metastásica en la mayoría de estas mujeres a pesar del tratamiento con cirugía y radioterapia. Por lo tanto, con frecuencia se emplea tratamiento sistémico en estas pacientes para prevenir o retrasar la recurrencia de la enfermedad. Los algoritmos de tratamiento que se usan en la actualidad son resultado de más de 40 años de estudios clínicos, y se han recopilado de análisis secuenciales que evalúan la experiencia mundial con el uso de ablación ovárica, tratamiento con tamoxifén y quimioterapia. Los resultados más recientes del meta análisis para cada modalidad de tratamiento se resumen a continuación.³⁵⁻³⁷

Ablación ovárica

La ablación ovárica por cirugía o radioterapia es la forma más antigua de tratamiento sistémico para el cáncer de mama avanzada. También fue la primera forma de tratamiento sistémico adyuvante estudiada en forma sistemática. El meta análisis de 1995 para ablación ovárica evaluó 2,102 mujeres menores de 50 años que participaron en 12 estudios aleatorios comenzados antes de 1990.³⁵ La edad se usó como indicador de estado premenopáusico. Algunos, pero no todos, los estudios de ablación ovárica incluyeron quimioterapia. En estos estudios el estado de receptor de estrógenos no fue un criterio general de inclusión. En general, estos estudios mostraron reducción del 25 por ciento en los momios de recurrencia y reducción del 24 por ciento en los momios anuales de muerte para las mujeres sometidas a ablación ovárica en ausencia de quimioterapia. El beneficio fue más modesto para las mujeres tratadas tanto con ablación como con quimioterapia, 8 a 10 por ciento de reducción. Esto no es sorprendente porque la quimioterapia adyuvante puede causar el inicio de la menopausia y es probable que los beneficios de la ablación ovárica se limiten a las mujeres que no son menopáusicas. Los beneficios se observaron en mujeres tanto con ganglios positivos como negativos, pero el beneficio absoluto fue mayor en las mujeres con ganglios positivos que tenían riesgo basal mayor de recurrencia. Por ejemplo, la tasa de recurrencia libre de supervivencia a 15 años fue de 37 por ciento para las mujeres con ganglios positivos que fueron sometidas a ablación ovárica sin quimioterapia adyuvante, comparado con 24 por ciento de mujeres con ganglios positivos que no recibieron ablación ni quimioterapia. Para las mujeres con ganglios negativos las tasas de supervivencia a 15 años para estos dos grupos fueron de 75 y 66 por ciento respectivamente. Por lo tanto, la mejoría absoluta en la supervivencia fue de 13 por ciento para las mujeres con ganglios positivos y de 9 por ciento para las que tenían ganglios negativos. El meta análisis incluyó también 1,354 mujeres de 50 o más años de edad que participaron en estos estudios. No es sorprendente que no existiera efecto significativo de la ablación ovárica en estas mujeres, ya que probablemente muchas eran posmenopáusicas.

El interés en este enfoque general ha revivido con el advenimiento de los agonistas de hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH). Estos agentes producen una castración médica temporal por sus efectos sobre el eje hipotálamo-hipófisis, y su uso provoca una reducción en la producción de esteroides ováricos. Estudios aleatorios en pacientes con cáncer de mama metastásico sugieren que estos medicamentos, que incluyen al goserelin y al leuprolide, son tan eficaces como la ooforectomía.³⁸ En la actualidad varios estudios comparan la eficacia del tratamiento con LHRH con la de la quimioterapia sola, así como la eficacia de una combinación de LHRH y quimioterapia con LHRH o quimioterapia solas. En estos estudios los esquemas se administraron por 2 a 5 años. Las investigaciones están dirigidas principalmente a mujeres cuyos tumores expresan receptores hormonales y que por lo tanto tienen mayor probabilidad de beneficiarse del manejo endócrino. Los resultados estarán disponibles en los próximos años.

Tamoxifén

El agonista-antagonista mixto tamoxifén se ha vuelto el antineoplásico más prescrito. Recientemente se ha revisado en la literatura su aplicación clínica.³⁹ Después de los estudios iniciales que demostraron su eficacia en cáncer de mama avanzado, varios trabajos han investigado su utilidad

en mujeres con cáncer de mama en estadio temprano. La información de la mayoría de los estudios aleatorios se reúne en un análisis de tamoxifén de 1995, que incluyó a 37,000 mujeres que participaron en 55 investigaciones.³⁶ Alrededor de 8,000 de estas mujeres tuvieron expresión baja o nula de receptores de estrógenos en sus tumores. El tamoxifén tuvo un efecto mínimo sobre la evolución. Estos datos apoyan los datos preclínicos y clínicos que sugieren que el principal modo de acción del tamoxifén es a través de su interacción con el receptor de estrógenos. Por lo tanto, el análisis principal se limitó a 18,000 mujeres con tumores positivos a receptores y 12,000 mujeres en las que se desconocía el estado de receptor, 8,000 de las cuales parecían tener tumores positivos a receptores de esteroides.³⁶ En estos pacientes el beneficio del tamoxifén aumentó con la duración del tratamiento, las reducciones proporcionales en la recurrencia y mortalidad a 10 años fueron de 47 y 26 por ciento, respectivamente, con esquemas de tratamiento con tamoxifén por 5 años. El beneficio pareció ampliarse más allá del periodo de 5 años de administración del medicamento. De nuevo, las reducciones proporcionales fueron semejantes para las mujeres con ganglios positivos o negativos, pero las mejorías absolutas fueron mayores en las mujeres con ganglios positivos. Para este grupo de pacientes las tasas de supervivencia a 10 años fueron de 61 por ciento con tamoxifén y 50 por ciento con placebo, para las mujeres sin ganglios afectados estas tasas fueron de 79 y 73 por ciento, respectivamente. Es importante mencionar que existió beneficio independientemente de la edad, estado de menopausia, dosis de tamoxifén y uso de quimioterapia. Esta revisión proporcionó también información sobre la evolución del cáncer que no es de mama, demostrando un pequeño incremento en el cáncer uterino y reducción en el cáncer de mama contralateral. El tamoxifén no tuvo efecto sobre la incidencia de otras neoplasias o sobre la incidencia de muerte por otras causas.

Quimioterapia

La revisión de 1995 resume los resultados de 40,000 mujeres que participaron en 69 estudios de quimioterapia.³⁷ Estos estudios analizan tres aspectos generales: poliquimioterapia comparado con no quimioterapia, quimioterapia de larga duración comparada con esquemas breves y esquemas que contienen antraciclina comparado con la combinación clásica de ciclofosfamida, metotrexate y fluorouracilo (CMF). La quimioterapia combinada redujo la recurrencia en 35 por ciento en las mujeres menores de 50 años y en 20 por ciento en las mujeres de 50 a 69 años de edad. La mortalidad se redujo en el 27 por ciento en las mujeres más jóvenes y en 11 por ciento en las de mayor edad. Como en el caso de otras modalidades, las reducciones proporcionales fueron semejantes en las pacientes con ganglios negativos y positivos. El beneficio absoluto fue mayor para las mujeres con ganglios positivos menores e 50 años, las que tuvieron un incremento en las tasa de supervivencia a 10 años de 43 a 53 por ciento. Por el contrario, las mujeres de 50 a 69 años de edad con ganglios negativos tuvieron un incremento absoluto en la supervivencia a 10 años de solo 2 por ciento, de 67 a 69 por ciento. En este análisis, el tratamiento por 3 a 6 meses fue tan eficaz como los esquemas más prolongados. La antraciclina causó un incremento ligero en la supervivencia a 5 años comparado con el esquema CMF (72 por ciento para la antraciclina y 69 por ciento para la CMF). La evolución de la quimioterapia no se afectó por el estado de receptor de estrógenos o el uso de tamoxifén, ni la quimioterapia se asoció con incremento en las muertes por otras causas diferentes al cáncer de mama.

Otras consideraciones sobre la quimioterapia

Selección de los agentes Los estudios iniciales sobre quimioterapia adyuvante usaban melfalán como único agente. Debido a que se encontró que la quimioterapia combinada permitía mayores respuestas en la enfermedad metastásica, se inició el uso de poliquimioterapia como adyuvante. El estudio clave de Bonadonna y colaboradores⁴⁰ estableció que el CMF era un esquema adecuado para las mujeres con cáncer de mama y ganglios positivos. La ventaja de supervivencia del CMF persistió hasta después de 20 años de seguimiento. Debido a la eficacia de la doxorrubicina (Adriamicina) en la enfermedad metastásica, deben analizarse también los esquemas que contengan doxorrubicina. Los estudios que han comparado esquemas que contienen ciclofosfamida, doxorrubicina y fluorouracilo (CAF), o esquemas semejantes, contra esquemas de CMF, han demostrado solo un pequeño beneficio por el uso de doxorrubicina. Un estudio extenso comparó el CAF con el CMF en el tratamiento del cáncer de mama con ganglios negativos y mostró tasas de supervivencia libres de recurrencia a 5 años de 85 y 82 por ciento respectivamente, encontrando una ventaja modesta con el uso del CAF.⁴¹ La selección de un esquema que contenga doxorrubicina dependerá de las preferencias de la paciente y del médico, considerando la relación toxicidad-beneficio.

Los estudios actuales evalúan el papel de los taxanes paclitaxel (Taxol) y docetaxel (Taxotere) como tratamiento adyuvante. Un estudio comparó el valor de cuatro ciclos de una combinación de doxorrubicina y ciclofosfamida (AC) con cuatro ciclos de AC seguidos de cuatro ciclos de paclitaxel para el cáncer de mama con ganglios positivos y demostró mejoría temprana y pequeña en la supervivencia libre de recurrencia al agregar el paclitaxel.⁴² En la actualidad se realizan otros estudios sobre taxanes, sea en secuencia o en combinación. En la *tabla 4* se describen algunos esquemas estándar de quimioterapia adyuvante.

Tabla 4 Algunos esquemas de quimioterapia adyuvante de usos común

Acrónimo	Fármacos	Dosis	Esquema
CMF	Ciclofosfamida Metotrexate 5-Fluorouracilo	100 mg/m ² v.o./día/14 días 40 mg/m ² I.V. días 1 y 8 600 mg/m ² I.V. días 1 y 8	Tratamiento repetido cada 28 días durante 6 ciclos
CAF	Ciclofosfamida Doxorrubicina Fluouracilo	100 mg/m ² /día V.O. por 14 días 30 mg/m ² I.V. los días 1 y 8 500 mg / m ² I.V. los días 1 y 8	Repetir tratamiento cada 28 días por 6 ciclos
FAC	Fluouracilo Doxorrubicina Ciclofosfamida	500 mg/m ² I. V. los días 1 y 8 50 mg/m ² I.V. el día 1 500 mg/m ² I.V. el día 1	Repetir el tratamiento cada 21 días por 6 ciclos
AC	Doxorrubicina (Adriamicina) Ciclofosfamida	60 mg/m ² I.V. el día 1 600 mg/m ² I.V. el día 1	Repetir el tratamiento cada 21 días por 4 ciclos
AC - T	Doxorrubicina (Adriamicina) Ciclofosfamida <i>seguido de</i> Paclitaxel	60 mg/m ² I.V. el día 1 600 mg/m ² I.V. el día 1 175 mg/m ² I.V. el día 1	Repetir el tratamiento cada 21 días por 4 ciclos Repetir cada 21 días por 4 ciclos

Duración Los primeros estudios sobre quimioterapia adyuvante analizaron esquemas que duraron hasta 2 años. Los estudios posteriores demostraron que el tratamiento que duraba 2 años no era mejor que el que duraba 1 año, y después se demostró que el tratamiento por 6 meses era equivalente a 1 año de tratamiento. La toxicidad fue mayor con los esquemas prolongados y el cumplimiento disminuyó a mayor duración del tratamiento. Otros estudios compararon un solo ciclo de quimioterapia en el periodo posoperatorio con periodos más prolongados y demostraron en forma invariable mejor evolución con el tratamiento prolongado. Debido a estos estudios, en la actualidad la quimioterapia adyuvante se administra por 3 a 6 meses, dependiendo del esquema elegido.³⁷

Como ya se mencionó, los estudios secuenciales han demostrado que el tratamiento con tamoxifén durante 5 años da mejores resultados que los esquemas de menor duración. Sin embargo, los estudios de esquemas que han durado más de 5 años no han demostrado ventajas con los esquemas más prolongados.⁴³ En la actualidad el esquema con tamoxifén por 5 años se considera como estándar.

Dosis Los datos preclínicos apoyan la hipótesis de que la dosis de quimioterapia es un determinante importante de destrucción celular. Como consecuencia, se ha estudiado en forma extensa el valor de aumentar la dosis en forma progresiva. Varios estudios han proporcionado evidencias convincentes de que disminuir la dosis por debajo del nivel estándar se asocia con peor evolución. En un estudio pivote que analizó este aspecto, 1,550 mujeres con cáncer de mama y ganglios positivos fueron distribuidas en forma aleatoria para recibir dosis bajas, medias o altas de CAF.⁴⁴ La dosis baja de CAF se asoció en forma clara con tasas de recurrencia altas y poca supervivencia después de los 9 años promedio de seguimiento. La dosis alta en este estudio fue equivalente a la dosis estándar que se usa en el tratamiento adyuvante en la actualidad. Los estudios preliminares sugieren que los esquemas de dosis altas son superiores solo en las pacientes cuyos tumores tienen factores biológicos de mal pronóstico. Por el contrario, el incremento de la dosis, que ha sido posible por el uso de factores estimuladores de colonias, no es benéfico. Tres estudios aleatorios grandes no pudieron demostrar que el incremento de cuatro veces en la dosis de ciclofosfamida tuviera ningún valor,^{45,46} lo mismo que el incremento del 50 por ciento en la dosis de doxorrubicina.⁴² Por lo tanto, la administración rutinaria de quimioterapia en dosis altas no está justificada porque puede aumentar la toxicidad sin influir en la evolución.

En la actualidad se investiga en forma muy activa la eficacia de la quimioterapia en dosis muy altas combinada con trasplante autólogo de la médula ósea o apoyo con células progenitoras de sangre periférica. Los datos preclínicos sugieren una curva de dosis-respuesta escalonada para los agentes alquilantes sobre las células del cáncer de mama. Un efecto adverso obligado es la aplasia de la médula ósea, que puede revertirse

administrando células hematopoyéticas autólogas de células tronco después de terminar la administración de la quimioterapia. Se han realizado estudios piloto con este método en mujeres con riesgo alto por múltiples ganglios positivos y se han observado buenos resultados en los estudios de fase II,^{47,48} aunque no se sabe si este beneficio aparente se relaciona con los criterios de selección del paciente, los efectos del tratamiento o ambos. Se han realizado también estudios aleatorios grandes y aún se esperan los resultados definitivos. Mientras tanto, el trasplante autólogo de células tronco, aunque promisorio, no ha demostrado ser superior al tratamiento estándar.

Momento La quimioterapia adyuvante convencional suele comenzarse unos meses después de la cirugía. No se aconseja retrasarla en forma innecesaria. También se ha evaluado en varios estudios aleatorios el uso de quimioterapia primaria (i.e., quimioterapia administrada antes de la cirugía o la radioterapia). Los resultados de estos estudios muestran que la quimioterapia primaria puede aumentar la tasa de conservación de la mama por su capacidad para reducir el tamaño del tumor, un efecto que se encontró en más del 80 por ciento de las mujeres estudiadas. Sin embargo, no ocurrió un beneficio objetivo en la evolución clínica. En el estudio más extenso, 1,500 mujeres con cáncer de mama palpable fueron distribuidas para recibir cuatro ciclos de quimioterapia AC antes o después de la cirugía.⁴⁹ Después de 5 años, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global fueron idénticas. Por lo tanto, la quimioterapia primaria es una alternativa segura y comparable con la quimioterapia adyuvante tradicional, en especial para las mujeres que desean conservar la mama y no que no se consideran candidatas apropiadas para cirugía conservadora de la mama en el momento del diagnóstico.

Debido a la prevalencia de TCM, otro aspecto importante es la relación entre la quimioterapia y la radioterapia. Un estudio aleatorio comparó la evolución de mujeres tratadas con quimioterapia AC seguida de radioterapia a la mama con la evolución de pacientes que recibieron primero radioterapia y después quimioterapia AC idéntica. Este estudio demostró una tendencia hacia mejor evolución en las pacientes que recibieron primero la quimioterapia.⁵⁰ Otras estrategias incluyen quimioterapia y radioterapia concomitantes y el tratamiento llamado sandwich, en el que se administran varios ciclos de quimioterapia seguidos de radioterapia y después del resto de los ciclos de quimioterapia. La quimio y radioterapia simultáneas requieren omitir ciertos fármacos, como la doxorrubicina y el metotrexate, durante el periodo de la radioterapia para evitar toxicidad. Los datos disponibles en la actualidad no son suficientes para juzgar en forma definitiva los efectos del tratamiento simultáneo o en sandwich sobre la evolución a largo plazo.

Tratamiento quimioendócrino

Quimioterapia y tamoxifén En vista de los beneficios de la quimioterapia adyuvante y endócrina cuando se administran solas, una pregunta lógica es el papel del tratamiento combinado. Varios estudios piloto han examinado el valor de la quimioterapia combinada con tamoxifén en el cáncer de mama con ganglios negativos y positivos. Uno de ellos analizó el valor del tamoxifén solo o combinado con CMF o metotrexate y fluorouracilo (MF) para las mujeres con cáncer de mama positivo a receptores esteroides y ganglios negativos.⁵¹ Aunque se observaron tasas menores de recurrencia y mejores tasas de supervivencia en todas las mujeres que recibieron tratamiento combinado, la magnitud del beneficio del tratamiento combinado fue mayor en las mujeres jóvenes o que tenían tumores grandes.

También se ha estudiado la eficacia de la quimioterapia en combinación con tamoxifén para las mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama positivo para receptores esteroides y ganglios positivos.⁵²⁻⁵⁴ Varios estudios recientes sugieren que la adición de tamoxifén a la quimioterapia disminuye las tasas de recurrencia en 5 a 7 por ciento a 5 años, haciendo que la combinación de quimioterapia y tamoxifén sea una opción razonable para estas mujeres. En forma semejante, la adición de tamoxifén a la quimioterapia para mujeres premenopáusicas con cáncer de mama positivo a receptores esteroides y ganglios positivos causó una mejoría del 10 por ciento en la supervivencia a 5 años libre de recurrencia.⁵⁹ No fue sorprendente que la adición de tamoxifén a la quimioterapia no mejoró la evolución clínica en las mujeres con cáncer de mama negativo a receptores esteroides. De hecho, un estudio aleatorio extenso sugiere que la administración de tamoxifén después de la quimioterapia se asoció con peor evolución que el uso solo de quimioterapia en una población de mujeres con cáncer de mama negativo a receptores esteroides y sin afección ganglionar.⁴¹

Juntos, estos estudios sugieren que el tratamiento quimiohormonal es una opción lógica para muchas mujeres con cánceres de mama positivos a receptores esteroides. Sin embargo, es indispensable explicar a la paciente la magnitud de los beneficios potenciales y efectos adversos porque muchas mujeres pueden considerar que el beneficio del tratamiento combinado es muy pequeño como para justificar su toxicidad.

Aún no se ha definido si el tratamiento con quimioterapia y tamoxifén debe ser concomitante o secuencial. Podría argumentarse que la administración inmediata de ambos esquemas permitirá mejor evolución. Sin embargo, los datos preclínicos han sugerido que el tamoxifén puede abolir los efectos de algunos agentes quimioterápicos. Además, el uso concomitante de tamoxifén y quimioterapia aumenta las complicaciones tromboembólicas. El aspecto del tratamiento concomitante o secuencial se evaluó en un estudio multicéntrico que comparó la eficacia de la combinación CAF y tamoxifén con CAF seguido de tamoxifén en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama positivo a receptores esteroides y ganglios positivos.⁵⁴ No existió diferencia después de 4 años de seguimiento, pero se requieren más evaluaciones al respecto. Mientras tanto, muchos oncólogos recomiendan el tratamiento secuencial para minimizar las posibles interacciones farmacológicas negativas y la formación de trombos.

Quimioterapia y ablación ovárica La combinación de quimioterapia y ablación ovárica ha sido evaluada en estudios que usaron ooforectomía quirúrgica o administración de análogos de LHRH por 2 a 5 años. Un estudio extenso no demostró ventajas en la supervivencia después de 5 años de quimioterapia CAF seguida de 5 años de goserelin en 1,500 mujeres premenopáusicas con cáncer de mama positivo a receptores de esteroides y ganglios positivos.⁵⁰ La vigilancia continúa y el análisis general sugiere que los beneficios de la ablación ovárica pueden no ser aparentes sino hasta muchos años después. Es posible que este resultado no sea sorprendente porque uno de los efectos adversos de la quimioterapia adyuvante en mujeres jóvenes es la inducción de la menopausia. Lo más probable es que cualquier beneficio por la ablación ovárica se limite a las mujeres que persisten premenopáusicas después de la quimioterapia adyuvante. Esta hipótesis no se ha examinado en forma adecuada. Sin embargo, la combinación de quimioterapia y ablación ovárica no se emplea en forma rutinaria.

Tratamiento endócrino combinado Debido a que los diferentes agentes endócrinos tienen diferentes mecanismos de acción, el tratamiento hormonal combinado puede dar mejores resultados que el uso de medicamentos aislados. De hecho, el tratamiento endócrino combinado para el cáncer de mama metastásico puede aumentar la tasa de respuesta, aunque con más toxicidad y sin efecto sobre la evolución a largo plazo. Se ha evaluado en mujeres premenopáusicas la ablación ovárica combinada con tamoxifén y en mujeres posmenopáusicas se está valorando la combinación de tamoxifén y un inhibidor de la aromatasas. Ambos enfoques se consideran aún en etapa de investigación.

Lineamientos para la administración de tratamiento adyuvante

Varios grupos han diseñado lineamientos de tratamiento adyuvante. En la *tabla 5* se describen los de la Conferencia de Cáncer de Mama en St. Gallen en 1998, que fue una reunión de internacional de expertos en el tema.⁵⁷ También existe un algoritmo derivado de análisis basados en evidencias realizado por la Red del Centro Nacional contra el Cáncer de los EUA (NCCN).⁵⁸ Este último grupo está formado por expertos en cáncer de mama provenientes de un grupo de centros dedicados al cáncer y designados por el Instituto Nacional del Cáncer de los EUA. Es importante mencionar que estos son lineamientos, no mandatos, y que representan un marco de referencia para poder aconsejar a cada paciente sobre el pronóstico y tratamiento. Por último, es evidente que la terapia adyuvante no es perfecta. En la actualidad continúan realizándose numerosos estudios clínicos, y la participación en los mismos representa una opción excelente de tratamiento para muchas pacientes.

Tabla 5 Recomendaciones de la Conferencia St. Gallen de 1998 para el tratamiento adyuvante en el cáncer temprano de mama

<i>Tipo</i>	<i>Tratamiento</i>		
	<i>Bajo riesgo*</i>	<i>Riesgo moderado*</i>	<i>Riesgo alto**</i>
<i>Sin afección ganglionar</i> Premenopausia RE o RP positivos			
RE o RP negativos	Ninguno o tam	Tam ± quimio	Tam ± quimio
Posmenopausia RE o RP positivos	-	-	Quimio
RE o RP negativos	Ninguno o tam	-	Tam ± quimio
	-	-	Quimio
<i>Con afección ganglionar</i> Premenopausia RE o RP positivos	Quimio ± tam		
RE o RP negativos	Ablación ovárica		
Posmenopausia	Quimio		
RE o RP positivos	Tam ± quimio		
RE o RP negativos	Quimio		

* T ≤ 1 cm, RE y/o RP positivos, grado 1, edad ≥ 35 años.

+T > 1-2 cm, RE y/o RP positivos y grado 1-2.

**T > 2 cm, RE y/o RP negativos, grado 2-3 edad < 35 años

Quimio-quimioterapia, RE-receptor de estrógenos, RP- receptor de progestágenos, tam-tamoxifén

Toxicidad de la quimioterapia adyuvante

El mayor uso de la quimioterapia adyuvante y la mayor supervivencia ha originado más preocupación respecto a la toxicidad. Los efectos colaterales agudos del tratamiento son náusea y vómito, supresión de la médula ósea y pérdida de peso, todos reversibles. La inducción de menopausia es una preocupación común para las mujeres jóvenes. Esta se relaciona con el tipo de quimioterapia y la edad de la paciente. Los esquemas de CMF y semejantes tienen más riesgo de inducir menopausia permanente que el tratamiento con AC. Con cualquier esquema, la incidencia de menopausia es mayor en las mujeres de 40 y más años de edad, la mayoría de las cuales sufrirán menopausia inducida por los medicamentos.⁵⁹ Existe un sesgo contra el uso de tratamiento de sustitución hormonal en estas mujeres posmenopáusicas, aunque la justificación y evidencias que apoyan esta actitud se han puesto en duda.⁶⁰ La cardiomiopatía inducida por doxorubicina es otra consecuencia a largo plazo, se encuentra evidencia clínica de insuficiencia cardíaca congestiva en alrededor del 1 por ciento de las mujeres que reciben quimioterapia adyuvante que contiene doxorubicina en dosis estándar. Por último, el uso de los esquemas habituales de quimioterapia adyuvante se asocian con una incidencia muy pequeña de leucemia aguda y no existe evidencia de incremento en otros tumores secundarios.⁶¹

SEGUIMIENTO DE LAS SOBREVIVIENTES CON CÁNCER DE MAMA

La mayoría de las mujeres presentan cáncer de mama en estadio I o II y reciben el tratamiento local y sistémico apropiado. Un aspecto crítico es el tiempo de seguimiento que debe realizarse en estas pacientes. Dos estudios aleatorios han analizado este aspecto.^{62,63} Ambos compararon un esquema de visitas al médico y pruebas de laboratorio programadas (i.e., tele de tórax, gammagrama óseo y estudios de sangre) con un programa de visitas al médico y estudios de laboratorio sólo en función de los síntomas. Juntos, mostraron que el escrutinio de laboratorio de rutina no aumentó la supervivencia o la calidad de vida comparado con un programa de examen clínico cuidadoso y pruebas realizadas solo en caso de signos o síntomas. Alrededor del 70 por ciento de las metástasis fueron detectadas por las mismas pacientes, incluso en las que acudían a evaluación médica y de laboratorio cada 3 meses. Con base en estos y otros estudios, la Sociedad Americana de Oncología Clínica ha publicado lineamientos basados en evidencias para vigilar a las sobrevivientes asintomáticas con cáncer de mama en estadio temprano.⁶⁴ Los lineamientos se resumen en la *tabla 6*.

Tabla 6 Lineamientos de la Sociedad Americana de Oncología Clínica para la vigilancia de las sobrevivientes asintomáticas a cáncer de mama temprano ⁶⁴	
Se recomienda •	- Educación del paciente sobre signos y síntomas de recurrencia - Historia y examen físico cada 3-6 meses de los primeros 3 años, cada 6-12 meses los siguientes 2 y después cada año - Autoexamen de la mama mensual - Mamografía anual - Escrutinio adecuado para otros cánceres según la edad
No se recomienda	- Biometría hemática completa - Perfil químico automatizado - Marcadores tumorales (v.gr.,ACE, CA2729,CA15-3) - Gammagrama óseo - Radiografía de tórax - TC de tórax, abdomen, pelvis y cerebro

Cáncer de mama en estadio III

El cáncer de mama en estadio III corresponde al 10 por ciento de todos los cánceres de mama y se caracteriza por un tumor primario que mide más de 5 cm, invasión neoplásica de la piel o pared torácica, o tumor o ganglios linfáticos fijos. Los cánceres de mama inflamatorios pertenecen a esta categoría. El cáncer de mama inflamatorio se caracteriza por edema de la mama, eritema, calor y apariencia en piel de naranja (caracterizada por apariencia puntiforme debida a infiltración del tumor por los linfáticos intradérmicos), y puede o no existir una masa. Estas lesiones se asocian con alto riesgo de recurrencia de enfermedad local y metástasis a distancia. Debido a que hasta la tercera parte de las mujeres con cáncer de mama en estadio clínico III tienen metástasis en el momento del diagnóstico, muchos oncólogos realizan una evaluación de éstas al hacer el diagnóstico, incluso en pacientes asintomáticas. El diagnóstico suele establecerse por aspiración con aguja fina o trócar. El tratamiento combinado es el mejor para el cáncer de mama en esta etapa. Varios meses de quimioterapia u hormonoterapia preoperatorias causan regresión parcial del tumor en la mayoría de las pacientes, permitiendo realizar una mastectomía o cirugía conservadora de la mama. Debe evitarse la cirugía definitiva en el momento del diagnóstico por el riesgo alto de recurrencia subsecuente a la pared torácica. Después se

emplea radioterapia para aumentar el control local. Algunos estudios sugieren que es conveniente la administración posterior de más quimioterapia, hormonoterapia o ambas. El tratamiento multimodal causa una supervivencia libre de enfermedad a 5 años de alrededor del 50 por ciento. Los algoritmos de vigilancia son semejantes a los recomendados para mujeres con cáncer en estadio I o II.

Cáncer de mama metastásico o en estadio IV

Aunque pocas veces es curable, el cáncer de mama avanzado es una enfermedad muy tratable. La paliación o prevención de los síntomas es el principal objetivo de la enfermedad. La supervivencia promedio después del diagnóstico de enfermedad metastásica es de 18 a 24 meses, aunque el rango es grande. Los estudios longitudinales han demostrado algunas pacientes que sobreviven mucho tiempo, la mayoría con enfermedad indolente.⁶⁵

DIAGNOSTICO

Como se mencionó, la mayoría de las mujeres con enfermedad avanzada presentan síntomas o datos físicos anormales. Los sitios frecuentes de recaída son el hueso, los tejidos blandos locales, el pulmón y el hígado. Si se sospechan metástasis se justifica realizar estudios de imagen (v.gr., gammagrafía ósea, TC de tórax y abdomen) y hematológicos y bioquímicos de rutina para evaluar la localización y severidad de la afección. Debido a la gravedad del diagnóstico, es mejor contar con confirmación patológica. Esto permite verificar si existe recurrencia de la enfermedad y excluir otros diagnósticos, como un segundo cáncer primario, que justificaría un tratamiento diferente. El incremento en los marcadores tumorales, como el CA2729 o el antígeno carcinoembrionario (ACE) no son patognomónicos de enfermedad recurrente, aunque pueden ser adyuvantes útiles para evaluar los efectos del tratamiento.

TRATAMIENTO

A diferencia del cáncer de mama en fase inicial, el papel de la cirugía en la enfermedad metastásica es limitado. Puede ser apropiado en algunos casos, como para extirpar un nódulo pulmonar solitario o para una estabilización ortopédica para prevenir o tratar una fractura de hueso largo. La radioterapia es la base en el manejo de la enfermedad avanzada. Puede usarse en cualquier momento de la evolución para tratar la enfermedad localizada, como las metástasis cerebrales o las metástasis óseas dolorosas. Sin embargo, al final el tratamiento endócrino y la quimioterapia son el modo principal de manejo para la enfermedad diseminada. Los principios para seleccionar el tratamiento incluyen la paliación máxima de los síntomas, la prevención de complicaciones relacionadas con la enfermedad y la reducción al máximo de la toxicidad por el tratamiento. Para lograr estos objetivos se prefiere el tratamiento endócrino siempre que sea posible. En la *figura 2* se presenta un algoritmo para la selección del tratamiento sistémico en el cáncer de mama en estadio IV.

Figura 2
Tratamiento del cáncer de
mama en estadio IV

Tratamiento endócrino

Los factores que apoyan el uso de tratamiento hormonal son la expresión de receptores hormonales, el intervalo largo sin enfermedad, la ausencia de afección visceral y la ausencia de síntomas. Más de la mitad de las mujeres que satisfacen estos criterios responden a un curso inicial de tratamiento endócrino. Esta respuesta dura 9 a 12 meses en promedio y su duración predice la posibilidad de respuesta a un segundo esquema cuando el primero falla. Es menos probable que el segundo esquema sea eficaz y la duración de la respuesta es más corta; de nuevo, el periodo de respuesta indica la respuesta a un tercer esquema endócrino. De esta manera, algunas mujeres pueden recibir varios esquemas de tratamiento endócrino con buen control de la enfermedad por varios años.

En la actualidad se dispone de muchos tipos de tratamiento hormonal.⁶⁶ El tratamiento quirúrgico (con excepción de la ooforectomía) y el tratamiento de primera generación, como el tratamiento con estrógenos en dosis altas y con aminoglutetimide, han sido sustituidos por agentes con mecanismos específicos de acción, como los antiestrógenos, los inhibidores de la aromatasa, los agonistas de LHRH y los progestágenos. Debido a que todos los tratamientos endócrinos tienen eficacia antitumoral semejante, la selección suele hacerse con base en el estado de menopausia y la toxicidad, usando primero el esquema menos tóxico. Se presenta en la *figura 3* un algoritmo para la selección del tratamiento endócrino.

Figura 3
Tratamiento hormonal del cáncer de mama en estadio IV

Se requieren varios meses de tratamiento antes de que pueda juzgarse la eficacia de un esquema hormonal recién iniciado. Además, en algunas pacientes puede ocurrir una recaída tumoral relacionada a las hormonas (un síndrome consistente en empeoramiento de los síntomas y aumento en los marcadores tumorales durante las primeras semanas de tratamiento). Esta respuesta paradójica suele ser de corta duración y no debe confundirse con progresión de la enfermedad.

Quimioterapia

Eventualmente la mayoría de las mujeres desarrollan enfermedad refractaria a los hormonales y son candidatas para recibir quimioterapia. De nuevo la regla es la quimioterapia seriada. Tradicionalmente se ha usado AC, CAF o CMF como esquemas iniciales, con una tasa de respuesta de 40 a 80 por ciento, dependiendo de las características de la paciente. Un meta análisis de estudios aleatorios sugiere que los esquemas que contienen antraciclinas pueden ser un poco más eficaces, pero la toxicidad también es mayor.⁶⁷ Se administran dos a cuatro ciclos de tratamiento y se busca evidencia de estabilización o mejoría de la enfermedad. La duración del tratamiento no se ha establecido. Varios estudios compararon la estrategia del tratamiento continuo hasta el momento de la progresión de la enfermedad con la estrategia de emplear varios ciclos de tratamiento seguidos de suspensión del tratamiento, con reintroducción del mismo en el momento de progresión de la enfermedad.^{68,69} Además, estos estudios han demostrado que la supervivencia es la misma con los dos enfoques, pero la calidad de vida, juzgada por las mismas pacientes, puede ser mejor con el tratamiento continuo. Por lo tanto, las decisiones sobre continuar o suspender un tratamiento en particular dependerán de la percepción de efectos adversos y beneficios tanto del médico como de la paciente.

En la actualidad existen varias alternativas de primera línea. La combinación de taxanes y antraciclinas causa tasas de respuesta y duración de las mismas que son tan buenas como las observadas con los esquemas AC y CAF.⁷⁰ Debe tenerse precaución sobre su uso continuo porque la combinación doxorubicina-paclitaxel se ha asociado con tasas altas de insuficiencia cardíaca congestiva. Además, un estudio aleatorio ha demostrado que el uso del paclitaxel solo y el uso de CMF tienen tasas de respuesta, duración y tasas de supervivencia semejantes en pacientes con cáncer de mama en estadio IV recién diagnosticado.⁷¹ Debe mencionarse que las calificaciones de calidad de vida según las pacientes mejoraron durante el tratamiento con paclitaxel pero disminuyeron durante el esquema de CMF.

El aspecto de la quimioterapia de salvamento ha cambiado en forma dramática durante los últimos años con la disponibilidad de agentes nuevos como el paclitaxel, el docetaxel, la vinorelbina y la capecitabina. Todos estos agentes son activos en forma individual. En especial los taxanes han demostrado mejorar la evolución de las mujeres con cáncer de mama resistente a antraciclinas cuando se compara con esquemas más antiguos, como el tratamiento con mitomicina y vinblastina.⁷² Por lo tanto, el paclitaxel y el docetaxel representan alternativas de tratamiento excelentes en estos casos. Los estudios que evalúan la dosis y esquemas de administración óptimos, así como su eficacia relativa, aún están en progreso. La vinorelbina o su antimetabolito oral, la capecitabina, suele usarse como tratamiento de tercera línea. Como con el tratamiento hormonal, las tasas de respuesta y la duración disminuyen con cada cambio sucesivo en el tratamiento. Una pregunta difícil de contestar se relaciona con el momento de suspender del todo la quimioterapia. Aunque no existen reglas fijas, muchas pacientes y médicos optan por un programa de apoyo cuando dos esquemas sucesivos de quimioterapia son incapaces de despertar una respuesta en el tumor o detener su progresión. En la *tabla 7* se proporciona una lista de los nuevos agentes disponibles para el tratamiento del cáncer de mama avanzado.

Tabla 7 Nuevos agentes para el cáncer de mama metastásico disponibles en el comercio en los Estados Unidos³

<i>Medicamento</i>		<i>Categoría</i>	<i>Tasa de respuesta (%)</i>
Hormonal	Toremifine (Fareston)	Antiestrógeno	19 - 54
	Anastrozole (Arimidex)	Inhibidor de la aromatasa	12 - 39
	Letroxole (Femara)	Inhibidor de la aromatasa	12 - 39
Citotóxicos	Docetaxel (Taxotere)	Taxane	13 - 68
	Paclitaxel (Taxol)	Taxane	13 - 68
	Vinorelbine (Navelbine)	Alcaloide de la vinca	18 - 52
	Capecitabine (Xeloda)	Inhibidor de la timidilato sintetasa	20 - 36
Gemicitabine (Gemzar)		Análogo de purina	25 - 46
Anticuerpos monoclonales Trastuzumab (Herceptin)		Anti-HER-2	15

Como con el cáncer de mama en fase inicial, la utilidad de la quimioterapia en dosis altas combinada con trasplante autólogo de médula ósea o apoyo con células tronco ha sido un área de gran controversia. Se han realizado estudios de fase II de estos enfoques en mujeres con cáncer de mama metastásico recién detectado que respondieron a la quimioterapia en dosis estándar. Estos estudios demuestran tasas altas de respuesta completa y una supervivencia libre de progresión de 15 a 20 por ciento después de 3 a 5 años.⁷³ Debido a que no se sabe si estos aparentemente mejores resultados son consecuencia de los efectos del tratamiento, de la selección de pacientes o de ambos, se han diseñado estudios aleatorios. En un pequeño estudio en Sudáfrica de 90 mujeres con cáncer de mama en estadio IV recién diagnosticado se demostró que la quimioterapia en dosis altas mejoró tanto la supervivencia libre de progresión como la supervivencia global comparado con un esquema quimioterapia combinada en dosis estándar.⁷⁴ Sin embargo, un estudio amplio de Estados Unidos no demostró ninguna ventaja en la supervivencia para las mujeres que recibieron quimioterapia con CAF seguida de tratamiento alquilante en dosis altas y apoyo con células tronco comparado con quimioterapia CAF seguido de administración a largo plazo de CMF.⁷⁵ Por lo tanto, el papel de este tratamiento en la enfermedad metastásica es en la actualidad un área de activa discusión.

Tratamiento biológico

El mayor conocimiento de la biología del cáncer de mama ha causado la identificación de nuevos enfoques de tratamiento. El primero autorizado por la Food and Drug Administration es el anticuerpo monoclonal trastuzumab (Herceptin), que actúa contra la proteína transmembrana HER-2. HER-2 (también conocida como c-Erb-B2 o neu) se expresa en forma exagerada en el 20 a 30 por ciento de los cánceres de mama y esta mayor expresión puede asociarse con mal pronóstico y resistencia a ciertos tratamientos. La administración semanal del trastuzumab causó regresión parcial o completa del tumor en el 15 por ciento de las mujeres que ya habían recibido gran cantidad de tratamiento previo y cuyos tumores expresaban mayor cantidad de HER-2.⁷⁶ También se ha probado la administración concomitante de trastuzumab con ciertas citotoxinas. En un estudio reciente aleatorio, el tratamiento concomitante con trastuzumab y paclitaxel aumentó la tasa de respuesta, la duración de la misma y la supervivencia, comparado con paclitaxel solo, en mujeres con cáncer de mama metastásico recién diagnosticado.⁷⁷ El trastuzumab aumentó también los efectos antitumorales de la quimioterapia AC, pero la combinación se asoció con una incidencia del 20 por ciento de insuficiencia cardiaca congestiva. Este dato inesperado destaca la necesidad de una evaluación cuidadosa de los nuevos tratamientos biológicos al introducirlos al ámbito clínico.

Otros blancos moleculares en investigación incluyen el receptor del factor de crecimiento epidérmico, así como la familia de las metaloproteinasas de la matriz, que son enzimas que parecen tener un papel importante en la formación de metástasis. Están en estudio moléculas que podrían bloquear la angiogénesis tumoral. Por último, también están en desarrollo nuevos moduladores selectivos de los receptores de estrógenos y antiestrógenos puros.

Manejo de sostén

Debido a que la paliación de los síntomas y la prevención de las complicaciones de la enfermedad son los principales objetivos del tratamiento en el cáncer de mama en estadio IV, es crucial poner especial atención en el manejo de sostén. El hueso es el sitio de metástasis más común en el cáncer de mama y la afección ósea causa gran morbilidad. Varios estudios han demostrado que la administración regular de un bifosfonato (pamidronato o clodronato), además del tratamiento hormonal o la quimioterapia, puede disminuir el dolor y la incidencia de varios tipos de complicaciones óseas.⁷⁸ Estos datos se explican por la capacidad de estos medicamentos de inhibir la actividad de los osteoclastos, más que por un efecto antineoplásico específico. Por lo tanto, la FDA ha autorizado el uso de pamidronato como tratamiento adyuvante para mujeres con metástasis óseas líticas por cáncer de mama. Aún hay muchos aspectos que siguen sin respuesta, incluyendo el intervalo y duración óptimos del tratamiento. Algunos estudios han sugerido la posibilidad de que el clodronato pueda ayudar a prevenir o retrasar el desarrollo de metástasis en mujeres con cáncer de mama en estadio temprano.⁷⁹ La cardiotoxicidad de la doxorubicina puede disminuirse usando el agente cardioprotector dexrazoxane⁸⁰ o preparaciones liposomales. El uso juicioso de factores estimuladores de colonias o eritropoyetina puede ayudar a disminuir los síntomas por hipoplasia de médula ósea relacionada con la quimioterapia. Aún debe determinarse si estas estrategias son mejores a disminuir la dosis de quimioterapia o a transfundir eritrocitos. Debe lograrse un buen control del dolor en la mayoría de las pacientes empleando preparaciones de narcóticos de liberación prolongada oral o transdérmica. Algunos antieméticos excelentes como los inhibidores de los receptores de serotonina ondansetron, granisetron y dolasetron, disminuyen la náusea inducida por la quimioterapia. La aplicación adecuada de estas medidas es crucial para disminuir la morbilidad por la enfermedad y su tratamiento.

Bibliografía

1. Florest AP: Screening and breast cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 82:1525, 1990
2. Kelsey JL: A review of the epidemiology of human breast cancer. *Epidemiol Rev* 1:47, 1979
3. Swift M, Morrell D, Massey RB, et al: Incidence of cancer in 161 families affected by ataxia-telangiectasia. *N Engl J Med* 325:1831, 1991 [PMID 1961222]
4. Marcus JN, Watson P, Page DL, et al: Hereditary breast cancer: pathobiology, prognosis, and BRCA1 and BRCA2 gene linkage. *Cancer* 77:697, 1996 [PMID 8616762]
5. Shattuck-Eidens D, McClure M, Simard J, et al: A collaborative survey of 80 mutations in the BRCA1 breast and ovarian cancer susceptibility gene: implications for presymptomatic testing and screening. *JAMA* 273:535, 1995 [PMID 7837387]
6. Struwing JP, Abeliovich D, Peretz T, et al: The carrier frequency of the BRCA1 185delAG mutation is approximately 1 percent in Ashkenazi Jewish individuals. *Nat Genet* 11:198, 1995 [PMID 7550349]
7. FitzGerald MG, MacDonald DJ, Krainer M, et al: Germ-line BRCA1 mutations in Jewish and non-Jewish women with early-onset breast cancer. *N Engl J Med* 334:143, 1996 [PMID 8531968]
8. Jensen RA, Thompson ME, Jetton TL, et al: BRCA1 is secreted and exhibits properties of a granin. *Nat Genet* 12:303, 1996 [PMID 8589722]
9. Kerangueven F, Essioux L, Dib A, et al: Loss of heterozygosity and linkage analysis in breast carcinoma: indication for a putative third susceptibility gene on the short arm of chromosome 8. *Oncogene* 10:1023, 1995 [PMID 7898921]
10. Langston AA, Malone KE, Thompson JD, et al: BRCA1 mutations in a population-based sample of young women with breast cancer. *N Engl J Med* 334:137, 1996 [PMID 8531967]

11. Hoskins KF, Stopfer JE, Calzone KA, et al: Assessment and counseling for women with a family history of breast cancer: a guide for clinicians. *JAMA* 273:577, 1995 [PMID 7837392]
12. Collins FS: BRCA1: lots of mutations, lots of dilemmas (editorial; comment). *N Engl J Med* 334:186, 1996
13. Hubbard R, Lewontin RC: Pitfalls of genetic testing. *N Engl J Med* 334:1192, 1996 [PMID 8602190]
14. Malkin D, Li PF, Fraumeni JF, et al: Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science* 250:1233, 1990 [PMID 1978757]
15. Rose DP, Boyar AP, Wynder EL: International comparisons of mortality rates for cancer of the breast, ovary, prostate, and colon, and per capita food consumption. *Cancer* 58:2362, 1986
16. Schatzkin A, Greenwald P, Byar DP, et al: The dietary fat: breast cancer hypothesis is alive. *JAMA* 261:3284, 1989 [PMID 2654436]
17. Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, et al: Dietary fat and fiber in relation to risk of breast cancer: an 8-year follow-up. *JAMA* 268:2037, 1992 [PMID 1328696]
18. Ballard-Barbash R, Schatzkin A, Carter CL, et al: Body fat distribution and breast cancer in the Framingham Study. *J Natl Cancer Inst* 82:286, 1990 [PMID 2299677]
19. Sellers TA, Kushi LH, Potter JD, et al: Effect of family history, body-fat distribution, and reproductive factors on the risk of postmenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 326:1323, 1992
20. Schatzkin A, Jones Y, Hoover RN, et al: Alcohol consumption and breast cancer in the epidemiology follow-up study of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *N Engl J Med* 316:1169, 1987 [PMID 3574367]
21. Willett W, Stampfer MJ, Colditz GA, et al: Moderate alcohol consumption and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 316:1174, 1987 [PMID 3574368]
22. Schatzkin A, Carter CL, Green SB, et al: Is alcohol consumption related to breast cancer? Results from the Framingham Heart Study. *J Natl Cancer Inst* 81:31, 1989 [PMID 2908919]
23. Longnecker MP, Newcomb PA, Mittendorf R, et al: Risk of breast cancer in relation to lifetime alcohol consumption. *J Natl Cancer Inst* 87:923, 1995 [PMID 7666482]
24. Hildreth NG, Shore RE, Dvoretzky PM: The risk of breast cancer after irradiation of the thymus in infancy. *N Engl J Med* 321:1281, 1989 [PMID 2797100]
25. Miller AB, Howe GR, Sherman GJ, et al: Mortality from breast cancer after irradiation during fluoroscopic examinations in patients being treated for tuberculosis. *N Engl J Med* 321:1285, 1989 [PMID 2797101]
26. Dupont WD, Page DL: Menopausal estrogen replacement therapy and breast cancer. *Arch Intern Med* 151:67, 1991 [PMID 1824675]
27. Henderson BE, Paganini-Hill A, Ross RK: Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med* 151:75, 1991 [PMID 1985611]
28. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al: Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: ten-year follow-up from the Nurses' Health Study. *N Engl J Med* 325:756, 1991
29. Berkel H, Birdsall DC, Jenkins H: Breast augmentation: a risk factor for breast cancer? *N Engl J Med* 326:1649, 1992
30. Byers T, Graham S, Rzepka T, et al: Lactation and breast cancer: evidence for a negative association in premenopausal women. *Am J Epidemiol* 121:664, 1985 [PMID 4014158]
31. Rutqvist LE, Cedermark B, Glas U, et al: Contralateral primary tumors in breast cancer patients in a randomized trial of adjuvant tamoxifen therapy. *J Natl Cancer Inst* 83:1299, 1991

32. Love RR: Antiestrogen chemoprevention of breast cancer: critical issues and research. *Prev Med* 20:64, 1991
33. Love RR, Wiebe DA, Newcomb PA, et al: Effects of tamoxifen on cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 115:860, 1991 [PMID 1952472]
34. Love RR, Newcomb PA, Wiebe DA, et al: Effects of tamoxifen therapy on lipid and lipoprotein levels in postmenopausal patients with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 82:1327, 1990
35. Baker LH: Breast Cancer Detection Demonstration Project: five-year summary report. *CA Cancer J Clin* 32:194, 1982
36. Senie RT, Lesser M, Kinne DW, et al: Method of tumor detection influences disease-free survival of women with breast carcinoma. *Cancer* 73:1666, 1994 [PMID 8156494]
37. Tabar L, Fagerberg G, Chen HH, et al: Efficacy of breast cancer screening by age: new results from the Swedish Two-County Trial. *Cancer* 75:2507, 1995 [PMID 7736395]
38. Chu KC, Smart CR, Torone RE: Analysis of breast cancer mortality and stage distribution by age for the Health Insurance Plan clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 80:1125, 1988
39. Morrison AS, Brisson J, Khalid N: Breast cancer incidence and mortality in the breast cancer detection demonstration project. *J Natl Cancer Inst* 80:1540, 1988 [PMID 3193469]
40. Sickles EA, Kopans DB: Mammographic screening for women aged 40 to 49 years: the primary care practitioner's dilemma. *Ann Intern Med* 122:534, 1995 [PMID 7872590]
41. Hill D, White V, Jolley D, et al: Self examination of the breast: is it beneficial? Meta-analysis of studies investigating breast self examination and extent of disease in patients with breast cancer. *Br Med J* 297:271, 1988
42. Liberman L, Dershaw DD, Rosen PP, et al: Stereotaxic core biopsy of breast carcinoma: accuracy at predicting invasion. *Radiology* 194:379, 1995 [PMID 7824713]
43. Palombini L, Fulciniti F, Vetrani A, et al: Fine-needle aspiration biopsies of breast masses: a critical analysis of 1956 cases in 8 years (1976-1984). *Cancer* 61:2273, 1988
44. Vetrani A, Fulciniti F, Di Benedetto G, et al: Fine-needle aspiration biopsies of breast masses: an additional experience with 1153 cases (1985 to 1988) and a meta-analysis. *Cancer* 69:736, 1992 [PMID 1530911]
45. Schlimok G, Funke I, Holzmann B, et al: Micrometastatic cancer cells in bone marrow: in vitro detection with anti-cytokeratin and in vivo labeling with anti-17-1A monoclonal antibodies. *Proc Natl Acad Sci USA* 84:8672, 1987 [PMID 2446326]
46. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al: Studies of the HER-2/*neu* proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 244:707, 1989 [PMID 2470152]
47. Sigurdsson H, Baldetorp B, Borg A, et al: Indicators of prognosis in node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 322:1045, 1990 [PMID 2320064]
48. Carter CL, Allen C, Henson DE: Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 63:181, 1989 [PMID 2910416]
49. Valagussa P, Bonadonna G, Veronesi U: Patterns of relapse and survival following radical mastectomy: analysis of 716 consecutive patients. *Cancer* 41:1170, 1978 [PMID 638961]
50. Veronesi U, Cascinelli N, Greco M, et al: Prognosis of breast cancer patients after mastectomy and dissection of internal mammary nodes. *Ann Surg* 202:702, 1985 [PMID 3000303]
51. Fisher B, Wolmark N, Redmond C, et al: Findings from NSABP Protocol No. B-04: comparison of radical mastectomy with alternative treatments: II. The clinical and biologic significance of medical-central breast cancers. *Cancer* 48:1863, 1981

52. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, et al: Relative worth of estrogen or progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients: findings from National Surgical Adjuvant J Clin Oncol 6:1076, 1988
53. McGuire WL, Tandon AK, Allred DC, et al: How to use prognostic factors in axillary node-negative breast cancer patients. J Natl Cancer Inst 82:1006, 1990 [PMID 2189998]
54. Le Doussal V, Tubiana-Hulin M, Friedman S, et al: Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarff-Bloom-Richardson (SBR): an improved score modification based on a multivariate analysis of 1262 invasive ductal breast carcinomas. Cancer 64:1914, 1989 [PMID 2551477]
55. Witzig TE, Ingle JN, Cha SS, et al: DNA ploidy and the percentage of cells in S-phase as prognostic factors for women with lymph node negative breast cancer. Cancer 74:1752, 1994 [PMID 8082078]
56. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al: Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/*neu* oncogene. Science 235:177, 1987 [PMID 3798106]
57. Tetu B, Brisson J: Prognostic significance of HER-2/*neu* oncoprotein expression in node-positive breast cancer. Cancer 73:2359, 1994 [PMID 7909490]
58. Thor AD, Moroe DH, Edgerton SM, et al: Accumulation of p53 tumor suppressor gene protein: an independent marker of prognosis in breast cancers. J Natl Cancer Inst 84:845, 1992 [PMID 1317462]
59. Cunningham JM, Ingle JN, Jung SH, et al: p53 gene expression in node-positive breast cancer: relationship to DNA ploidy and prognosis. J Natl Cancer Inst 86:1871, 1994
60. Weidner N, Semple JP, Welch WR, et al: Tumor angiogenesis and metastasis: correlation in invasive breast carcinoma. N Engl J Med 324:1, 1991 [PMID 1701519]
61. Gasparini G, Harris AL: Clinical importance of the determination of tumor angiogenesis in breast carcinoma: much more than a new prognostic tool. J Clin Oncol 13:765, 1995
62. Gasparini G, Weidner N, Bevilacqua P, et al: Tumor microvessel density, p53 expression, tumor size, and peritumoral lymphatic vessel invasion are relevant prognostic markers in node-negative breast carcinoma. J Clin Oncol 12:454, 1994 [PMID 7509851]
63. Bevilacqua G, Sobel ME, Liotta LA, et al: Association of low *nm23* RNA levels in human primary infiltrating ductal breast carcinomas with lymph node involvement and other histopathological indicators of high metastatic potential. Cancer Res 49:5185, 1989
64. Hennessey C, Henry JA, May FE, et al: Expression of the antimetastatic gene *nm23* in human breast cancer: an association with good prognosis. J Natl Cancer Inst 83:281, 1991
65. McClelland RA, Berger U, Miller LS, et al: Immunocytochemical assay for estrogen receptor in patients with breast cancer: relationship to a biochemical assay and to outcome of therapy. J Clin Oncol 4:1171, 1986 [PMID 2426418]
66. Harris JR, Lippman ME, Veronesi U, et al: Breast cancer (pts 1 to 3) (review). N Engl J Med 327:319, 390, 473, 1992 [PMID 1620171]
67. Fisher B: The evolution of paradigms for the management of breast cancer: a personal perspective. Cancer Res 52:2371, 1992
68. Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, et al: Adjuvant and neoadjuvant treatment of breast cancer with chemotherapy and/or endocrine therapy. Semin Oncol 18:515, 1991
69. Treatment of early-stage breast cancer. NIH Consensus Statement 8:1, 1990
70. Recht A, Harris JR: Selection of patients with early-stage breast cancer for conservative surgery and radiation. Oncology 4:23, 1990
71. Veronesi U, Salvadori B, Luini A, et al: Conservative treatment of early breast cancer: long-term results of 1232 cases treated with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy. Ann Surg 211:250, 1990 [PMID 2106841]
72. Montague ED, Amer FC, Schell SR, et al: Conservation surgery and irradiation as an alternative to mastectomy in the treatment of clinically favorable breast cancer. Cancer 54:2668, 1984 [PMID 6388810]

73. Harris JR, Hellman S, Kinne DW: Limited surgery and radiotherapy for early breast cancer. *N Engl J Med* 313:1365, 1985 [PMID 4058531]
74. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, et al: Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 333:1456, 1995
75. Group EBCTC: Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer: an overview of the randomized trials. *N Engl J Med* 333:1444, 1995
76. Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH, et al: Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl J Med* 332:907, 1995
77. Fisher B, Anderson S: Conservative surgery for the management of invasive and noninvasive carcinoma of the breast: NSABP trials. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. *World J Surg* 18:63, 1994
78. Clarke DH, Martinez AA: Identification of patients who are at high risk for locoregional breast cancer recurrence after conservative surgery and radiotherapy: a review article for surgeons, pathologists, and radiation and medical oncologists. *J Clin Oncol* 10:474, 1992
79. Liljegren G, Holmberg L, Adami HO, et al: Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: five-year results of a randomized trial. Uppsala-Orebro Breast Cancer Study Group. *J Natl Cancer Inst* 86:717, 1994
80. Bonadonna G, Veronesi U, Brambilla C, et al: Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. *J Natl Cancer Inst* 82:1539, 1990
81. Harris JR, Gelman R: What have we learned about risk factors for local recurrence after breast-conserving surgery and irradiation? (editorial). *J Clin Oncol* 12:647, 1994 [PMID 8151312]
82. Schnitt SJ, Hayman J, Gelman R, et al: A prospective study of conservative surgery alone in the treatment of selected patients with stage I breast cancer. *Cancer* 77:1094, 1996 [PMID 8635129]
83. Fisher B, Anderson S, Fisher ER, et al: Significance of ipsilateral breast tumour recurrence after lumpectomy. *Lancet* 338:327, 1991 [PMID 1677695]
84. Lichter AS: Lumpectomy and radiation: improving the outcome (editorial). *J Clin Oncol* 10:349, 1992
85. Veronesi U, Sacozi R, Del Vecchio M, et al: Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med* 305:6, 1981 [PMID 7015141]
86. Danforth DN Jr, Findlay PA, McDonald HD, et al: Complete axillary lymph node dissection for stage I-II carcinoma of the breast. *J Clin Oncol* 4:655, 1986 [PMID 3701387]
87. Senie RT, Rosen PP, Rhodes P, et al: Timing of breast cancer excision during the menstrual cycle influences duration of disease-free survival. *Ann Intern Med* 115:337, 1991
88. McGuire WL, Hilsenbeck S, Clark GM: Optimal mastectomy timing. *J Natl Cancer Inst* 84:346, 1992
89. Arriagada R, Rutqvist LE, Mattsson A, et al: Adequate locoregional treatment for early breast cancer may prevent secondary dissemination. *J Clin Oncol* 13:2869, 1995
90. Fowble B, Gray R, Gilchrist K, et al: Identification of a subgroup of patients with breast cancer and histologically positive axillary nodes receiving adjuvant chemotherapy who may benefit from postoperative radiotherapy. *J Clin Oncol* 6:1107, 1988
91. Tapley ND, Spanos WJ, Fletcher GH, et al: Results in patients with breast cancer treated by radical mastectomy and postoperative irradiation with no adjuvant chemotherapy. *Cancer* 49:1316, 1982 [PMID 7037160]
92. Singletary SE, Ames FC, Buzdar AU: Management of inflammatory breast cancer. *World J Surg* 18:87, 1994 [PMID 8197782]
93. Zucali R, Uslenghi C, Kenda R, et al: Natural history and survival of inoperable breast cancer treated with radiotherapy and radiotherapy followed by radical mastectomy. *Cancer* 37:1422, 1976 [PMID 816452]

94. Goffinet DR, Stockdale FE: Inflammatory breast cancer. *Current Therapy in Oncology*. Niederhuber JE, Ed. BC Decker, St. Louis, 1992, p 361
95. De Lena M, Varini M, Zucali R, et al: Multimodal treatment for locally advanced breast cancer: results of chemotherapy-radiotherapy versus chemotherapy-surgery. *Cancer Clin Trials* 4:229, 1981 [PMID 7026073]
96. Rouesse J, Friedman S, Sarrazin D, et al: Primary chemotherapy in the treatment of inflammatory breast carcinoma: a study of 230 cases from the Institut Gustave-Roussy. *J Clin Oncol* 4:1765, 1986 [PMID 3783202]
97. Borgen PI: Management of locally advanced breast cancer. *World J Surg* 18:81, 1994
98. Ernster VL, Barclay J, Kerlikowske K, et al: Incidence of and treatment for ductal carcinoma in situ of the breast. *JAMA* 275:913, 1996 [PMID 8598618]
99. Schnitt SJ, Silen W, Sadowsky NL, et al: Current concepts: ductal carcinoma in situ (intraductal carcinoma) of the breast. *N Engl J Med* 318: 898, 1988 [PMID 2832757]
100. Haagensen CD, Lane N, Lattes R, et al: Lobular neoplasia (so-called lobular carcinoma in situ) of the breast. *Cancer* 42:737, 1978 [PMID 209887]
101. Frykberg ER, Bland KI: Overview of the biology and management of ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 74:350, 1994 [PMID 8004607]
102. Hiliner BF, Desch CF, Carlson RW, et al: Trade-offs between survival and breast preservation for three initial treatments of ductal carcinoma-in-situ of the breast. *J Clin Oncol* 14:70, 1996
103. Page DL, Lagios MD: Pathology and clinical evolution of ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast. *Cancer Lett* 86:1, 1994 [PMID 7954344]
104. Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR, et al: Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. *Lancet* 345:1154, 1995 [PMID 7723550]
105. Fisher ER, Costantino J, Fisher B, et al: Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) Protocol B-17. Intraductal carcinoma (ductal carcinoma in situ). *The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Collaborative Cancer* 75:1310, 1995
106. Fisher B, Costantino J, Redmond C, et al: Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. *N Engl J Med* 328:1581, 1993
107. Silverstein MJ, Barth A, Poller DN, et al: Ten-year results comparing mastectomy to excision and radiation therapy for ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Cancer* 31A:1425, 1995 [PMID 7577065]
108. Silverstein MJ, Rosser RJ, Gierson ED: Axillary lymph node dissection for intraductal breast carcinoma: is it indicated? *Cancer* 59:1819, 1987
109. Bostwick J III: Breast reconstruction following mastectomy. *CA Cancer J Clin* 39:40, 1989
110. Fisher JC: The silicone controversy: when will science prevail? *N Engl J Med* 326:1696, 1992
111. Gabriel SE, O'Fallon WM, Kurland LT, et al: Risk of connective-tissue diseases and other disorders after breast implantation. *N Engl J Med* 330:1697, 1994 [PMID 8190133]
112. Bryant H, Brasher P: Breast implants and breast cancer: reanalysis of a linkage study. *N Engl J Med* 332:1535, 1995 [PMID 7739707]
113. Olivetto IA, Bajdik CD, Math M, et al: Adjuvant systemic therapy and survival after breast cancer. *N Engl J Med* 330:805, 1994 [PMID 8114832]
114. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, et al: Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med* 332:901, 1995 [PMID 7877646]
115. Bonadonna G, Valagussa P: Dose-response effect of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *N Engl J Med* 304:10, 1981 [PMID 7432433]
116. Tancini G, Bonadonna G, Valagussa P, et al: Adjuvant CMF in breast cancer: comparative 5-year results of 12 versus 6 cycles. *J Clin Oncol* 1:2, 1983 [PMID 6366125]

117. Fisher B, Redmond C, Wickerham DL, et al: Doxorubicin-containing regimens for the treatment of stage II breast cancer: the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *J Clin Oncol* 7:572, 1989 [PMID 2651576]
118. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, et al: Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 8:1483, 1990 [PMID 2202791]
119. Coombes RC, Bliss JM, Wils J, et al: Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy in premenopausal women with axillary node-positive operable breast cancer: results of a randomized trial. The International Collaborative Cancer Group. *J Clin Oncol* 14:35, 1996
120. Carlson RW: Reducing the cardiotoxicity of the anthracyclines. *Oncology* 6:95, 1992
121. Bonadonna G, Zambetti M, Valagussa P: Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimens in breast cancer with more than three positive nodes: ten-year results. *JAMA* 273:542, 1995 [PMID 7837388]
122. Muss HB, Thor AD, Berry DA, et al: c-erbB-2 expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. *N Engl J Med* 330:1260, 1994 [PMID 7908410]
123. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy: 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75, 000 women. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (pt 1). *Lancet* 339:1, 19<\$> 92
124. Rivkin SE, Green S, Metch B, et al: Adjuvant CMFVP versus melphalan for operable breast cancer with positive axillary nodes: 10-year results of a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 7:1229, 1989 [PMID 2671283]
125. Taylor SG IV, Knuiman MW, Sleeper LA, et al: Six-year results of the Eastern Cooperative Oncology Group trial of observation versus CMF versus CMFPT in postmenopausal patients with node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 7:879, 1989
126. Ayash LJ, Wheeler C, Fairclough D, et al: Prognostic factors for prolonged progression-free survival with high-dose chemotherapy with autologous stem-cell support for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 13:2043, 1995 [PMID 7636547]
127. Peters WP, Ross M, Vredenburgh JJ, et al: High-dose chemotherapy and autologous bone marrow support as consolidation after standard-dose adjuvant therapy for high-risk primary breast cancer. *J Clin Oncol* 11:1132, 1993 [PMID 8501500]
128. "Nolvadex" Adjuvant Trial Organisation: Controlled trial of tamoxifen as a single adjuvant agent in the management of early breast cancer. *Br J Cancer* 57:608, 1988
129. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy: 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (pt 2). *Lancet* 339:71, 1992
130. Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, et al: Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 86:527, 1994
131. Ovarian ablation in early breast cancer: phoenix arisen (editorial). *Lancet* 339:95, 1992
132. Castiglione-Gertsch M, Johnsen C, Goldhirsch A, et al: The International (Ludwig) Breast Cancer Study Group Trials I-IV: 15 years follow-up. *Ann Oncol* 5:717, 1994 [PMID 7826904]
133. Rivkin SE, Green S, O'Sullivan J, et al: Adjuvant CMFVP versus adjuvant CMFVP plus ovariectomy for premenopausal, node-positive, and estrogen receptor-positive breast cancer patients: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 14:46, 1996 [PMID 8558219]
134. Group TIBCS: Late effects of adjuvant oophorectomy and chemotherapy upon premenopausal breast cancer patients. *Ann Oncol* 1:30, 1990
135. Fisher B, Redmond C, Brown A, et al: Adjuvant chemotherapy with and without tamoxifen in the treatment of primary breast cancer: 5-year results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Trial. *J Clin Oncol* 4:459, 1986 [PMID 2856857]

136. Tormey DC, Gray R, Gilchrist K, et al: Adjuvant chemohormonal therapy with cyclophosphamide, methotrexate, 5 fluorouracil, and prednisone (CMFP) or CMFP plus tamoxifen compared with CMF for premenopausal breast cancer patients. *Cancer* 65:200, 1990 [PMID 2403834]
137. Gelber RD, Cole BF, Goldhirsch A, et al: Adjuvant chemotherapy plus tamoxifen compared with tamoxifen alone for postmenopausal breast cancer: meta-analysis of quality-adjusted survival. *Lancet* 347:1066, 1996 [PMID 8602056]
138. Ingle JN, Everson LK, Wieand HS, et al: Randomized trial of observation versus adjuvant therapy with cyclophosphamide, fluorouracil, prednisone with or without tamoxifen following mastectomy in postmenopausal women with node-positive breast cancer. *Clin Oncol* 6:1388, 1990
140. Fisher B, Brown A, Wolmark N, et al: Prolonging tamoxifen therapy for primary breast cancer: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project clinical trial. *Ann Intern Med* 106:649, 1987 [PMID 3551710]
141. Falkson HC, Gray R, Wolberg WH, et al: Adjuvant trial of 12 cycles of CMFPT followed by observation or continuous tamoxifen versus four cycles of CMFPT in postmenopausal women with breast cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group phase II study. *J Clin Oncol* 8:599, 1990 [PMID 2179477]
142. Mansour EG, Eudey L, Tormey DC, et al: Chemotherapy versus observation in high-risk node-negative breast cancer patients. *Monogr Natl Cancer Inst* 11:97, 1992 [PMID 1627437]
143. Rosen PP, Groshen S, Saigo PE, et al: Pathological prognostic factors in stage I ($T_1N_0M_0$) and stage II ($T_1N_1M_0$) breast carcinoma: a study of 644 patients with median follow-up of 18 years. *J Clin Oncol* 7:1239, 1989
144. O'Reilly SM, Camplejohn RS, Barnes DM, et al: Node-negative breast cancer: prognostic subgroups defined by tumor size and flow cytometry. *J Clin Oncol* 8:2040, 1990 [PMID 2230896]
145. Zambetti M, Bonadonna G, Valagussa P, et al: Adjuvant CMF for node-negative and estrogen receptor-negative breast cancer patients. *Monogr Natl Cancer Inst* 11:77, 1992
146. Fisher B, Costantino J, Redmond C, et al: A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med* 320:479, 1989 [PMID 2644532]
147. Fisher B, Redmond C: Systemic therapy in node-negative patients: updated findings from NSABP clinical trials. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. *Monogr Natl Cancer Inst* 11:105, 1992
148. Goldhirsch A, Castiglione M, Gelber RD: A single perioperative adjuvant chemotherapy course for node-negative breast cancer: five-year results of trial V. International Breast Cancer Study Group (formerly Ludwig Group). *Monogr Natl Cancer Inst* 11:89, 1992
149. Goldhirsch A, Gelber RD: Understanding adjuvant chemotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 330:1308, 1994 [PMID 7908411]
150. Wood WC, Budman DR, Korzun AH, et al: Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma. *N Engl J Med* 330:1253, 1994 [PMID 8080512]
151. Adjuvant tomosifen in the management of operable breast cancer: the Scottish trial. Report from the Breast Cancer Trials Committee, Scottish Cancer Trials Office. *Lancet* 2:171, 1987
152. Glick JH, Gelber RD, Goldhirsch A, et al: Adjuvant therapy for primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 84:1479, 1992 [PMID 1433332]
153. Tallman MS, Gray R, Bennett JM, et al: Leukemogenic potential of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer: the Eastern Cooperative Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 13:1557, 1995 [PMID 7602344]
154. Valagussa P, Moliterni A, Terenziani M, et al: Second malignancies following CMF-based adjuvant chemotherapy in resectable breast cancer. *Ann Oncol* 5:803, 1994 [PMID 7848882]
155. Curtis RE, Boice JD Jr, Moloney WC, et al: Leukemia following chemotherapy for breast cancer. *Cancer Res* 50:2741, 1990 [PMID 2328500]

156. Crivellari D, Price KN, Hagen M, et al: Routine tests during follow-up of patients after primary treatment for operable breast cancer. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group (IBCSG). *Ann Oncol* 6:769, 1995
157. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients: a multicenter randomized controlled trial. The GIVIO Investigators. *JAMA* 271:1587, 1994
158. Rosselli Del Turco M, Palli D, Cariddi A, et al: Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer: a randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer follow-up. *JAMA* 271:1593, 1994
159. Adami H-O, Malke B, Holmberg L, et al: The relation between survival and age at diagnosis in breast cancer. *N Engl J Med* 315:559, 1986
160. Chen KK-Y, Montague ED, Oswald MJ: Results of irradiation in the treatment of locoregional breast cancer recurrence. *Cancer* 56:1269, 1985
161. Taylor SG, Gelman RS, Falkson G, et al: Combination chemotherapy compared to tamoxifen as initial therapy for stage IV breast cancer in elderly women. *Ann Intern Med* 104:455, 1986
162. Ingle JN, Ahmann DL, Green SJ, et al: Randomized clinical trial of diethylstilbestrol versus tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer. *N Engl J Med* 304:16, 1981 [PMID 7001242]
163. Ingle JN, Krook JE, Green SJ, et al: Randomized trial of bilateral oophorectomy versus tamoxifen in premenopausal women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 4:178, 1986
164. Sunderland MC, Osborne CK: Tamoxifen in premenopausal patients with metastatic breast cancer: a review. *J Clin Oncol* 9:1283, 1991 [PMID 2045868]
165. Bentley CR, Davies G, Aclimandos WA: Tamoxifen retinopathy: a rare but serious complication. *BMJ* 304:495, 1992 [PMID 1312376]
166. Manni A, Arafah BM: Tamoxifen induced remission of breast cancer by escalating the dose to 40 mg daily after progression on 20 mg daily: a case report and review of the literature. *Cancer* 48:873, 1981 [PMID 7272931]
167. Turken S, Siris E, Seldin D, et al: Effects of tamoxifen on spinal bone density in women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 81:1086, 1989 [PMID 2738937]
168. Love RR: Prospects for antiestrogen chemoprevention of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 82:18, 1990
169. Conte CC, Nemoto T, Rosner D, et al: Therapeutic oophorectomy in metastatic breast cancer. *Cancer* 64:150, 1989 [PMID 2731111]
170. Hayes DF, Van Zyl JA, Hacking A, et al: Randomized comparison of tamoxifen and two separate doses of toremifene in postmenopausal patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 13:2556, 1995 [PMID 7595707]
171. Gockerman JP, Spremulli EN, Raney M, et al: Randomized comparison of tamoxifen versus diethylstilbestrol in estrogen receptor-positive or unknown metastatic breast cancer: a Southeastern Cancer Study Group trial. *Cancer Treat Rep* 70:1199, 1986 [PMID 3530447]
172. Ingle JN, Green SJ, Ahmann DL, et al: Randomized trial of tamoxifen alone or combined with aminoglutethimide and hydrocortisone in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 4:958, 1986 [PMID 3519885]
173. Ingle JN, Twito DI, Schaid DJ, et al: Randomized clinical trial of tamoxifen alone or combined with fluoxymesterone in postmenopausal women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 6:825, 1988 [PMID 3284975]
174. Santen RJ, Worgul TJ, Samojlik E, et al: A randomized trial comparing surgical adrenalectomy with aminoglutethimide plus hydrocortisone in women with advanced breast cancer. *N Engl J Med* 305:545, 1981 [PMID 7019703]
175. Ibrahim NK, Buzdar AU: Aromatase inhibitors: current status. *Am J Clin Oncol* 18:407, 1995
176. Waxman J: Gonadotrophin hormone releasing analogues open new doors in cancer treatment. *Br Med J* 295:1084, 1987
177. Kaufmann M, Jonat W, Kleeberg U, et al: Goserelin, a depot gonadotrophin-releasing hormone agonist in the treatment of premenopausal patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 7:1113, 1989 [PMID 2526863]

178. Doberauer C, Niederle N, Schmidt CG: Advanced male breast cancer treatment with the LH-RH analogue buserelin alone or in combination with the antiandrogen flutamide. *Cancer* 62:474, 1988 [PMID 3134119]
179. Harvey HA, Lipton A, Max DT, et al: Medical castration produced by the GnRH analogue leuprolide to treat metastatic cancer. *J Clin Oncol* 3:1068, 1985 [PMID 3926958]
180. Wong K, Henderson IC: Management of metastatic breast cancer. *World J Surg* 18:98, 1994
181. Corle DK, Sears ME, Olson KB: Relationship of quantitative estrogen-receptor level and clinical response to cytotoxic chemotherapy in advanced breast cancer. *Cancer* 54:1554, 1984
182. Rosner D, Lane WW, Nemoto T: Differential response to chemotherapy in metastatic breast cancer in relation to estrogen receptor level: results of a prospective randomized study. *Cancer* 64:6, 1989 [PMID 2731120]
183. Falkson G, Gelman RS, Tormey DC, et al: The Eastern Cooperative Oncology Group experience with cyclophosphamide, Adriamycin, and 5-fluorouracil (CAF) in patients with metastatic breast cancer. *Cancer* 56:219, 1985 [PMID 3839157]
184. Cummings FJ, Gelman R, Horton J: Comparison of CAF versus CMFP in metastatic breast cancer: analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol* 3:932, 1985 [PMID 3894587]
185. Aisner J, Weinberg M, Perloff R, et al: Chemotherapy versus chemoimmunotherapy (CAF v CAFVP v CMF $\pm$ MER) for metastatic carcinoma of the breast: a CALBG study. *J Clin Oncol* 5:1523, 1987
186. Hayes DF, Henderson IC: CAF in metastatic breast cancer: standard therapy or another effective regimen? (editorial). *J Clin Oncol* 5:1497, 1987 [PMID 3309195]
187. Shan K, Lincoff AM, Young JB: Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med* 125:47, 1996
188. Speyer JL, Green MD, Dubin N, et al: Prospective evaluation of cardiotoxicity during a six-hour doxorubicin infusion regimen in women with adenocarcinoma of the breast. *Am J Med* 78:555, 1985 [PMID 3838618]
189. Speyer JL, Green MD, Zeleniuch-Jacquotte A, et al: ICRF-187 permits longer treatment with doxorubicin in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 10:117, 1992 [PMID 1727913]
190. Henderson IC, Allegra JC, Woodcock T, et al: Randomized clinical trial comparing mitoxantrone with doxorubicin in previously treated patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 7:560, 1989 [PMID 2468745]
191. Bezwoda WR, Seymour L, Dansey RD: High-dose chemotherapy with hematopoietic rescue as primary treatment for metastatic breast cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 13:2483, 1995
192. Falkson G, Gelman RS, Tormey DC, et al: Treatment of metastatic breast cancer in premenopausal women using DAF with or without oophorectomy: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 5:881, 1987 [PMID 3585444]
193. Coates A, Gebiski V, Stat M, et al: Improving the quality of life during chemotherapy for advanced breast cancer: a comparison of intermittent and continuous strategies. *N Engl J Med* 317:1490, 1987 [PMID 3683485]
194. Muss HB, Case LD, Richard F, et al: Interrupted versus continuous chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 325:1342, 1991 [PMID 1922236]
195. Hainsworth JD, Andrews MB, Johnson DH, et al: Mitoxantrone, fluorouracil and high-dose leucovorin: an effective, well tolerated regimen for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 9:1731, 1991 [PMID 1919624]
196. Jones SE, Mennel RG, Brooks B, et al: Phase II study of mitoxantrone, leucovorin, and infusional fluorouracil for treatment of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 9:1736, 1991
197. Arbuck SG, Dorr A, Friedman MA: Paclitaxel (Taxol) in breast cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 8:121, 1994

198. Smith GA: Current status of vinorelbine for breast cancer. *Oncology* 9:767, 1995
199. Borden ED, Holland JF, Dao TL, et al: Leukocyte-derived interferon (alpha) in human breast carcinoma: the American Cancer Society phase II trial. *Ann Intern Med* 97:1, 1982
200. Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, et al: Phase II study of weekly monoclonal antibody in patients with HER2/*neu*-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 14:737, 1996
201. Dragovic J, Seydel HG, Sandhu T, et al: Local superficial hyperthermia in combination with low-dose radiation therapy for palliation of locally recurrent breast carcinoma. *J Clin Oncol* 7:30, 1989

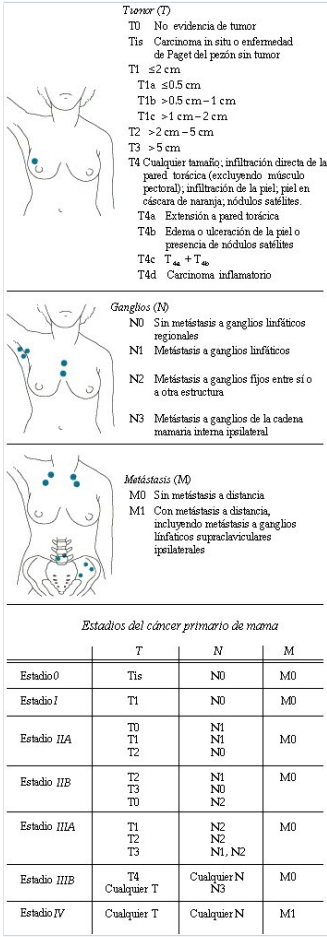


Figura 1 Sistema TNM para el cáncer de mama. Se utiliza un sistema TNM de cuatro estadios en la evaluación clínica del cáncer primario de mama. La estadificación es importante para determinar el tratamiento y el pronóstico del cáncer primario de mama. 22

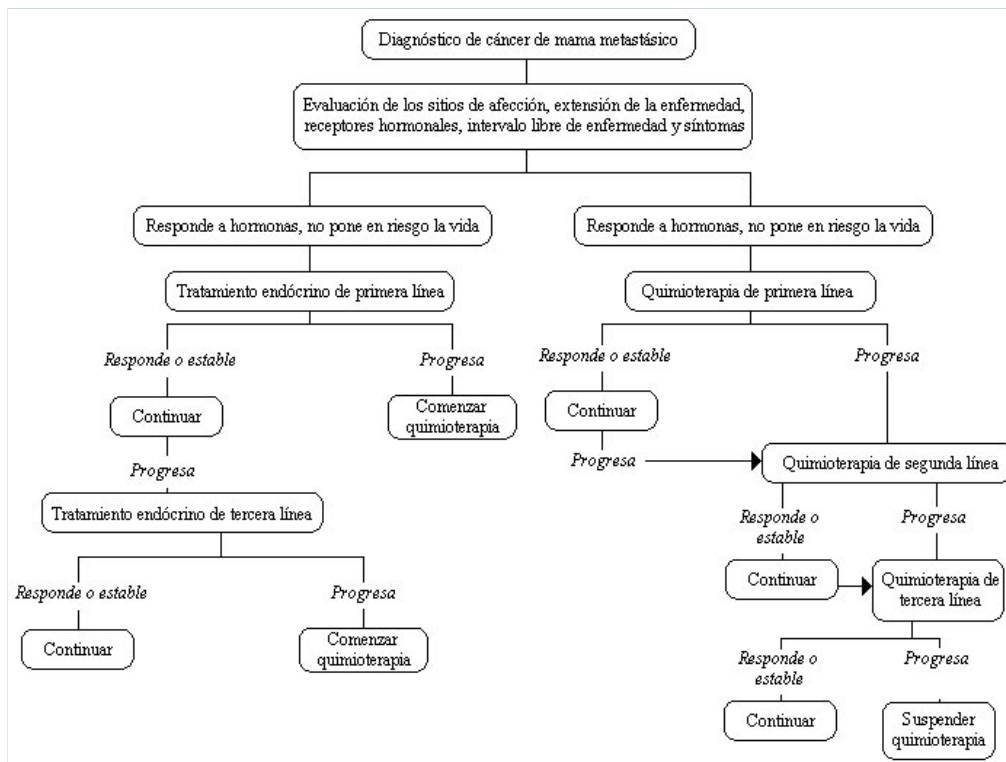


Figura 2 Tratamiento del cáncer de mama en estadio IV Este algoritmo ilustra el protocolo para el tratamiento sistémico del cáncer de mama en estadio IV.

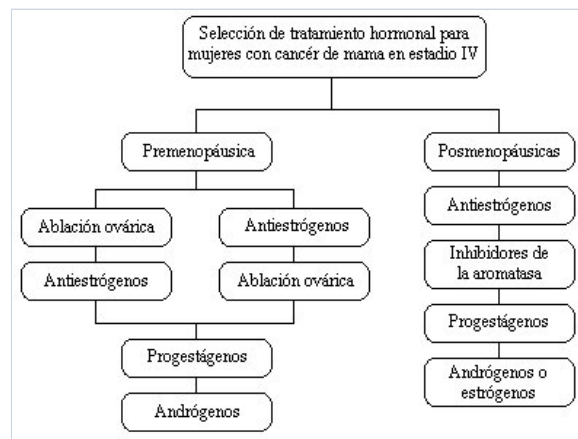


Figura 3 Tratamiento hormonal del cáncer de mama en estadio IV Se muestra un algoritmo que puede dirigir el tratamiento hormonal de mujeres con cáncer de mama en estadio IV.

VIII CANCER DEL APARATO DIGESTIVO

DR. ROBERT J. MAYER

En Estados Unidos de América, el cáncer del aparato digestivo es el tipo de enfermedad maligna no cutánea más común. En ese país, después del cáncer del aparato respiratorio, el del aparato digestivo es la segunda causa principal de muerte por cáncer¹ [ver tabla 1].

Tabla 1 Frecuencia y mortalidad calculadas del cáncer del aparato digestivo en Estados Unidos de Norteamérica en 1995		
Sitio	Nuevos casos	Muertes
Esófago	12,100	10,900
Estómago	22,800	14,700
Páncreas	24,000	27,000
Hepatobiliar	18,500	14,200
Colon	100,000	47,500
Recto	38,200	7,800
Otros	7,400	2,230
Total	223,000	124,300

Cáncer de esófago

EPIDEMIOLOGIA Y ETIOLOGIA

La frecuencia del cáncer esofágico tiene una distribución geográfica muy variable en el mundo. Es comparativamente raro en EUA, pero es frecuente en el llamado cinturón asiático de cáncer esofágico, el cual se extiende desde la parte sur del litoral del Mar Caspio en el oeste y hacia el norte de China en el oriente, y comprende partes de Irán, Asia Central Soviética, Afganistán, Siberia y Mongolia. Además, se ha observado una alta incidencia de esta enfermedad en lugares tan distantes como el sureste de Africa, el noroeste de Francia, Curazao, Finlandia e Islandia. En Norteamérica y Europa occidental, la enfermedad es mucho más común en negros que en blancos y en hombres que en mujeres; se presenta en individuos de clase socioeconómica baja y afecta con más frecuencia a mayores de 50 años de edad.^{2,3}

Aproximadamente 15 por ciento de los carcinomas esofágicos afectan al tercio superior del esófago, 45 por ciento al tercio medio y 40 por ciento al tercio inferior. Más de 90 por ciento de los tumores esofágicos son carcinomas de células epidermoides, los cuales se originan en el epitelio escamoso que reviste la luz del esófago. Los adenocarcinomas, que son mucho menos frecuentes, se originan sobre todo en el epitelio cilíndrico, el cual puede desarrollarse en la porción distal del esófago como consecuencia de reflujo gastroesofágico crónico (esófago de Barrett). Estos adenocarcinomas se parecen a los tumores malignos del estómago. La incidencia de adenocarcinomas ha aumentado en forma constante, mientras que la de carcinomas epidermoides ha permanecido estable. La incidencia de estos últimos es mayor en negros que en blancos, mientras que la de adenocarcinomas es mayor en blancos que en negros.³ No es posible diferenciar los carcinomas epidermoides de los adenocarcinomas mediante métodos radiográficos o endoscópicos.

Se considera que la ingestión excesiva de bebidas alcohólicas y el antecedente de tabaquismo crónico representan factores independientes que originan 80 a 90 por ciento de los casos de cáncer esofágico en EUA El riesgo relativo aumenta con la cantidad de tabaco que se fuma o de bebidas alcohólicas que se ingieren; la ingestión de whiskey parece relacionarse con una frecuencia más alta que la de vino o cerveza.³ El cáncer esofágico también se asocia a otros agentes cancerígenos que se inhalan o se ingieren, como nitritos, opiáceos fumados y toxinas micóticas de verduras encurtidas,⁴ lo mismo que con lesiones de la mucosa producidas por agresiones físicas como el consumo crónico de té muy caliente, ingestión de lejía, acalasia crónica y estenosis producidas por radiación. Las deficiencias de vitaminas y minerales se han relacionado con displasia esofágica, que puede revertir con el uso de dosis altas de suplementos nutricionales.³ El riesgo de cáncer esofágico aumenta por la

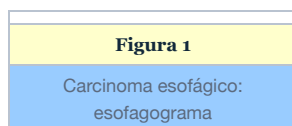
presencia de un pliegue esofágico acompañado por glositis y deficiencia de hierro (síndrome de Plummer-Vinson o de Paterson-Kelly),⁵ por la presencia de hiperqueratosis congénita y puntilleo de palmas y plantas (tilosis palmar y plantar)⁶ y quizá por la presencia de esprue celíaco.³

Los adenocarcinomas que se desarrollan en personas con esófago de Barrett parecen surgir de la mucosa displásica, que con frecuencia contiene células con contenido anormal de ADN (aneuploidía) y mutaciones en un gen supresor de tumores (el gen *p53*).⁷ Para los pacientes adultos con esófago de Barrett, la incidencia anual de cáncer es de alrededor de 0.8 por ciento, y la transformación neoplásica ocurre con rapidez sorprendente si existe displasia de alto grado. Aunque la vigilancia endoscópica y citológica de los pacientes con esófago de Barrett es eficaz para detectar esta displasia, no ha demostrado reducir la mortalidad por cáncer esofágico en estos pacientes.⁷

DIAGNOSTICO

En el 90 por ciento de los pacientes con cáncer esofágico, la disfagia y la pérdida de peso son los síntomas iniciales.⁸ Por lo general la enfermedad es incurable cuando se presentan estos síntomas porque la dificultad para la deglución no ocurre hasta que por lo menos el 60 por ciento de la circunferencia esofágica está infiltrada por cáncer. La falta de serosa alrededor del esófago y la gran cantidad de tejido linfático que contiene este órgano dan lugar a la diseminación rápida del tumor. Una vez que se presenta la disfagia, progresa desde la dificultad para la deglución de sólidos hasta la disfagia para los líquidos y se acompaña de dolor al deglutir (odinofagia), con irradiación hacia el dorso, regurgitación, vómito y neumonía por aspiración. El cáncer esofágico muy comúnmente se disemina a ganglios linfáticos adyacentes y supraclaviculares, hígado, pulmones y pleura, y con menos frecuencia a los huesos. A medida que avanza la enfermedad, llega a producir fistulas traqueoesofágicas que ocasionan un gran sufrimiento al paciente.

Los esofagogramas comunes permiten identificar con facilidad las grandes lesiones específicas y sintomáticas que produce el cáncer [ver figura 1]. Sin embargo, aun cuando sean técnicamente adecuados, por lo general no ayudan a distinguir en forma apropiada los tumores más pequeños que se pueden extirpar. Por lo tanto, en todos los pacientes en quienes se sospecha una alteración esofágica se debe realizar un examen esofagoscópico para ver directamente el tumor y confirmar el diagnóstico mediante el estudio histopatológico de su biopsia. Así mismo, es necesario el examen endoscópico de la laringe, la tráquea y los bronquios, en virtud de que la misma población de pacientes que tienen riesgo de carcinoma esofágico, es decir, los que fuman e ingieren bebidas alcohólicas en exceso, también tienen una alta frecuencia de cáncer pulmonar y de la cabeza y el cuello. En 30 por ciento de las biopsias endoscópicas de carcinomas esofágicos no se logra obtener tejido maligno, porque las pinzas para la biopsia no penetran con suficiente profundidad la mucosa normal del esófago. El examen citológico de las muestras obtenidas por cepillado del tumor confirman el diagnóstico en 90 por ciento de los casos, y debe realizarse junto con las biopsias estándar.⁹



TRATAMIENTO

El carcinoma de células epidermoides del esófago es curable en menos de 10 por ciento de los pacientes y por ello muchos médicos enfocan el tratamiento únicamente al control de los síntomas. Las técnicas quirúrgicas han mejorado durante los últimos 20 años, y la tasa de resecabilidad ha aumentado de 39¹⁰ a 56 por ciento,¹¹ con disminución de la mortalidad perioperatoria de 29¹⁰ a 13 por ciento.¹¹ Sin embargo, la tasa de supervivencia a cinco años para los pacientes sometidos a resección sigue siendo de alrededor del 20 por ciento. Por lo tanto, la tasa global de supervivencia a cinco años para todos los pacientes con cáncer de esófago es de cinco¹⁰ a 10¹¹ por ciento.

Los resultados de la radioterapia primaria son similares a los del tratamiento quirúrgico radical. La radiación evita a los pacientes la morbilidad transoperatoria, pero sus efectos paliativos sobre los síntomas de obstrucción son menos satisfactorios. La administración de 5,500 a 6,000 cGy de radiación con haz externo como tratamiento principal para los pacientes con carcinoma de células epidermoides¹² produjo una tasa de supervivencia a cinco años de cuatro por ciento, semejante a la lograda por cirugía. Además, los individuos que tenían tumores factibles de extirpar tuvieron una tasa de supervivencia a cinco años de 11 por ciento.

Existen dificultades en la valoración de los agentes quimiotácticos para el tratamiento del carcinoma esofágico por la ambigüedad en la definición de la llamada tasa de respuesta y por el estado débil de muchos enfermos tratados, lo cual limita la administración de estos agentes. Sin embargo, se ha informado que ocurre regresión importante de la masa tumoral en 15 a 25 por ciento de los pacientes a los que se les administra quimioterapia con un solo agente y en 30 a 60 por ciento de los que se trata con combinación de agentes entre los que se incluye al cisplatino.¹³ También se ha evaluado el uso de quimioterapia múltiple como parte de los programas de tratamiento combinados de los pacientes con cáncer esofágico.¹⁴ En un estudio aleatorio, la administración concomitante de quimioterapia con radioterapia produjo menor tasa de

supervivencia que la radioterapia sola.¹⁵ En otro estudio, los pacientes que recibieron quimio y radioterapia antes de la resección esofágica parecieron tener supervivencia más prolongada que los sujetos controles históricos.¹⁶ Sin embargo, aún es necesario realizar estudios clínicos prospectivos y aleatorios para confirmar la utilidad de este enfoque.

Los principales problemas que se deben atender en pacientes con cáncer esofágico incurable y no extirpable son la disfagia, la desnutrición y las fistulas traqueoesofágicas.¹⁷ El tratamiento paliativo de estas complicaciones incluye dilataciones endoscópicas repetidas, fulguración endoscópica (eliminación del tejido tumoral mediante rayos láser), colocación endoscópica de una férula de metal y colocación quirúrgica de una sonda de gastrostomía o yeyunostomía. De estas técnicas, la colocación de férulas de metal expansible parece ser la que ofrece mejores perspectivas.¹⁸

Cáncer gástrico

EPIDEMIOLOGIA Y ETIOLOGIA

En los últimos 65 años ha disminuido notablemente la frecuencia y mortalidad del cáncer gástrico en muchos países, por razones que no se han podido definir. En 1930, esta enfermedad era la principal causa de muerte por cáncer en los hombres norteamericanos, por un factor de dos, y la tercera causa de muerte por cáncer en las mujeres, después de las enfermedades malignas del cuello uterino o la mama. Desde entonces, en EUA la frecuencia y la mortalidad han disminuido en 70 por ciento para los hombres y en 80 por ciento para las mujeres. Se han informado diferencias notables en frecuencia y mortalidad entre diversos grupos de población; se observan tasas altas en Japón, parte de Latinoamérica y el norte de Europa. La disminución mundial y las grandes variaciones en la frecuencia del cáncer gástrico han dado lugar a intensos estudios epidemiológicos, los cuales indican que esta enfermedad se debe a múltiples factores.¹⁹

El riesgo de desarrollar cáncer gástrico parece estar determinado por el ambiente en que se vive durante los dos primeros decenios de la vida. Por ejemplo, de las poblaciones que emigran de regiones de alta frecuencia a otras de baja frecuencia, los niños y los adolescentes tienen un bajo riesgo, en tanto que los adultos tienen el mismo riesgo que el que tenían en la región de donde provienen.²⁰

En una región geográfica determinada, las personas de clase socioeconómica más baja tienen una frecuencia de cáncer gástrico más alta que las de clase socioeconómica más alta, lo cual sugiere que intervienen factores relacionados con la dieta. Uno de ellos parece ser la ingestión de altas concentraciones de nitratos por periodos prolongados, que se encuentran en los alimentos deshidratados, ahumados y salados.²¹ Se considera que bacterias exógenas o endógenas convierten a los nitratos en nitrosaminas y nitritos carcinógenos. En muchos países se ha demostrado asociación entre la infección con una especie bacteriana, *Helicobacter pylori*, y el cáncer gástrico.²² Estas bacterias se introducen al organismo con la ingestión de alimentos parcialmente descompuestos que son consumidos por individuos de clase socioeconómica baja. En vista de que todas las clases socioeconómicas tienen posibilidad de una adecuada conservación de los alimentos, es posible que haya disminuido la ingesta de estas bacterias en la dieta, lo que explique la reducción en la incidencia de cáncer gástrico en EUA, sobre todo la disminución de las lesiones distales y ulcerativas, denominadas de tipo intestinal^{21,23,24} (ver adelante).

Otro factor que predispone al cáncer gástrico es la pérdida de la acidez gástrica, originada por trastornos como la gastritis atrófica, la aclorhidria y la anemia perniciosa subsecuente, o que se desarrolla en personas con úlcera péptica benigna o linfoma gástrico o en quienes se ha reducido el volumen de células productoras de ácido por haber sido sometidos a una gastrectomía parcial.²⁵ Cuando se presenta cáncer gástrico en estos pacientes, se desarrolla 15 a 20 años después de la resección. Se ha postulado que la pérdida de la acidez gástrica permite la presencia de bacterias endógenas en el estómago, las cuales pueden formar sustancias cancerígenas. En los enfermos con gastritis atrófica, los exámenes gastroscópicos periódicos con fibroscopio han comprobado que la mucosa gástrica normal es substituida por células de tipo intestinal.²⁶ Este proceso de metaplasia intestinal, o cambio precanceroso, puede originar atipia celular y posteriormente neoplasia.

Existen otros factores que se han asociado al cáncer gástrico. Las personas con grupo sanguíneo A tienen una mayor frecuencia de esta enfermedad que las que tienen grupo sanguíneo O; una posible explicación de esta diferencia es que los antígenos de grupo sanguíneo se relacionan directamente con la composición bioquímica de las secreciones mucoides del estómago y, por consiguiente, con la capacidad de dichas secreciones para proteger al estómago de sustancias cancerígenas. El riesgo de cáncer gástrico también está aumentado en pacientes con polipos adenomatosos del estómago y en quienes tienen gastropatía hipertrófica (i.e., enfermedad de Ménétrier). No se ha encontrado asociación directa entre las úlceras duodenales y los carcinomas gástricos.

PATOLOGIA

Aproximadamente 90 por ciento de los tumores gástricos malignos son adenocarcinomas, casi todos los demás son linfomas o leiomiomas. Se ha subdividido a los adenocarcinomas gástricos en dos tipos: el intestinal, que se caracteriza por células neoplásicas cohesivas que forman estructuras tubulares parecidas a las glándulas, y el difuso, que carece de cohesión celular. En la lesión de tipo difuso, las células independientes

infiltran y engrosan la pared del estómago sin formar una masa definida. Las lesiones de tipo intestinal son precedidas con frecuencia por un proceso precanceroso prolongado (ver antes); suelen ser ulcerosas, son más comunes en el antro y la curvatura menor del estómago y un poco más comunes en los pacientes de edad avanzada. Las lesiones de tipo difuso predominan en pacientes más jóvenes, se desarrollan en todo el estómago (incluso el cardias), originan una linitis plástica o lesión con aspecto de botella de cuero y tienen un pronóstico mucho más desfavorable. La frecuencia de carcinoma gástrico difuso parece ser similar en todos los grupos de población, en tanto que el cáncer gástrico de tipo intestinal predomina en regiones de alto riesgo y es menos frecuente en zonas donde está disminuyendo la frecuencia global de cáncer gástrico.²⁷

En los Estados Unidos, aproximadamente el 31 por ciento de todos los carcinomas gástricos afectan el tercio superior del estómago, mientras que el 14 y 26 por ciento de las lesiones aparecen en el estómago medio y distal, respectivamente.²⁸ Hasta 10 por ciento de los tumores gástricos afectan a todo el estómago, y el sitio inicial se desconoce en el 19 por ciento de los casos.

DIAGNOSTICO

En Japón, donde la frecuencia de cáncer gástrico es alta, los programas de detección de lesiones gástricas malignas en la población mediante estudios radiográficos y endoscópicos han permitido diagnosticar una mayor proporción de tumores superficiales, lo cual ha hecho posible lograr tasas de supervivencia a cinco años mayores que las encontradas en EUA. Sin embargo, en este último país es difícil justificar tales programas de detección para individuos asintomáticos, aún para que las personas con factores de riesgo, como anemia perniciosa u operación gástrica previa, debido a la constante disminución en la frecuencia del cáncer gástrico. No obstante, para el tratamiento exitoso del cáncer gástrico es fundamental su diagnóstico oportuno mediante la valoración rápida de los primeros síntomas.

El cáncer gástrico suele progresar a una etapa avanzada antes de que presenten síntomas. Es común que se ignoren las primeras manifestaciones clínicas vagas como indigestión, malestar epigástrico, anorexia y pérdida de peso. El tumor se disemina a través de vasos linfáticos y sanguíneos, por extensión directa y por implante en superficies peritoneales. Las primeras manifestaciones de la enfermedad pueden ser el crecimiento de un ganglio supraclavicular metastásico (ganglio de Virchow), aparición de ascitis o el desarrollo de una masa pélvica debida a diseminación del cáncer a un ovario (tumor de Krukenberg) o al fondo de saco peritoneal (masa de Blumer).

La anemia ferropénica en los hombres o la sangre oculta en las heces en individuos de uno u otro sexo indican que existe una lesión gastrointestinal y que se requieren otros estudios, sobre todo en pacientes con gastritis atrófica o anemia perniciosa. La tromboflebitis migratoria y la anemia hemolítica microangiopática son signos tempranos raros, pero importantes, de adenocarcinoma gástrico.

Es difícil diferenciar las manifestaciones de las neoplasias gástricas de las úlceras gástricas benignas, por lo que en toda úlcera gástrica, en especial las recurrentes, es necesario investigar características malignas. La identificación de úlceras gástricas malignas antes de que penetren a los tejidos contiguos es decisiva porque casi el 85 por ciento de los pacientes cuyas lesiones están circunscritas a la mucosa o la submucosa pueden ser curados, aún en áreas como EUA, donde el pronóstico para el cáncer gástrico es muy desfavorable.²⁹

Los carcinomas gástricos son difíciles de distinguir de los linfomas por métodos clínicos o radiográficos por la localización submucosa del tumor linfóide. Por lo tanto, la muestra de biopsia endoscópica debe ser lo más profunda posible, por medio de técnica de tirante.

TRATAMIENTO

El tratamiento de elección del cáncer gástrico es la extirpación total del tumor procurando que los bordes de la pieza quirúrgica estén libres de lesión maligna; sin embargo, esto sólo es posible en 25 a 30 por ciento de los pacientes. La eficacia de la intervención quirúrgica depende del grado de invasión y diseminación del tumor. El tratamiento óptimo de los carcinomas localizados en la porción distal del estómago es la gastrectomía subtotal con resección de los ganglios linfáticos regionales. En los adenocarcinomas de la unión esofagogástrica es necesaria la resección de la parte distal del esófago, varios centímetros arriba del tumor, y la anastomosis del esófago con el estómago remanente. El tratamiento quirúrgico de los tumores del cuerpo del estómago es la gastrectomía total o subtotal. La profundidad de la penetración del tumor en la pared gástrica, la afección de ganglios linfáticos regionales y la invasión vascular son factores que influyen negativamente en el pronóstico después de una resección completa del tumor. La mayoría de los pacientes norteamericanos tienen un mal pronóstico. La tasa de supervivencia para los que pueden tratarse mediante resección completa es de alrededor del 20 por ciento en los que tienen lesiones distales y menos de 10 por ciento en los que tienen tumores proximales;²⁸ se presentan recurrencias de los tumores hasta ocho años después de la operación.³⁰

Los adenocarcinomas gástricos son relativamente resistentes a la radiación, por lo que ésta se utiliza más que nada para controlar el dolor. A pesar de la alta recurrencia local regional después de la resección completa, los estudios controlados no han comprobado que mejore la supervivencia con el uso profiláctico de radioterapia posoperatoria.³¹ Para los pacientes con enfermedad no resecable limitada al epigastrio, parece que la administración concomitante de radioterapia y fluorouracilo (5-FU) prolonga un poco la supervivencia.³²

El empleo de la quimioterapia en los pacientes con cáncer gástrico avanzado ha despertado considerable interés en los últimos años en virtud de que el tratamiento con combinación de agentes citotóxicos ha dado lugar a una reducción de la masa tumoral de más de 50 por ciento (i.e., respuesta parcial) en alrededor del 40 por ciento de los pacientes.³³ Si bien estos datos son alentadores, la supervivencia promedio para los pacientes que reciben quimioterapia combinada es de solo seis a nueve meses, la desaparición total del tumor mesurable previo es muy rara (i.e., respuesta completa) y la toxicidad puede ser importante. Por lo tanto, se ha puesto en duda el impacto de la quimioterapia combinada en el pronóstico al comparar con el 5-FU solo.³⁴

Se ha valorado la utilidad de la quimioterapia profiláctica (i.e., adyuvante) después de la resección completa del cáncer gástrico para erradicar micrometástasis clínicamente no detectables. Aunque se ha notificado que el tratamiento adyuvante es eficaz en Japón, un meta-análisis de 14 estudios prospectivos, controlados y aleatorios realizados sobre todo en Estados Unidos y Europa concluyó que la quimioterapia posoperatoria no causa más beneficio que el logrado con un procedimiento quirúrgico completo.³⁵ Así pues, no se ha establecido la utilidad de esta modalidad terapéutica y hay que considerarla como en etapa de investigación.

LINFOMA GÁSTRICO PRIMARIO

El linfoma primario del estómago es relativamente poco frecuente y constituye casi siete por ciento de los casos de cáncer gástrico y alrededor de dos por ciento de todos los linfomas no Hodgkin; sin embargo, es el linfoma extraganglionar más común,³⁶ y su incidencia ha aumentado en los últimos 20 años.³⁷ El linfoma gástrico primario tiene mucho más posibilidades de tratamiento que el adenocarcinoma gástrico, por lo que es fundamental hacer el diagnóstico correcto.³⁸ Es difícil distinguir a estos dos tipos de tumores en base a los datos clínicos, ya que los dos suelen desarrollarse en individuos entre 50 y 60 años de edad, los dos producen dolor epigástrico y sensación de saciedad posprandial inmediata y fatiga generalizada; así mismo, en los estudios radiográficos, los dos se caracterizan por ulceraciones en las que los bordes de la mucosa están engrosados e irregulares. Las biopsias gastroscópicas negativas en los linfomas no deben considerarse como concluyentes, ya que cuando son superficiales no revelan la infiltración linfoide, que es más profunda. El estudio histológico demuestra que casi todos los linfomas gástricos son tumores de células B que tienen sobre todo características de células grandes (i.e., grado alto de malignidad).³⁶ Sin embargo, se ha descrito también una variante de linfoma gástrico de grado bajo, que se origina en casos de gastritis crónica. Estos tumores de bajo grado muestran infiltración linfocítica (tejido linfoide asociado a mucosas [TLAM] semejante al que se presenta en otras condiciones de inflamación extraganglionar como la sialoadenitis y la tiroiditis de Hashimoto, trastornos que pueden evolucionar a linfomas.³⁹ Cada vez existen más evidencias que sugieren que la infección por *H. pylori*, la misma bacteria asociada con el desarrollo de adenocarcinoma gástrico,²² puede aumentar el riesgo de linfoma gástrico en general y de linfomas TLAM en particular.⁴⁰ La infección por *H. pylori* no parece asociarse con otros linfomas extraganglionares.

El tratamiento óptimo de los pacientes con linfoma gástrico no ha sido determinado aún. La administración de antibióticos para erradicar la infección por *H. pylori* puede causar regresión del linfoma gástrico TLAM^{41,42} y debe considerarse en pacientes con estos tumores antes de realizar cirugía o administrar radio o quimioterapia. En pacientes con linfoma de alto grado, la gastrectomía subtotal, con frecuencia asociada con quimioterapia combinada posoperatoria, puede producir tasas de supervivencia a cinco años de 40 a 60 por ciento.^{43,44} Sin embargo, se ha puesto en duda el valor de la cirugía en pacientes con evidencia radiográfica preoperatoria de afección nodal, proponiéndose a la quimioterapia sola como sustituto.^{36,45} Si bien ya se ha empleado la radioterapia posoperatoria del abdomen, aun después de la resección de todo el tumor detectable, se ha puesto en duda su utilidad porque la mayor parte de las recurrencias son en sitios distantes al epigastrio y por tanto, fuera de los campos que se incluyen en la radioterapia.⁴⁶

Cáncer de páncreas

EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA

El aumento en la frecuencia del carcinoma pancreático en EUA ha coincidido con el aumento en la expectativa de vida de la población general. La tasa de mortalidad en los pacientes con cáncer pancreático es de 99 por ciento y la enfermedad es la cuarta causa más común de muerte por cáncer.

Es poco lo que se sabe sobre las causas del cáncer pancreático. El tabaquismo es el factor de riesgo que más constantemente se ha observado; la enfermedad es dos a tres veces más común en los fumadores empedernidos que en los que no fuman. El riesgo de cáncer de páncreas también es mayor en personas con pancreatitis crónica⁴⁷ y puede estar aumentado en individuos con diabetes mellitus de larga evolución.^{48,49} No existe una asociación convincente con abuso de alcohol, colestiasis o consumo de café.

PATOLOGÍA

Aproximadamente 95 por ciento de los tumores pancreáticos malignos son adenocarcinomas ductales, los tumores de las células de los islotes constituyen el cinco por ciento restante. El cáncer pancreático afecta a la cabeza del páncreas con el doble de frecuencia (casi 70 por ciento de los casos) que al cuerpo (cerca del 20 por ciento de los casos) o a la cola (casi 10 por ciento de los casos). Los primeros síntomas de los pacientes con carcinomas pancreáticos, con excepción de la ictericia, suelen ser insidiosos y por lo general persisten durante más de dos meses antes de que se diagnostique el tumor.⁵⁰ En más de 75 por ciento de los pacientes existe dolor y pérdida de peso. Es característico el dolor abdominal sordo que en ocasiones irradia desde el epigastrio hasta el dorso; por lo general es más intenso cuando las lesiones afectan al cuerpo o a la cola del páncreas, ya que estos tumores adquieren un gran tamaño antes de que se detecten. La presencia de dolor intenso indica invasión retroperitoneal e infiltración de nervios espláncnicos, lo cual señala que la lesión primaria se encuentra en una etapa avanzada y no extirpable. La pérdida de peso que se observa en la mayoría de los pacientes con cáncer pancreático se debe principalmente a anorexia; la absorción deficiente no manifiesta también es un factor causal en la etapa inicial de la enfermedad.⁵¹ Más del 80 por ciento de los pacientes que tienen tumores en la cabeza del páncreas presentan ictericia, que es producida por obstrucción biliar y se acompaña de coluria y evacuación de heces arcillosas. La intolerancia a la glucosa, que parece ser consecuencia directa del tumor, se presenta con frecuencia en los primeros dos años después del diagnóstico.⁵²

Algunas manifestaciones iniciales poco comunes del cáncer pancreático son trombosis venosa y tromboflebitis migratoria, hemorragia gastrointestinal por várices, originadas por la compresión que el tumor ejerce sobre el sistema de la vena porta, y esplenomegalia, ocasionada porque el tejido neoplásico rodea la vena esplénica.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico temprano del carcinoma pancreático potencialmente extirpable es muy difícil a pesar de que se dispone de técnicas de imágenes no cruentas, como tomografía computada y ultrasonografía. Los síntomas iniciales inespecíficos y la baja sensibilidad de las técnicas no invasoras han dificultado el desarrollo de programas de detección eficaces.⁵³ Cuando se sospecha la enfermedad en un paciente que tiene molestias abdominales vagas y persistentes, debe realizarse un estudio ultrasonográfico tanto de la vesícula biliar como del páncreas, para descartar coledocitis, y una serie gastroduodenal para excluir la presencia de una hernia hiatal o una úlcera péptica. Así mismo, si con estos estudios no se logra determinar la causa de los síntomas, se realizará una TC. Aunque ésta es más costosa que la ultrasonografía, es técnicamente más sencilla, los resultados son más reproducibles y se requiere menos capacidad para interpretarla. En la TC el cáncer pancreático tiene el aspecto de una masa localizada o un crecimiento difuso de la glándula, por lo general con dilatación del conducto pancreático, de la vesícula biliar, o de ambos [ver figura 2]. Por el momento, no parece haber ninguna ventaja para emplear imagen por resonancia magnética en lugar de TC.⁵²

Figura 2
Cáncer de páncreas: TC

En algunas situaciones específicas, cuando las circunstancias clínicas obligan a una valoración diagnóstica adicional, la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica retrógrada (CPER) permitirá esclarecer datos ambiguos obtenidos en la TC o en el ultrasonido. Por otra parte, la punción percutánea con aguja de pequeño calibre dirigida por TC o ultrasonido, por lo general permite aspirar tejido glandular, con lo que se establece un diagnóstico citológico no quirúrgico. Independientemente de los resultados de los estudios no cruentos, es necesario el estudio histopatológico para confirmar el diagnóstico del cáncer pancreático y para diferenciar a los tumores ductales de los tumores de las células de los islotes y los linfomas retroperitoneales, ya que el enfoque terapéutico y el pronóstico de estos tres tipos histológicos de tumor son muy diferentes.

Aunque se han examinado diferentes marcadores tumorales serológicos para usarse en el diagnóstico o seguimiento del cáncer pancreático, ninguno ha demostrado ser satisfactorio.⁵⁴ El más estudiado de los marcadores séricos es el CA 19-9, cuyo nivel, cuando está aumentado, ayuda a distinguir un trastorno benigno de un carcinoma. Sin embargo, los resultados de la prueba con frecuencia son normales en las fases tempranas del cáncer de páncreas, lo que limita su utilidad para escrutinio. Además, el marcador no es específico de cáncer de páncreas, porque pueden ocurrir niveles elevados en pacientes con otros cánceres del aparato digestivo.⁵⁴

TRATAMIENTO

La resección completa es el único tratamiento eficaz para el carcinoma de los conductos pancreáticos. Por desgracia, estas operaciones curativas sólo son posibles en 10 a 15 por ciento de los pacientes y, para fines prácticos, están limitadas a los individuos que tienen tumores en la cabeza del páncreas y que producen ictericia indolora. La diseminación neoplásica a los pulmones (detectada por radiografías) o sitios abdominales extrapancreáticos (confirmada por tomografía computada) o a la vasculatura adyacente (demostrada mediante angiografía del tronco celiaco) constituyen contraindicaciones para la resección radical. Los pacientes que son sometidos a una resección completa deben ser tratados por un

cirujano experimentado en virtud de que esta operación conlleva una mortalidad mayor de 15 por ciento,⁵⁵ la realización de esta operación por solo un pequeño grupo de cirujanos expertos parece haber disminuido la mortalidad a menos del cinco por ciento.⁵⁴

Las dos técnicas de resección que más comúnmente se utilizan son la pancreatoduodenectomía (procedimiento de Whipple) y la pancreatectomía total. El primer procedimiento tiene la ventaja de que se deja un remanente de páncreas, lo cual impide el desarrollo de diabetes mellitus y absorción deficiente; sin embargo, es difícil desde el punto de vista técnico, suele asociarse a fugas en la anastomosis y se asocia con riesgo de dejar parte de un tumor multifocal en el abdomen. La pancreatectomía total tal vez sea más fácil desde el punto de vista técnico pero da por resultado diabetes mellitus y absorción deficiente. Sólo el 10 por ciento de las pacientes que son sometidos a una resección completa sobreviven durante cinco años,^{55,56} aunque recientemente se han reportado tasas de supervivencia de 17 a 24 por ciento en algunas instituciones.⁵⁴ La recurrencia del tumor al parecer no se afecta por la elección del procedimiento quirúrgico, pero su posibilidad aumenta cuando hay metástasis a ganglios linfáticos o cuando el tumor ha invadido vísceras adyacentes.

La supervivencia media para los pacientes con tumores pancreáticos inextirpables es de casi cinco meses. Por lo tanto, el tratamiento se dirige al alivio de los síntomas. En los pacientes ambulatorios con tumores en la cabeza del páncreas se considerará una derivación quirúrgica de las vías biliares. Si ya desarrollaron ictericia, el drenaje biliar transhepático por vía percutánea y las derivaciones biliares son opciones terapéuticas apropiadas.

Se ha analizado la utilidad de la radioterapia con haz externo en pacientes con tumores inextirpables que no se han diseminado más allá del páncreas. La radiación, ya sea con dosis intermedias (3,750 cGy)³² o altas (5,500 cGy),⁵⁷ no parece prolongar la supervivencia, aunque reduce el tamaño del tumor lo suficiente para atenuar el dolor. Sin embargo, el añadir quimioterapia con 5-FU a la radiación con haz externo,^{32,57} ha aumentado el tiempo de supervivencia en los pacientes con tumores inextirpables, quizá porque dicho medicamento actúa como un agente radiosensibilizante. En un estudio aleatorio, controlado y prospectivo de pacientes sometidos a resección completa del cáncer pancreático, se encontró que la quimioterapia adyuvante con 5-FU junto con radiación prolongaban la supervivencia y aumentaban la tasa de curación.⁵⁸ Este resultado alentador requiere ser confirmado. La radioterapia transoperatoria tiene la capacidad de administrar dosis altas de radiación directo al cáncer respetando los tejidos vecinos, pero no ha demostrado ser superior a la radiación con haz externo.⁵⁴

Han sido desalentadores los resultados de la quimioterapia en el tratamiento de los pacientes con cáncer pancreático regional o diseminado. Aunque se han administrado diversos agentes citotóxicos solos o en combinaciones, no es claro que estos programas hayan influido en la progresión inexorable de la enfermedad.⁵⁹ Habrá que desarrollar nuevas formas de tratamiento para ofrecer como terapéutica inicial a los pacientes que no sufren síntomas debilitantes, de manera que se pueda valorar en forma adecuada la eficacia de estos tratamientos experimentales.

Carcinoma hepatocelular

EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA

El carcinoma hepatocelular es en extremo común en regiones de África al sur de Sahara y del sureste de Asia, pero se presenta con relativa rareza en Norteamérica y en el norte de Europa. Este tipo de cáncer suele afectar a hombres con mucho mayor frecuencia que a mujeres. En EUA el carcinoma hepatocelular generalmente es una enfermedad de ancianos. En África, constituye 50 por ciento de todos los tumores malignos en los hombres, se presenta en adultos jóvenes y muestra un comportamiento biológico extremadamente virulento. En Asia se desarrolla en individuos de edad media.

Aunque muchos factores dan lugar al carcinoma hepatocelular, éste por lo general se limita a las personas con hepatopatía previa. Casi 60 a 80 por ciento de los pacientes norteamericanos con carcinoma hepatocelular tienen un hígado cirrótico,⁶⁰ y aproximadamente 10 por ciento de los individuos con cirrosis tarde o temprano desarrollan carcinoma hepatocelular.^{61,62} El riesgo es más alto en los pacientes con hepatopatía por hemocromatosis hereditaria⁶³ o infección por el virus de la hepatitis B⁶⁴ o C^{64,65}. Otras causas de cirrosis que dan lugar al carcinoma hepatocelular son el alcoholismo, la infestación por esquistosoma, y la deficiencia homocigótica de alfa₁-antitripsina; la cirrosis hepática producida por la administración crónica de metotrexate también llega a producir cáncer. Son fundamentales en la patogenia molecular del carcinoma hepatocelular la desorganización y rearrreglo del ADN hepatocelular, que ocurre en situación de necrosis del hepatocito seguida de inflamación y regeneración. Esta necrosis puede ser secundaria a exposición a un agente infeccioso o tóxico exógeno.⁶⁶

De acuerdo a estudios minuciosos, existe una relación entre el virus de la hepatitis B y el carcinoma hepatocelular. Este es común en partes del mundo donde la frecuencia de la infección por el virus de la hepatitis B es más alta; estudios prospectivos realizados en zonas de alto riesgo, como Taiwan, demuestran que el tumor maligno se presenta con una frecuencia 200 veces mayor en los portadores del antígeno de superficie de la hepatitis B que en los no portadores.^{64,67} Además, en el genoma de las células tumorales y de los hepatocitos normales de los pacientes con carcinoma hepatocelular se han identificado secuencias del virus de la hepatitis B integradas al ADN, lo cual indica que ocurre una integración

viral antes del desarrollo de la neoplasia macroscópica.⁶⁴ Aunque estas observaciones podrían sugerir que el virus de la hepatitis B es la causa directa del carcinoma hepatocelular, está claro que la enfermedad maligna se origina también en pacientes sin pruebas serológicas de exposición viral, sobre todo en regiones de bajo riesgo. Como la cirrosis previa por cualquier causa parece ser el factor de riesgo individual más importante para el desarrollo del carcinoma hepatocelular, la relación estrecha entre la seropositividad para el antígeno de superficie de la hepatitis B y el carcinoma hepatocelular puede reflejar simplemente la frecuencia del virus de la hepatitis B como causa de cirrosis.^{61,68} Ya sea que la infección por el virus de la hepatitis B produzca en forma directa o indirecta cáncer hepático, es de esperar que los programas de vacunación llevados a cabo en China, sureste de Asia y zonas endémicas de África, para eliminar el virus de la hepatitis B, den lugar a una disminución importante en la frecuencia mundial del carcinoma hepatocelular.

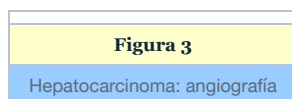
Datos cada vez más claros sugieren que el virus de la hepatitis C también es agente causal del carcinoma hepatocelular. La infección crónica con el virus progresa a cirrosis en el 20 a 30 por ciento de los casos.⁶⁶ Además, se han encontrado anticuerpos contra la hepatitis C en el suero de más del 50 por ciento de pacientes japoneses,⁶⁹ italianos,^{70,71} y españoles⁷² con carcinoma hepatocelular, la mayoría de los cuales no tenía evidencia previa de infección por el virus de la hepatitis B. Por último, se ha observado que ocurre carcinoma hepatocelular en por lo menos 14 (10.7 por ciento) de 131 pacientes que han desarrollado infección viral por hepatitis C después de una transfusión sanguínea.⁶⁵ A diferencia del virus de la hepatitis B, parece ser que el virus de la hepatitis C no se integra en el genoma del huésped, por lo que no es claro el mecanismo responsable de la supuesta hepatocarcinogénesis del virus.⁶⁴ Además, no se sabe si el riesgo del carcinoma hepatocelular puede disminuirse por el tratamiento de la infección por virus de la hepatitis C por medio de interferón alfa.⁷³

Las causas no cirróticas del carcinoma hepatocelular incluyen ingestión de alimentos que contienen aflatoxinas (metabolitos del moho *Aspergillus flavus*), que se piensa causan una mutación específica en el gen supresor de tumores *p53*,⁷⁴ e ingestión de suplementos hormonales como los anticonceptivos orales⁷⁵ y los andrógenos exógenos.⁷⁶

DIAGNOSTICO

La manifestación clínica más frecuente que hace que el paciente con carcinoma hepatocelular busque atención médica es la aparición de una masa dolorosa en el cuadrante superior derecho o en el epigastrio que se acompaña de pérdida de peso. Un roce audible y palpable en la región de la masa hepática indica una neoplasia hepática primaria, más que una lesión metastásica. En pacientes cirróticos, el desarrollo del carcinoma hepatocelular va precedido de ascitis, hipertensión portal y un deterioro relativamente súbito. Casi en todos los casos se observan valores anormales en las pruebas de funcionamiento hepático estándar, como las aminotransferasas séricas y la fosfatasa alcalina, pero sus concentraciones sanguíneas normales no descartan el diagnóstico.

El ultrasonido y la tomografía computada del hígado permiten determinar la distribución anatómica de carcinoma hepatocelular y también sirven de guía para realizar una biopsia por punción percutánea. Sin embargo, la angiografía (y quizá la IRM) es más útil para diferenciar entre la mayor parte de los carcinomas hepatocelulares y las metástasis hepáticas, así como para determinar si es posible la extirpación del tumor. En la angiografía, el carcinoma hepatocelular tiene un aspecto muy vascularizado [ver figura 3]; en cambio, casi todas las metástasis son hipocelulares. Es característico que el carcinoma hepatocelular comprima la vena cava inferior, la vena porta o ambas. El examen de una muestra de biopsia obtenida por punción percutánea también es de utilidad para establecer el diagnóstico; sin embargo, a veces es necesario examinar la muestra en el microscopio electrónico para visualizar los canalículos biliares característicos que rodean a las células tumorales.



Se ha estudiado a la α -fetoproteína como marcador del carcinoma hepatocelular. Este antígeno oncofetal carece de especificidad porque sus concentraciones séricas también se encuentran elevadas en los paciente que tienen otras neoplasias, como tumores de células germinales de los testículos, de los ovarios o carcinoma del páncreas o del estómago que han producido metástasis al hígado. El antígeno también carece de sensibilidad: 25 a 35 por ciento de los pacientes en EUA con carcinoma hepatocelular tienen concentraciones séricas normales de α -fetoproteína. Sin embargo, aproximadamente 70 por ciento de los pacientes con carcinoma hepatocelular recién diagnosticados tienen una concentración elevada de α -fetoproteína en el suero,⁷⁷ y sus valores se relacionan directamente con lo avanzado de la enfermedad. Se están realizando estudios para establecer si la determinación periódica de las concentraciones de α -fetoproteína en los pacientes de alto riesgo, como los portadores del virus de la hepatitis B, sirve de técnica de detección para localizar carcinomas hepatocelulares ocultos en una etapa más temprana y con más posibilidades de curación.⁷⁸

El carcinoma hepatocelular se ha relacionado con varios síndromes paraneoplásicos,⁷⁹ principalmente eritrocitosis e hipercalcemia, las cuales es probable que sean originadas por la liberación de un factor hormonal por las células tumorales, así como hipoglucemia, que se debe a un

aumento en la tasa de utilización de la glucosa por el hígado y a una disminución en su tasa de producción por este órgano. El carcinoma hepatocelular también se asocia a disfibrinogenemia y a la síntesis de moléculas de protrombina anormales que dan por resultado pruebas de coagulación alteradas. También se produce una proteína fijadora de vitamina B₁₂ anormal, lo cual da lugar a un aumento en las concentraciones séricas de vitamina B₁₂.

El pronóstico para los pacientes con carcinoma hepatocelular es más adverso cuando existe ictericia, cirrosis y metástasis a los pulmones o a los huesos. La supervivencia media tanto para los pacientes norteamericanos como los africanos sólo es de cuatro a seis meses.

TRATAMIENTO

La resección radical es la única esperanza de curación en los pacientes con carcinoma hepatocelular. Con estos procedimientos quirúrgicos, que por lo general consisten en lobectomía o trisegmentectomía, se logran tasas de supervivencia a tres años de menos del 50 por ciento.⁸⁰ La tolerancia a esta cirugía tan extensa parece mejorar por la administración de nutrición parenteral perioperatoria.⁸¹ Se ha evaluado al trasplante hepático como opción en los pacientes con carcinoma hepatocelular,⁸⁰ y las tasas de supervivencia parecen ser semejantes a las de los pacientes sometidos a resección estándar, lo que dificulta definir el papel preciso del trasplante.⁸² Sin embargo, la mayoría de los pacientes con carcinoma hepatocelular no son candidatos para el tratamiento quirúrgico debido a que presentan cirrosis avanzada, tumores multifocales o depresión intensa de la función hepática. La resección hepática en estos casos ha dado lugar a tasas elevadas de mortalidad operatoria sin que se tenga un beneficio a largo plazo. La inducción de la necrosis tumoral mediante ligadura de la arteria hepática o mediante embolización arterial no operatoria con fragmentos de espumas de gelatina aunado a quimioterapia (quimioembolización) en pacientes con tumores vasculares inextirpables ayuda a mitigar el dolor.⁸² Lo mismo se ha logrado con inyecciones percutáneas de alcohol en el tumor o con radioterapia de haz externo.

Se han administrado agentes citotóxicos por vía intravenosa o a través de un catéter arterial intrahepático; este tratamiento se ha combinado con radiación hepática. Se han informado reducciones en el tamaño de tumores medibles de 50 por ciento o más en 15 a 20 por ciento de los pacientes tratados con doxorubicina o 5-FU por vía intravenosa. Sin embargo, la quimioterapia raras veces hace que desaparezca por completo el tumor y la respuesta es de corta duración. No se han realizado estudios controlados que justifiquen el empleo sistemático de la quimioterapia arterial intrahepática.

Carcinoma de la vesícula biliar

Este tipo de carcinomas es muy raro en EUA. La epidemiología de la neoplasia tiene cierto paralelismo con la de la colelitiasis: los dos padecimientos se presentan con más frecuencia en mujeres que en hombres, su incidencia aumenta conforme avanza la edad y se asocia a ciertos grupos étnicos como indios de origen mexicano. En estudios de necropsias se han encontrado tumores en tres por ciento de las vesículas biliares que contenían cálculos en el momento del examen postmortem, en tanto que menos de 0.2 por ciento de las vesículas alitiásicas tenían tumores.⁸³ El tumor suele encontrarse en forma inesperada al realizar una colecistectomía como tratamiento de la colelitiasis. Los pocos pacientes con carcinoma circunscrito a la mucosa no requieren más tratamiento después de la operación y tienen una probabilidad de curación de 75 por ciento o más. La presencia de un tumor más invasor o la sospecha preoperatoria de cáncer clínicamente evidente presagia un pronóstico muy desfavorable. A pesar de la resección radical, que incluye la extirpación de la vesícula biliar, ganglios linfáticos regionales e incluso un fragmento del hígado adyacente, la tasa de supervivencia a cinco años es menor de cinco por ciento y no se modifica por la radiación o la quimioterapia posoperatoria.

Hay una relación estrecha entre el cáncer de la vesícula biliar, la colelitiasis y el comportamiento letal del tumor, por lo que se ha considerado la colecistectomía profiláctica en pacientes con colelitiasis asintomática. En estudios prospectivos de individuos asintomáticos con colelitiasis, se ha comprobado un riesgo de 50 por ciento de dolor abdominal intenso u otros síntomas relacionados con los cálculos al cabo de varios años de establecido el diagnóstico. El riesgo de cáncer de la vesícula biliar en estos individuos es menor de uno por ciento. Este último riesgo no es mayor que la mortalidad operatoria para la colecistectomía en la población general y es un poco más bajo que la mortalidad por colecistectomía en pacientes ancianos. Por lo tanto, no está justificada la colecistectomía como medida profiláctica del cáncer de la vesícula biliar.⁸³

Cáncer de colon y recto

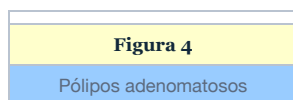
El cáncer del intestino grueso, después del pulmonar, es la segunda causa de muerte por cáncer en EUA. La frecuencia y la mortalidad por este trastorno maligno tan común no se han modificado considerablemente durante los últimos 40 años en los hombres, si bien la tasa de mortalidad ha disminuido un poco en las mujeres. Se desconoce la causa de esta disminución.

Más de 99 por ciento de los carcinomas de colon y recto son adenocarcinomas y la enfermedad por lo general ocurre en adultos de 50 años de edad o mayores, más en grupos de alto nivel socioeconómico.

Pólipos

Se piensa que la mayoría de los cánceres de colon y recto, independientemente de su etiología, se originan de pólipos adenomatosos. Estas lesiones potencialmente premalignas deben distinguirse de los pólipos juveniles (o hamartomas) y de los pólipos hiperplásicos, ninguno de los cuales parece originar cáncer.

Los pólipos adenomatosos se observan a simple vista, y forman protrusiones de la mucosa que pueden ser pedunculadas (unidas por una base angosta y un pedículo largo) o sésiles (fijas por una base ancha y plana sin pedículo)⁸⁴ [ver figura 4]. Desde el punto de vista histológico, los pólipos adenomatosos pueden ser tubulares (compuestos de glándulas tubulares que se extienden hacia abajo de la superficie exterior del pólipo), vellosos (compuestos de proyecciones epiteliales como dedos que se extienden hacia afuera de la superficie de la mucosa intestinal), o mixtos (tubulovellosos).⁸⁴ Mientras más grande sea un pólipo, mayor posibilidad de que contenga un componente velloso. Los pólipos vellosos contienen con más frecuencia carcinoma invasor que los pólipos tubulares del mismo tamaño.^{85,86} Independientemente del tipo histológico, los pólipos grandes, en especial los de más de 1.5 cm de diámetro, tienen más probabilidad de contener carcinoma invasor.^{85,87,88}



Las siguientes evidencias de fuentes distintas han originado la hipótesis de que los cánceres de colon se desarrollan de pólipos adenomatosos premalignos:

1. Los países en los que el cáncer de colon es prevalente también tienen alta prevalencia de pólipos adenomatosos colónicos, por el contrario, una baja prevalencia de cáncer de colon correlaciona con baja prevalencia de este tipo de pólipos.⁸⁹
2. Los pacientes sometidos a resección de pólipos adenomatosos tienen mayor riesgo de desarrollar después cáncer de colon y recto.^{90,91}
3. Los pólipos adenomatosos ocurren en personas más jóvenes que los carcinomas,⁹² dato que es compatible con la idea de que los pólipos son las lesiones precursoras.
4. La propensión a desarrollar pólipos adenomatosos y cáncer de colon y recto se hereda en forma conjunta.
5. La polipectomía colonoscópica reduce la incidencia esperada de cáncer de colon y recto.⁹⁴

Los pólipos adenomatosos son comunes: los estudios de autopsia han demostrado que estas lesiones están presentes en más del 30 por ciento de las personas mayores de 50 años y que su prevalencia aumenta con la edad.⁹⁵ Sin embargo, menos de uno por ciento de los pólipos adenomatosos se vuelven malignos.⁹²

Después de que se detecta un pólipo adenomatoso, todo el intestino grueso debe observarse por endoscopia porque se encuentran lesiones sincrónicas en alrededor del 33 por ciento de los casos. Por lo tanto, la colonoscopia debe repetirse en forma periódica, incluso en ausencia de un cáncer demostrado antes, porque los pacientes en los que se detecta un pólipo adenomatoso tienen un riesgo de 30 a 50 por ciento de desarrollar otro adenoma y mayor que la población general de presentar cáncer de colon y recto.⁹⁶ El riesgo de un cáncer de colon subsecuente parece depender del tipo histológico, el tamaño y el número de adenomas encontrados en el momento del examen inicial.^{97,98} Se piensa que los pólipos adenomatosos requieren más de cinco años de crecimiento antes de que se vuelvan clínicamente significativos, y los resultados de un estudio aleatorio extenso demostraron que no requiere realizarse colonoscopia con más frecuencia que cada tres años.⁹⁹

Alteraciones genéticas

La evolución de la mucosa colónica normal, que comienza desde un pólipo adenomatoso benigno a un pólipo que contiene cáncer y después a un carcinoma invasor grave, se ha asociado con una serie de eventos genéticos que incluyen la activación mutacional del proto-oncogen así como la pérdida de varios genes que en condiciones normales suprimen la tumorigénesis¹⁰⁰. Estos eventos genéticos incluyen mutaciones puntiformes en el proto-oncogén K-ras tanto en adenomas como en cánceres,^{100,101} hipometilación del ADN, que causa activación génica,¹⁰² pérdida de ADN (pérdida alélica) en el sitio de un gen supresor de tumores en el cromosoma 5 (5q21) tanto en adenomas como en carcinomas,^{100,103} pérdida

alélica en el sitio de un gen supresor de tumores en el cromosoma 18q (el gen DCC) en pólipos grandes y en la mayoría de los carcinomas,^{100,104} y pérdida alélica en el cromosoma 17p que se asocia con mutaciones en el gen supresor de tumores *p53*, que ocurre sobre todo en carcinomas, y no en pólipos.^{100,105}

Estas alteraciones moleculares adquiridas (mutaciones somáticas) parecen ocurrir en un patrón que es paralelo a la progresión de la tumorigénesis colónica.¹⁰⁰ Aunque el modelo actual del proceso carcinogénico incluye cinco pasos, muchos más parecen estar involucrados. No se sabe si las aberraciones genéticas ocurren siempre en una secuencia particular. Sin embargo, debido a que solo una minoría de los pólipos adenomatosos progresan al cáncer,⁹² es posible que todas las alteraciones moleculares deban ocurrir para que se desarrolle el carcinoma invasor.

EPIDEMIOLOGIA Y ETIOLOGIA

Dieta

La gran mayoría de los casos de cáncer de colon y recto parecen relacionarse con factores ambientales.¹⁰⁶ A nivel mundial, la enfermedad ocurre con más frecuencia en individuos de clase socioeconómica más alta que viven en zonas urbanas. Estudios epidemiológicos en diversos países han comprobado una relación directa entre el cáncer de colon y recto y el consumo por persona de calorías, grasas y aceites en la dieta y proteínas de carne; además, la mortalidad por cardiopatía coronaria se relaciona directamente con la mortalidad por cáncer de colon y recto. Las variaciones geográficas en la frecuencia no parecen guardar alguna relación con diferencias genéticas, ya que los grupos de emigrantes por lo general adoptan las tasas de frecuencia de cáncer de colon y recto prevalentes en los países a donde emigran. Además, grupos de individuos como los Adventistas del Séptimo Día y los Mormones, cuyo modo de vida y hábitos dietéticos difieren un poco de los vecinos, tienen tasas de frecuencia y mortalidad mucho más bajas de este tipo de cáncer. Por otra parte, en Japón la frecuencia de este tipo de cáncer ha aumentado en virtud de que muchas personas de ese país han adoptado una dieta más parecida a las de los países occidentales industrializados. Por lo tanto, se ha propuesto que los factores causales del cáncer de colon y recto están relacionados con la dieta.

Contenido de fibra Burkitt¹⁰⁷ observó que los bantués sudafricanos ingieren una dieta mucho más rica en fibras, evacúan heces más voluminosas a intervalos más cortos y tienen una frecuencia más baja de cáncer de colon que las personas de la misma edad y sexo de los países industrializados, y por lo tanto propuso que las tasas más altas de cáncer de colon y recto en la sociedad occidental se debían en gran parte a la escasa ingestión de fibras en la dieta. Según esta teoría, la fibra de los alimentos acelera el tránsito intestinal, lo cual reduce la exposición de la mucosa colónica a agentes cancerígenos potenciales, además, la mayor cantidad de fibra diluye estos agentes cancerígenos, ya que aumenta el volumen de las heces.¹⁰⁸ Sin embargo, esta teoría parece un poco simplista cuando se somete a un análisis cuidadoso. Si bien la ingestión de fibra por lo general es mayor en los países donde la frecuencia de cáncer de colon y recto es baja, hay infinidad de diferencias ambientales entre los países en desarrollo y los industrializados e incluyen otras diferencias importantes en la dieta, como la cantidad de carne y grasa que se consume. Además, aunque el aumento en la ingestión de fibra probablemente aumenta el volumen de las heces, no hay pruebas concluyentes de que una dieta rica en fibra acorte en realidad el tiempo de tránsito intestinal. Por otra parte, una dieta baja en este componente da lugar a estreñimiento crónico y a trastornos concomitantes como diverticulosis. Si una dieta baja en fibra fuera un factor importante en la patogenia del cáncer de colon y recto, los individuos con diverticulosis deberían tener un mayor riesgo de desarrollarlo, lo cual no parece ser el caso.

Grasas animales Wynder y Reddy examinaron la relación entre el cáncer de colon y recto y la cardiopatía coronaria en relación con el aumento en la frecuencia de tumores del colon en regiones geográficas donde el consumo de carne es elevado.¹⁰⁹ Estos investigadores propusieron que la ingestión de grasas animales saturadas da lugar a un aumento en la proporción de anaerobios en la microflora del intestino, lo cual provoca desconjugación de ácidos biliares normales; se considera que estos ácidos biliares desconjugados son cancerígenos. Esta hipótesis tentadora es apoyada por varios estudios en los que se encontró aumento en las cantidades de anaerobios fecales en las heces de los pacientes con cáncer colónico. Además, no se han podido alterar los componentes de la microflora fecal mediante alteraciones en la dieta por corto tiempo.

Es importante que estudios prospectivos de cohortes han demostrado que los pacientes con concentraciones elevadas de colesterol en suero,¹¹⁰ en especial aumento en las lipoproteínas de baja densidad y reducción en las de alta densidad,¹¹¹ tienen mayor riesgo de desarrollar adenomas y cáncer de colon y recto. Aún más convincentes son los resultados del Estudio de Salud de Enfermeras, un estudio prospectivo de casos y controles que incluyó a más de 80,000 mujeres que completaron un cuestionario sobre dieta, y que demostró una relación positiva entre la ingesta alta de grasa animal (pero no vegetal) y el desarrollo de cáncer de colon y recto.¹¹² Se ha observado una relación semejante entre una dieta alta en grasa saturada y un mayor riesgo de adenomas de colon y recto entre más de 7,000 hombres que participaron en el Estudio de Seguimiento de Profesionales de la Salud.¹¹³

Otros factores dietéticos Se han propuesto otros factores dietéticos, además de la fibra, como agentes que protegen al intestino grueso del cáncer.¹⁰⁶ Varios investigadores han observado que los pacientes que desarrollan cáncer de colon y recto ingieren menos vegetales crucíferos (como col, col de brucas y brócoli) que la población general, y que los indoles, que se encuentran en estas legumbres, inhiben en condiciones experimentales la carcinogénesis inducida en animales. No se sabe si estos indoles en la dieta producen tal efecto en los seres humanos. Algunos

estudios de laboratorio también han indicado que los agentes cancerígenos en el intestino puedan ser inactivados por el calcio de la dieta a través de la formación de jabones insolubles.¹¹⁴ El añadir calcio oral a la dieta de 10 familias asintomáticos de pacientes con cáncer de colon redujo de manera importante la proliferación de las células del epitelio del colon;¹¹⁵ además, en un estudio prospectivo de las costumbres dietéticas de 1,954 hombres durante 19 años, se observó que el riesgo de cáncer de colon y recto se relacionaba inversamente con la ingestión de calcio y vitamina D.¹¹⁶

Los datos epidemiológicos indican que la dieta tiene un papel etiológico importante en el cáncer de colon y recto. Al parecer la ingesta alta de grasa animal es el elemento dietético que más se asocia con riesgo de cáncer de colon.

Síndromes hereditarios

Hasta 25 por ciento de los pacientes con cáncer de colon y recto tienen antecedente familiar de la enfermedad, lo cual indica la intervención de un factor genético. Estos tipos de cáncer de colon hereditario se dividen en dos clases principales: el síndrome de poliposis, bien estudiado pero que se presenta con poca frecuencia, correspondiendo al uno por ciento de los casos, y el síndrome no polipósico, que se conoce cada vez más, y que causa el cinco a 10 por ciento de los casos.¹¹⁷

Poliposis colónica La poliposis familiar colónica es un padecimiento raro que se transmite con un rasgo autosómico dominante; se caracteriza por la aparición de millares de pólipos adenomatosos en el colon, típicamente cada uno menor de 1 cm de diámetro. Estos pólipos pueden en ocasiones acompañarse de datos extracolónicos, como osteomas, tumores desmoides, quistes epidermoides y sebáceos, lesiones retinianas pigmentadas, pólipos del tubo digestivo superior y cánceres periampulares (síndrome de Gardner) o tumores cerebrales (síndrome de Turcot).¹¹⁷ La poliposis colónica se asocia con una delección en el cromosoma 5q21 (conocida como gen *APC*)¹¹⁸ en las células neoplásicas (mutación somática) y en las células normales (mutación de línea germinal), que aparentemente causa el patrón proliferativo anormal en la mucosa del colon.¹¹⁹

Los pacientes con poliposis colónica nacen con una mucosa de apariencia normal, y los pólipos se desarrollan durante la segunda y tercera décadas de la vida. Si no se realiza tratamiento quirúrgico, casi es seguro que se presente cáncer de colon y recto antes de los 40 años. En consecuencia, se ha sugerido la resección de todo el colon para evitar la transformación maligna. En el pasado, las alternativas quirúrgicas incluían colectomía total con ileostomía permanente y colectomía subtotal con anastomosis ileorrectal. Este último procedimiento se complica por la aparición frecuente de pólipos rectales, que suelen requerir de una proctectomía subsecuente. Recientemente se ha sugerido realizar colectomía con proctectomía mucosa seguida de anastomosis ileoanal.¹²⁰

Se ha dado importancia al estudio del tratamiento médico como una alternativa en los pacientes con poliposis colónica. En un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo de 22 pacientes, la administración de sulindac, un antiinflamatorio no esteroide (AINE) produjo reducción estadísticamente significativa en el número de pólipos y su diámetro promedio.¹²¹ Sin embargo, en ningún paciente se erradicaron por completo todos los pólipos, mismos que crecieron de nuevo cuando se suspendió el tratamiento. Por lo tanto, la colectomía sigue siendo el tratamiento principal para los pacientes con poliposis colónica.

Se ha recomendado la vigilancia gastroduodenoscópica periódica para los pacientes con poliposis colónica y con síndrome de Gardner porque estos pacientes tienen mayor riesgo de sufrir lesiones precancerosas gástricas y adenomas duodenales.¹²² Los familiares en primer grado de los pacientes con poliposis colónica deben ser examinados con frecuencia desde los 10 años de edad y por lo menos hasta los 40 en busca de la presencia de adenomas. La proctosigmoidoscopia es un procedimiento de escrutinio adecuado porque los pólipos tienden a distribirse desde el ciego y hasta el ano. Una alternativa, aún en etapa experimental, consiste en identificar a los portadores de este trastorno por pruebas moleculares del ADN aislado de las células mononucleares de sangre periférica en busca del gen *APC* mutado.¹²³ La detección de esta mutación de línea germinal permite hacer el diagnóstico definitivo durante la infancia, antes de que se desarrollen los pólipos.

Cáncer de colon y recto hereditario no asociado a poliposis El cáncer de colon y recto hereditario no asociado a poliposis (CCHNP) también es un trastorno autosómico dominante. Los criterios clínicos que caracterizan a este síndrome incluyen la existencia de tres o más familiares con cáncer de colon y recto demostrado histológicamente, uno de los cuales es familiar en primer grado de los otros dos, historia familiar de uno o más casos de cáncer de colon y recto diagnosticado antes de los 50 años, y la existencia de casos de cáncer en por lo menos dos generaciones de la familia. La edad promedio en la que aparecen los adenocarcinomas es de menos de 50 años, que es 10 a 15 menos que la edad promedio a la que aparecen en la población general.¹²⁴ A diferencia de la poliposis colónica, el CCHNP se asocia con una frecuencia muy alta de cánceres que se desarrollan en el colon proximal. Las familias con CCHNP suelen incluir personas con múltiples cánceres primarios, y en las mujeres existe especial asociación entre el cáncer de colon y recto y el carcinoma endometrial u ovárico. Se ha recomendado que los miembros de la familia se sometan a colonoscopia cada dos años comenzando a los 25 años de edad, con biopsia endometrial y ultrasonido pélvico periódicos en las mujeres potencialmente afectadas.¹¹⁷ Sin embargo, no existen datos que validen esta estrategia de escrutinio.

El CCHNP se ha asociado con mutaciones de línea germinal de varios genes, en especial *hMSH2*, localizado en el cromosoma 2,^{125,126} y *hMLH1*, localizado en el cromosoma 3.^{127,128} Estas mutaciones causan errores en la replicación del ADN y se piensa provocan inestabilidad del ADN por defectos en sus mecanismos de reparación, causando un crecimiento celular anormal y el desarrollo tumoral.¹¹⁷ Las pruebas genéticas de las células mononucleares de sangre periférica para detectar estas mutaciones y la inestabilidad del ADN pronto se convertirán en el principal medio de diagnóstico del CCHNP.

Otras condiciones con alto riesgo

Enfermedad intestinal inflamatoria. El carcinoma de colon y recto es una complicación tardía frecuente en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria crónica.

Ureterosigmoidostomía Se ha informado una frecuencia de cáncer de colon de 5 a 10 por ciento 15 a 30 años después de una ureterosigmoidostomía realizada para corregir la extrofia congénita de la vejiga. Es característico que los tumores se desarrollen en un sitio distal al implante del uretero, donde la mucosa del colon tiene un contacto crónico con la orina y las heces.¹²⁹

Bacteremia por *Streptococcus bovis* Por razones que se desconocen, los pacientes que desarrollan endocarditis o septicemia por *S. bovis*, una bacteria fecal rara, tienen una alta frecuencia de neoplasias ocultas de colon y recto.¹³⁰ Al parecer, en estos individuos son recomendables los programas de detección mediante exámenes endoscópicos o radiográficos.

Uso de tabaco Existen evidencias de estudios prospectivos en cohortes de pacientes masculinos¹³¹ y femeninos,¹³² de que el tabaquismo puede facilitar el desarrollo de adenomas de colon y recto. Al parecer la historia de más de 35 años de tabaquismo aumenta el riesgo de este tipo de cáncer, aunque aún no son claros los mecanismos biológicos del efecto carcinogénico.

PREVENCIÓN PRIMARIA (QUIMIOPREVENCIÓN)

Se ha estudiado la utilidad de la quimiopreención con diversos compuestos sintéticos y naturales administrados por vía oral como un medio de inhibir el desarrollo del cáncer de colon. Los compuestos más eficaces parecen ser la aspirina y otros AINE, que se piensa suprimen la proliferación celular al inhibir la síntesis de prostaglandinas.¹³³ Los estudios de casos y controles han sugerido que el uso regular de aspirina disminuye el riesgo de adenomas colónicos¹³⁴ y carcinomas¹³⁵, lo mismo que la muerte por cáncer de colon.¹³⁶ Aunque este efecto preventivo no se confirmó en un estudio aleatorio, doble ciego,¹³⁷ la duración del uso de aspirina en este estudio pudo haber sido insuficiente.¹³⁸ El efecto inhibitorio de la aspirina sobre la carcinogénesis del colon parece aumentar con el tiempo de uso del medicamento.¹³⁹

También se han probado las vitaminas antioxidantes como medio para prevenir el cáncer de colon y recto porque estos micronutrientes existen en dietas ricas en frutas y vegetales, que se han asociado con tasas más bajas de la enfermedad.¹⁴⁰ Aunque se ha propuesto que el uso de antioxidantes como el ácido ascórbico (vitamina C), el α -tocoferol (vitamina E) y el β -caroteno es un método promisorio de prevenir el cáncer humano,¹⁴¹ un estudio aleatorio y prospectivo de 864 pacientes sometidos a extirpación de un adenoma de colon no demostró que estos agentes pudieran reducir la incidencia de adenomas subsecuentes.¹⁴²

En estudios prospectivos de cohortes, el tratamiento con remplazo estrogénico pareció disminuir el cáncer de colon y recto en las mujeres,^{143,144} quizá por alterar la síntesis y composición de los ácidos biliares. El uso diseminado de tratamiento estrogénico sustitutivo en mujeres posmenopáusicas puede explicar la reducción en la mortalidad por cáncer de colon y recto que se ha notado que ocurre en las mujeres desde hace algunos años.¹

ESCRUTINIO

La justificación del escrutinio en el cáncer de colon y recto se basa en que la detección más temprana de tumores localizados y superficiales en individuos asintomáticos aumenta la tasa de curación quirúrgica. Los programas de escrutinio parecen estar especialmente justificados para personas con familiares en primer grado con cáncer de colon. En estas personas el riesgo relativo aumenta a 1.7 o 1.8,^{145,146} y parece ser aún mayor si los familiares sufrieron el cáncer a una edad menor de 55 años.¹⁴⁵ Los procedimientos de escrutinio disponibles en la actualidad para personas asintomáticas incluyen examen digital del recto, prueba de sangre oculta en heces, sigmoidoscopia (usando un instrumento rígido o un fibroscopio flexible), enema de bario con doble contraste y colonoscopia. Cada uno de estos procedimientos tiene algunas limitaciones y pocos han sido evaluados en forma objetiva en relación con su eficacia.

La mayor parte de los esfuerzos para detectar el cáncer han consistido en el tacto rectal y la prueba de sangre oculta en las heces. El primero debe ser parte de toda valoración física sistemática en adultos mayores de 45 años de edad; no sólo porque es una maniobra fácil para la detección de tumores en la porción distal del intestino, sino también porque es el mejor método para detectar cáncer de próstata en los hombres y forma

parte del examen pélvico en las mujeres. El empleo de las pruebas de sangre oculta en heces como método de detección fue facilitado por el advenimiento de la prueba Hemoccult, la cual consiste en extender una pequeña cantidad de excremento en un trozo de papel impregnado de guayaco. Enseguida se expone la muestra a peróxido de hidrógeno, y la presencia de hemoglobina en las heces da lugar a la oxidación de un compuesto fenólico, que produce un color azul. Para evitar resultados falsos positivos, los pacientes deben evitar ingerir irritantes gastrointestinales como aspirina y hierro oral y deben eliminar de la dieta la carne y sus derivados desde varios días antes de la prueba. Para evitar resultados falsos negativos, los pacientes deben comer alimentos ricos en residuo, evitar la ingestión de vitamina C y entregar hasta seis muestras de excremento fresco. Es comprensible que estos requisitos limiten el cumplimiento por parte del paciente.

Sin embargo, aun cuando se realice la prueba Hemoccult en condiciones óptimas, tiene muchas otras limitaciones como prueba de detección.^{147,148} Entre 35 y 50 por ciento de los pacientes con cáncer intestinal comprobado tendrán una reacción Hemoccult fecal negativa, probablemente porque los carcinomas colorrectales producen hemorragia intermitente. Los adenomas colónicos benignos se asocian a una tasa aún más alta de resultados falsos negativos. Se han investigado grupos de personas asintomáticas no controladas, y se ha observado que cuatro a seis por ciento de los individuos sometidos a la prueba tienen sangre oculta en las heces. Sólo cinco a 10 por ciento de estos pacientes con pruebas positivas tienen cáncer de colon y recto, y otro 20 a 30 por ciento tienen pólipos benignos. Por lo tanto, la mayoría de los pacientes asintomáticos con sangre oculta en heces positiva no tendrán neoplasias de colon y recto. No obstante, los enfermos que tienen una prueba Hemoccult positiva requieren de una valoración médica más minuciosa, que incluye examen sigmoidoscópico, enema de bario y colonoscopia, procedimientos que no sólo son costosos, incómodos y a menudo dolorosos, sino que también se asocian con un riesgo pequeño pero definido (en el caso de la colonoscopia) de perforación intestinal.

La morbilidad y el costo de estos estudios se justificaría si la minoría de los pacientes en una neoplasia oculta que se detecta por el escrutinio de Hemoccult tuvieran mejor pronóstico y mayor supervivencia. Varios estudios prospectivos han valorado este aspecto.¹⁴⁹ Dos de los estudios, uno de casos y controles de 485 pacientes con cáncer de colon y recto y 727 sujetos con edad y sexo equivalentes,¹⁵⁰ y un trabajo aleatorio y prospectivo de más de 46,000 participantes en Minnesota,¹⁵¹ mostraron que la prueba anual de escrutinio con Hemoccult disminuyó la mortalidad significativamente (25 y 33 por ciento, respectivamente). Sin embargo, el beneficio en el estudio de Minnesota se observó solo después de más de 13 años de seguimiento, y fue muy caro de lograr porque todos los resultados positivos (la mayoría de los cuales eran falsos positivos) fueron evaluados por colonoscopia.¹⁵¹ Aún más, parte de la reducción en la mortalidad observada en este estudio pudo haber sido causada por la posible selección para un escrutinio endoscópico más eficaz,¹⁵² y los estudios colonoscópicos pudieron haber proporcionado oportunidades adicionales para prevenir el cáncer al permitir a los clínicos extirpar pólipos adenomatosos potencialmente premalignos.⁹⁴

El uso del proctosigmoidoscopio rígido para la detección del cáncer se basa en la suposición de que más de 60 por ciento de las lesiones en etapa temprana se localizan en el rectosigmoide. Sin embargo, por razones desconocidas, ha existido una reducción constante durante varias décadas en la proporción de cánceres del colon que se originan en el recto, con un aumento correspondiente en la proporción de estas neoplasias que se originan en el colon proximal descendente.¹⁵³ A pesar de ello, un estudio de casos y controles ha demostrado que la proctosigmoidoscopia rígida reduce la mortalidad por cáncer de colon distal en personas sometidas a este tipo de escrutinio.¹⁵⁴ En la actualidad se dispone también de sigmoidoscopia flexible, que permite visualizar el colon hasta 60 cm hacia arriba. Con un entrenamiento adecuado, los médicos residentes¹⁵⁵ y las enfermeras¹⁵⁶ pueden realizar esta técnica en su totalidad. Aunque no existen estudios prospectivos que hayan validado la eficacia de la sigmoidoscopia flexible de fibra óptica como método de escrutinio, se ha sugerido que el uso de este método es el más promisorio y con mejor relación costo-eficacia entre los disponibles en la actualidad para la prevención del cáncer de colon y recto.^{157,158}

Ni el enema de bario con doble contraste ni la colonoscopia se han evaluado como técnicas de escrutinio de cáncer de colon y recto. Ambos métodos son más costosos e incómodos que la sigmoidoscopia flexible de fibra óptica, pero permiten visualizar todo el colon. La colonoscopia parece ser una mejor opción porque las alteraciones que se detectan, como pólipos, pueden biopsiarse o extirparse, lo que convierte al procedimiento tanto en diagnóstico como terapéutico.

Así pues, las técnicas de detección para el cáncer de colon y recto en individuos asintomáticos siguen siendo poco satisfactorias, y se requieren técnicas más eficaces. Las recomendaciones de organizaciones oficiales y privadas son contradictorias. En la actualidad, la Sociedad Americana contra el Cáncer sugiere que las personas asintomáticas sin factores de riesgo de cáncer de colon se sometan a un examen digital del recto cada año comenzando desde los 40 años de edad, a prueba anual de Hemoccult comenzando a los 50 años de edad y a sigmoidoscopia (de preferencia flexible con fibroscopio) cada tres a cinco años desde los 50 años de edad.¹⁵⁹

SINTOMAS INICIALES

Los síntomas iniciales que hacen que los pacientes con cáncer de colon y recto busquen atención médica varían de acuerdo a la localización anatómica de la lesión.

Como las heces son relativamente líquidas en el lado derecho del colon al pasar la válvula ileocecal, los tumores en el ciego y en el colon

ascendente pueden alcanzar un gran tamaño y producir una disminución importante de la luz intestinal sin ocasionar síntomas obstructivos o alterar de manera notoria los hábitos de defecación. Las lesiones en el colon ascendente con frecuencia se ulceran, lo cual origina una pérdida crónica de sangre en las heces; sin embargo, éstas conservan su color normal, por lo menos a simple vista. Por lo tanto, los pacientes experimentan síntomas relacionados con anemia, fatiga, palpitaciones e incluso angina de pecho y presentan una anemia hipocrómica microcítica indicativa de deficiencia de hierro. No obstante, como el tumor puede sangrar en forma intermitente, una prueba Hemoccult (ver antes) no siempre revela sangre oculta en las heces. En todo adulto que desarrolla anemia ferropénica, tal vez con la excepción de alguna mujer joven múltipara que esté menstruando, se debe realizar el examen radiográfico del intestino grueso por medio de un enema baritado de doble contraste. Si no se visualiza en forma adecuada todo el colon con este procedimiento, se realizará un examen colonoscópico.

Las heces se concentran más conforme pasan hacia el colon transverso. Los carcinomas que se originan en este segmento del intestino grueso producen dolor cólico abdominal y en ocasiones obstrucción e incluso perforación. La radiografía simple de abdomen con frecuencia revela anormalidades características en la distribución del gas en el colon. Los tumores que producen una disminución considerable de la luz (las llamadas lesiones en anillo de servilleta) en el colon transverso suelen ser más pequeños que los que se encuentran en la parte más proximal en virtud de que la duración breve y la distribución circunscrita de los síntomas permite un diagnóstico un poco más temprano.

Los carcinomas que se desarrollan en el rectosigmoides se acompañan de tenesmo, adelgazamiento de las heces y hematoquesia. La anemia es poco común, a pesar de la expulsión de cantidades abundantes de sangre roja fresca por el recto. Muchos pacientes y médicos atribuyen estos síntomas a hemorroides. Aunque éste puede ser el caso, el desarrollo de alteraciones en los hábitos intestinales, la presencia de rectorragia o ambas situaciones, deben ser motivo para realizar un tacto rectal y un examen proctosigmoidoscópico.

ESTADIFICACION Y PRONOSTICO

El pronóstico para los pacientes con adenocarcinoma del colon y el recto se relaciona muy estrechamente con la profundidad de penetración del tumor en la pared intestinal y la presencia o ausencia de afección a ganglios linfáticos y metástasis distantes. El sistema de clasificación que con más frecuencia se utiliza, que incorpora estas variables pronósticas, fue introducido por Dukes; desde entonces ha sido modificado por Kirklin, Astler y Coller, y otros. Recientemente, el sistema de Dukes se ha aplicado a un método de clasificación TNM, en el que T representa la profundidad de penetración del tumor, N la presencia o ausencia de afección a ganglios linfáticos y M la existencia o no de metástasis a distancia [ver figura 6]. Estos sistemas paralelos de estadificación subdividen al cáncer de colon y recto en las siguientes categorías:¹⁶⁰ las lesiones superficiales que no penetran la muscularis y no afectan los ganglios linfáticos regionales se clasifican como estadio A (T1N0M0), los tumores que penetran más profundo en la pared intestinal sin afectar ganglios linfáticos se designan como etapa B y se subdividen en B1 (T2N0M0) si el tumor está limitado a la muscularis o B2 (T3-4N0M0) si el tumor penetra o atraviesa la serosa. Los tumores que afectan ganglios regionales se clasifican como estadio C y se subdividen de manera análoga a las lesiones en estadio B como estadio C1 (T2N1M0) y C2 (T3-4 N1M0), y los tumores que metastatizan al hígado, pulmón, hueso y otros sitios anatómicamente distantes se clasifican como estadio D (TXNXM1). En ausencia de evidencia obvia de enfermedad metastásica, el estadio de la enfermedad puede determinarse solo por resección y análisis histológico del tumor.

Figura 6
Estadificación del cáncer de colon y recto

Etapas y pronóstico del cáncer de colon y recto				
Etapa		Descripción	Supervivencia a lo cinco años (por ciento)	
Dukes	TNM		1940 y 1950	1960 a la fecha
A	T1NoMo	Infiltración no más profunda que la submucosa	80	<90
B ₁	T2NoMo	Infiltración de la capa muscular, sin penetración de la pared intestinal, sin afección de ganglios linfáticos	60	85
B ₂	T3-4NoMo	Diseminación a través de la pared colónica, sin afección de ganglios linfáticos	45	70-75
C ₁	T2N1Mo	Infiltración de la capa muscular, sin penetración de la pared intestinal, sin afección de ganglios linfáticos	15-30	35-65
C ₂	T3-4N1Mo	Diseminación a través de la pared colónica, sin afección de ganglios linfáticos		
D	TXNXM1	Metástasis distantes	<5	<5

Nota: ver referencia 160.

Debido a que la mayor parte de las recurrencias después de la resección se presentan al cabo de tres a cuatro años, la tasa de curación se calcula razonablemente por la supervivencia a cinco años. Esta última está muy relacionada con la etapa de la enfermedad [ver figura 6]. Por razones inciertas, ha mejorado la supervivencia a cinco años de los pacientes en cada etapa durante los últimos decenios, aunque la tasa de mortalidad se ha mantenido constante. Esta aparente mejoría ha sido informada en instituciones individuales¹⁶¹ y en grupos integrados por varias instituciones¹⁶² y representa la experiencia de los hospitales de comunidad y afiliados a universidades.¹⁵¹ Es poco probable que las modificaciones en las técnicas quirúrgicas o en los factores etiológicos que dan lugar al desarrollo del tumor expliquen esta mejoría. Más bien, es posible que este cambio se deba a los procedimientos más exhaustivos de estadificación que comprenden la inspección transoperatoria cuidadosa del hígado y la cavidad peritoneal y la disección meticulosa del tumor extirpado, así como la identificación y examen de cada uno de los ganglios linfáticos que rodean al tumor.

La mayor atención que se ha dirigido a precisar los detalles patológicos también ha revelado que el pronóstico después de la resección no sólo se relaciona con la afección de los ganglios linfáticos regionales, sino que puede definirse con más exactitud por el número de ganglios afectados. De una manera similar a lo que ocurre con la afección de los ganglios axilares en las mujeres con cáncer de mama, el pronóstico en los pacientes con cáncer de colon y recto con afección de uno a cuatro ganglios linfáticos en el material quirúrgico es mejor que en los que tienen afección de cinco ganglios o más.¹⁶² Otros factores que indican un pronóstico desfavorable en los enfermos que han sido sometidos a resección completa incluyen tumores de tipo histológico poco diferenciado, adherencia del tumor a órganos adyacentes, perforación intestinal, obstrucción colónica en el momento del diagnóstico e invasión venosa por el tumor [ver tabla 2]. La elevación preoperatoria en las concentraciones del antígeno carcinoembrionario (ACE) (ver adelante) sugiere que el tumor tendrá recurrencia, sea cual sea la etapa clinicopatológica del material extirpado.^{163,164} El pronóstico también es menos favorable, en especial en los pacientes que han sido sometidos a resección de tumores en estadio B₂, cuando el contenido de ADN de las células malignas (i.e., ploidía) y el porcentaje de células proliferantes está aumentado,¹⁶⁵ o cuando existe

pérdida alélica del cromosoma 18q.¹⁶⁶ En contraste con el pronóstico de los pacientes con la mayoría de los tumores sólidos, el pronóstico para los pacientes con cáncer de colon y recto no se modifica por el tamaño de la lesión primaria cuando se considera la afección ganglionar y la diferenciación histológica.¹⁶⁷

Tabla 2 Factores del mal pronóstico en el cáncer de colon y recto
Afección de ganglios linfáticos regionales Más de 4 ganglios linfáticos regionales afectados Penetración del tumor a través de la pared intestinal Datos histológicos poco diferenciados Adherencia del tumor a órganos adyacentes Perforación intestinal Obstrucción Invasión venenosa Elevación preoperatoria del título de ACE > 5.0 ng/ml Mayor contenido de ADN (aneuploidía) en las células malignas Pérdida alélica del cromosoma 18q

Inicialmente, el cáncer de colon y recto se disemina hacia los ganglios linfáticos regionales y luego, a través de la circulación de la vena porta, al hígado, el cual representa la víscera que con mayor frecuencia sufre metástasis; el hígado es el primer sitio de diseminación distal con un tercio de los pacientes con recurrencias y tarde o temprano resulta afectado en más de dos terceras partes de los pacientes, antes de su fallecimiento. Como regla, es excepcional que el carcinoma colorrectal se disemine a sitios supradiafragmáticos, como los pulmones o los ganglios supraclaviculares o a sitios menos comunes como el hueso o cerebro sin antes afectar al hígado. La principal excepción a esta regla ocurre en los pacientes cuyo tumor primario se encuentra en la parte distal del recto; las células tumorales que se desprenden de estas lesiones evaden el sistema de la vena porta y se diseminan en cambio a través del plexo venoso paravertebral hacia los pulmones o hacia los ganglios supraclaviculares.¹⁶⁸ El promedio de supervivencia después de la detección de metástasis distantes (etapa D) es de seis a nueve meses.

Antígeno carcinoembrionario

Si bien el ACE como marcador tumoral tiene algunas deficiencias, proporciona información útil en el manejo de los pacientes con carcinoma de colon y recto si se comprenden sus limitaciones y sus atributos^{169,170} [ver tabla 3]. El ACE es una glucoproteína que en un principio se encontró asociada sólo a carcinoma de colon y recto y a los tejidos intestinales de embriones y fetos (de ahí su nombre). Las concentraciones plasmáticas de ACE, que se determinan mediante un radioinmunoensayo del plasma, se han encontrado elevadas (más de 5.0 ng/ml) también en pacientes con muchas otras enfermedades malignas (i.e., carcinomas de estómago, páncreas, mama y pulmón) y en diversos padecimientos no malignos (i.e., hepatopatía alcohólica, enfermedad intestinal inflamatoria, tabaquismo intenso, bronquitis crónica y pancreatitis). Las concentraciones plasmáticas de ACE por lo general se elevan sólo cuando las células del tumor de colon y recto han penetrado a través de la pared intestinal (por lo menos etapa B₂). Por lo tanto, el ACE no es útil como prueba de detección, aun cuando se aplique a pacientes con signos y síntomas gastrointestinales o a individuos que tienen pólipos adenomatosos. La prueba es un indicador inconstante del tamaño de la masa tumoral; la concentración de éste se encuentra más elevada cuando existen metástasis hepáticas, aunque sean pequeñas, y se encuentra poco elevada en pacientes con recurrencias voluminosas. Los enfermos con tumores poco diferenciados con frecuencia no producen ACE.

Tabla 3 Concentración del ACE como indicador del cáncer de colon y recto

Usos

- Indicador preoperatorio del pronóstico
- Medida posoperatoria de extirpación completa del tumor
- Vigilancia de la respuesta de las metástasis al tratamiento
- Indicador muy sensible de recurrencia

Limitaciones

- Inespecífico: concentraciones elevadas en muchas enfermedades malignas y benigna
- Prueba de detección no satisfactoria
- Indicador errático de la masa de tejido tumoral
- No es producido por tumores poco diferenciados

A pesar de estas desventajas, el ensayo de ACE es útil en las siguientes situaciones:

1. Antes del tratamiento quirúrgico, la concentración de ACE se relaciona con la etapa de la enfermedad y sirve para predecir la incurabilidad quirúrgica: los valores preoperatorios de ACE mayores de 5.0 ng/ml se han asociado a un mal pronóstico, sea cual sea la etapa quirúrgica.^{163,164}

2. Después del tratamiento quirúrgico, las concentraciones de ACE sirven para determinar si la resección del tumor fue completa. Si los valores de ACE elevados antes de la operación no descienden a valores normales al cabo de cuatro semanas (el doble de la vida media plasmática del ACE) después de la operación, es probable que la resección haya sido incompleta o que existan metástasis ocultas.

3. Las concentraciones de ACE son de utilidad para vigilar la recurrencia de un tumor. El incremento en los valores de ACE en las determinaciones en serie anteceden a cualquier otra prueba clínica o de laboratorio de recurrencia de la enfermedad por un periodo de varios meses, y han servido de base para procedimientos quirúrgicos de revisión. Estas exploraciones quirúrgicas, que se realizan sólo después que no se ha logrado demostrar recurrencia del tumor mediante estudios no cruentos como radiografías torácicas, tomografía computada abdominal y pélvica y examen colonoscópico, revelan metástasis ocultas en más del 80 por ciento de los casos. Sin embargo, todavía existe controversia respecto a si estas metástasis pueden extirparse, si el procedimiento mejora la supervivencia y si el proceso tiene adecuada relación costo-beneficio.^{169,171}

4. El ensayo de ACE sirve para vigilar la respuesta al tratamiento de los pacientes con enfermedad metastásica. Los valores seriados de ACE guardan un paralelismo con la regresión o la progresión del tumor.¹⁷² Un incremento en las concentraciones de ACE es incompatible con la regresión del tumor, en tanto que la mayoría de los pacientes que responden al tratamiento muestran una disminución progresiva en los valores de ACE.

Se requieren mejores marcadores tumorales para el cáncer de colon y recto, se están investigando ya pruebas útiles de anticuerpos monoclonales. Hasta que se cuente en la clínica con éstos, el ensayo de ACE seguirá siendo útil para proporcionar información con relación al estado del tumor que por otros medios no se obtendría, por lo que deberá utilizarse en la atención de los pacientes con carcinoma de colon y recto.

TRATAMIENTO

Cirugía

La resección radical es la modalidad terapéutica que tiene mayores posibilidades de curación en los pacientes con carcinoma de colon y recto invasor. Los pacientes a quienes se piensa someter a tratamiento quirúrgico, que por lo general son ancianos, deben ser valorados antes de la operación para determinar si tienen metástasis mediante una exploración física exhaustiva, pruebas de funcionamiento hepático y radiografías torácicas. Estos estudios son especialmente apropiados para los individuos con enfermedades concomitantes importantes que podrían tener un alto riesgo quirúrgico y para los pacientes que tienen síntomas indicativos de diseminación hepática como pérdida de peso, anorexia y fiebre. La identificación de metástasis no constituye una contraindicación absoluta para el tratamiento quirúrgico en los pacientes que sufren hemorragia

gastrointestinal u obstrucción a causa del tumor, pero con frecuencia indica realizar un procedimiento quirúrgico más conservador cuyo objetivo principal es aliviar los síntomas. Antes de la operación, deberán determinarse los valores de ACE y, de ser posible, examinarse toda la mucosa intestinal mediante examen colonoscópico para detectar pólipos o neoplasias simultáneas.

El procedimiento quirúrgico para el cáncer colorrectal se basa en el patrón local de diseminación del tumor y en la anatomía vascular del intestino. Las resecciones limitadas o en cuña son inadecuadas; deben extirparse los ganglios linfáticos regionales que drenan un determinado segmento del intestino grueso junto con los vasos sanguíneos que lo acompañan, y los bordes quirúrgicos deben estar a una distancia de la lesión macroscópica de por lo menos 5 cm. Durante la laparotomía se examinará con cuidado todo el abdomen, incluyendo el hígado, hemidiafragmas y pelvis, y se palpará la totalidad del colon. El tratamiento quirúrgico de los tumores que se originan en la porción distal del recto constituye un problema especial porque el procedimiento quirúrgico tradicional que se utiliza en estas lesiones, la resección abdomino-perineal, deja a los pacientes con una colostomía del sigmoides permanente. Aunque esta operación sigue siendo inevitable en casi todos los casos de cáncer que se encuentra a 5 o 6 cm del borde anal, las nuevas engrapadoras permiten a los oncólogos quirúrgicos experimentados efectuar anastomosis terminotermiales en muchos pacientes con lesiones en la porción media del recto. Estas anastomosis, que no aumentan el riesgo de complicaciones o de recurrencia del tumor, permiten conservar el esfínter anal. También se logra conservar el esfínter anal usando la resección transanal o transcoccígea en pacientes seleccionados que tienen tumores superficiales no ulcerados demasiado cerca del ano como para realizar una anastomosis con grapas.¹⁷³

Una vez que los pacientes se recuperan de la resección completa de un carcinoma de colon y recto localizado, deben vigilarse en forma cuidadosa durante cinco años con examen físico semestral, biometría hemática, pruebas de funcionamiento hepático y pruebas de sangre oculta en heces anuales. Si antes de la operación no se realizó un examen colonoscópico completo, deberá llevarse a cabo en los primeros meses después de la operación. Aunque es motivo de controversia, puede ser útil determinar las concentraciones plasmáticas de ACE a intervalos de tres meses, ya que esta prueba es muy sensible para demostrar recurrencias de la enfermedad no detectables por otros medios (ver antes). No se ha establecido si está justificado valorar el hígado en forma sistemática como punto de referencia mediante gamagrafías con radioisótopos o tomografía computada cuando los estudios en sangre son normales.

Las recurrencias en la anastomosis o línea de sutura son raras si los bordes de la resección fueron suficientes. Sin embargo, los individuos que han sido sometidos a una resección adecuada, tienen una probabilidad de tres a cinco por ciento para desarrollar otro carcinoma intestinal durante su vida y un riesgo de 15 por ciento o más para desarrollar pólipos adenomatosos. Por lo tanto, a estos pacientes se les debe someter a una valoración periódica del colon restante más minuciosa que la que se realiza en la población general. Los pólipos colónicos tienen un crecimiento muy lento, por lo que no es necesario llevar a cabo dicha valoración con una frecuencia mayor de cada tres a cuatro años.⁹⁹

Radioterapia

La radioterapia tiene un papel importante en el tratamiento de los pacientes con tumores rectales en etapa B2 o C. En 30 a 40 por ciento de los pacientes que han sido sometidos a una resección completa el cáncer experimenta recurrencia local o regional.¹⁷⁴ Esta extraordinaria frecuencia de recurrencias probablemente se debe a dos factores: el espacio anatómico restringido en la pelvis limita la extensión de la resección, y la amplia red de los vasos linfáticos en la pared lateral de la pelvis inmediatamente adyacente al recto favorece la diseminación temprana de las células malignas hacia tejidos quirúrgicamente inaccesibles. Por lo tanto, se ha utilizado la radioterapia adyuvante para eliminar las células tumorales de los tejidos perirectales.

Al parecer es lógica la justificación de emplear radioterapia adyuvante para disminuir las recurrencias pélvicas, pero no se ha establecido si este tratamiento debe administrarse antes o después del quirúrgico. Los pacientes con carcinomas rectales grandes y potencialmente inextirpables requieren de radiación preoperatoria para disminuir lo suficiente el volumen del tumor y permitir su resección ulterior. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes con cáncer de colon y recto, el tiempo óptimo para la radioterapia parece ser después y no antes de la operación, por varias razones. Primero, no se retrasa la operación las cuatro o cinco semanas que se requieren para administrar la radioterapia. Segundo, si está indicada una operación en la que se salve el esfínter, es más factible que tenga éxito, ya que las complicaciones en las anastomosis son más frecuentes cuando el intestino afectado ha sido radiado recientemente. Tercero, como la etapa de la enfermedad no se determina sino hasta después de la operación, los pacientes que no se benefician con la radioterapia adyuvante, que son los que tienen tumores superficiales (etapa A o B) o difusos (etapa D), no tienen que ser sometidos a tratamientos innecesarios. Sin embargo, a pesar de estas consideraciones, los estudios prospectivos aleatorios demuestran que la radioterapia, preoperatoria¹⁷⁵ o posoperatoria,¹⁷⁶ no afecta por sí sola la supervivencia global, aunque ambas formas reducen la tasa de recurrencia local. La supervivencia sí se prolonga cuando la radioterapia adyuvante se combina con quimioterapia concomitante (ver adelante).

La administración de radioterapia en el posoperatorio, en dosis de 4,500 a 5,000 cGy, produce diarrea transitoria, cistitis e irritación de la piel perianal; es raro el daño crónico del intestino delgado o de la vejiga.¹⁷⁴

Quimioterapia

La administración de quimioterapia en pacientes con cáncer de colon y recto avanzado ha producido resultados contrastantes. En raras ocasiones los pacientes con enfermedad metastásica tienen una respuesta completa a la quimioterapia, aunque el 25 por ciento presentan una reducción mayor del 50 por ciento en la masa tumoral. El medicamento de elección para el cáncer de colon y recto es el 5-fluorouracilo (5-FU), que empezó a utilizarse hace más de 30 años en estudios clínicos. Aunque distintos esquemas de dosificación de 5-FU han producido diferentes tasas de respuestas en estudios controlados, ninguno ha dado como resultado un aumento importante en la supervivencia. Los esquemas de quimioterapia combinada que utilizan 5-FU no resultan más eficaces que el 5-FU administrado solo.¹⁷⁷

En vista de que los resultados clínicos indican que la monoquimioterapia con 5-FU sigue siendo el tratamiento más eficaz en pacientes con cáncer de colon y recto avanzado, la atención se ha enfocado a desarrollar métodos que aumenten la eficacia del medicamento. Se considera que este agente afecta el metabolismo celular sobre todo a través de la unión competitiva con la enzima timidilato sintetasa, lo que ocasiona inhibición en la síntesis de ADN por la disminución de timidina. Los datos de laboratorio indican que los folatos reducidos, como el ácido folínico (también conocido como leucovorín o factor citrovorum), aumentará la unión de 5-FU con la enzima timidilato sintetasa, incrementando de este modo el potencial del medicamento como agente antineoplásico.¹⁷⁸ Se notificó una tasa importante de mejoría en la respuesta tumoral objetiva en seis de siete estudios de pacientes con cáncer de colon y recto en los que se comparó la combinación de 5-FU y leucovorín con 5-FU solo; sin embargo, el efecto sobre la supervivencia fue modesto.¹⁷⁹

Sin duda, algunos pacientes se benefician y sobreviven más tiempo después del tratamiento con 5-FU o 5-FU más leucovorín, y las investigaciones actuales intentan optimizar el método de su administración; sin embargo, el tratamiento con 5-FU o con el esquema de 5-FU y leucovorín no cura al paciente y es potencialmente tóxico. Debe considerarse el criterio del médico y la preferencia del paciente para determinar cuando debe iniciarse la quimioterapia en individuos asintomáticos y para decidir si el tratamiento debe ser convencional (v.gr., utilizando 5-FU o 5-FU y leucovorín) o experimental.

La administración sistémica de agentes citotóxicos ha sido ineficaz en el tratamiento de la mayoría de los pacientes con carcinoma de colon y recto diseminado, por lo que se ha analizado la eficacia de administrar agentes antineoplásicos en forma directa en la arteria hepática para tratar las metástasis hepáticas. Teóricamente, la infusión de un agente quimioterápico en la arteria hepática aportaría una concentración mayor del medicamento en el lecho capilar del tumor que la que pudiera lograrse con la administración intravenosa; las lesiones malignas en el hígado reciben su aporte sanguíneo de la arteria hepática, en tanto que los hepatocitos normales son irrigados en forma predominante por la circulación porta.¹⁸⁰

Los estudios controlados que comparan la administración intrarterial de 5-FU o su metabolito activo floxuridina, con la administración intravenosa, demuestran que el método regional triplica la probabilidad de una respuesta objetiva. Sin embargo, no se ha demostrado que ocurra un aumento importante en la supervivencia global.¹⁷⁷ Además, la administración intrarterial prolongada de floxuridina ha ocasionado gastritis y hepatitis clínica en el 10 por ciento de los individuos tratados e ictericia en más del 20 por ciento.¹⁷⁷ Por lo tanto, la infusión de algún agente quimioterapéutico en la arteria hepática no ha resultado superior al tratamiento sistémico y debe considerarse un tratamiento experimental. Los pacientes con metástasis hepática única, sin datos clínicos o radiográficos de otras recurrencias tumorales, deben considerarse candidatos a resección hepática parcial porque estos procedimientos se asocian a tasas de supervivencia a cinco años de 25 a 30 por ciento cuando se realizan en pacientes bien escogidos y por cirujanos experimentales.¹⁸¹ Aún no se establece el efecto biológico que tiene erradicar estos nódulos tumorales por medio de criocirugía o inyecciones de alcohol.

Tratamiento adyuvante

Después de la resección completa de los carcinomas de colon y recto en etapa B2 o C, se ha administrado radioterapia y quimioterapia profiláctica (adyuvante) para eliminar micrometástasis no detectables y mejorar la supervivencia. Estas formas de tratamiento están logrando resultados cada vez más satisfactorios.

En varios estudios aleatorios prospectivos se ha comparado el 5-FU como tratamiento adyuvante único o una combinación de 5-FU y metil-CCNU contra no administrar tratamiento posoperatorio después de la resección total de cáncer colónico.¹⁸² Ninguno de estos estudios controlados y cuidadosamente conducidos, que incluyeron a un gran número de pacientes, ha demostrado un beneficio estadísticamente significativo.

Sin embargo, los resultados de dos estudios más recientes indicaron que la combinación de 5-FU con levamisol, que es un compuesto antihelmíntico, disminuyó de manera importante el riesgo de recurrencia de la enfermedad y aumentó la supervivencia en pacientes con enfermedad en etapa C al comparar con un grupo control no tratado.^{183,184} Hasta ahora, no se ha observado algún beneficio en pacientes en etapa B₂, posiblemente debido a que su pronóstico más favorable dificulta la identificación de cualquier beneficio producido por el tratamiento

adyuvante.

No se ha determinado el mecanismo por el cual el levamisol actúa como antineoplásico en esta combinación, pero se ha propuesto una acción inmunomoduladora. Aunque los resultados positivos de estos dos estudios no se han cuestionado, la contribución del levamisol en los resultados ha sido puesta en duda.¹⁸⁵ El levamisol no mejora la eficacia del 5-FU en pacientes con cáncer de colon y recto avanzado o en cultivos tisulares de células de cáncer de colon y recto.¹⁸² Además, la administración de levamisol en voluntarios normales no ha demostrado ningún efecto inmunomodulador en estudios inmunológicos.¹⁸⁶

En retrospectiva, los resultados positivos atribuidos a la adición de levamisol al 5-FU en estos estudios pudieron deberse a una administración más rigurosa del 5-FU y a mayor constancia del paciente que en estudios previos. La función del levamisol pudo haber sido mejor establecida si la combinación de 5-FU y levamisol hubiese sido comparada con la monoquimioterapia con 5-FU. Es muy probable que este aspecto sea aclarado cuando estén disponibles los resultados de las investigaciones actuales que comparan el esquema adyuvante de 5-FU y levamisol con la combinación de 5-FU y leucovorín y también con la combinación de 5-FU, leucovorín y levamisol. Sin embargo, por momento debe recomendarse el uso de rutina de la quimioterapia adyuvante después de la resección de carcinomas de colon en etapa C (pero probablemente no en etapa B₂).¹⁸⁷

Los estudios aleatorios prospectivos han indicado que la radioterapia posoperatoria disminuye la probabilidad de recurrencias locales y regionales después de la resección completa del carcinoma rectal en etapa B₂ o C, y al parecer también prolonga la supervivencia.¹⁸⁸⁻¹⁹⁰ En esta situación, es muy probable que la quimioterapia sirva para aumentar la eficacia de la radioterapia (i.e., radiosensibilización). La evolución más favorable ocurrió cuando se administró una infusión intravenosa continua de 5-FU a través de una bomba portátil durante el periodo de cuatro a cinco semanas de radioterapia.¹⁹⁰

Cáncer anal

Los tumores malignos de ano son poco frecuentes, y representan menos del dos por ciento de las lesiones malignas del intestino grueso.¹⁹¹ La mayoría de estos tumores se originan en el conducto anal, que es la zona que se extiende desde el anillo anorrectal hasta una región equidistante de la línea dentada (o pectínea) y el anillo anal. Los carcinomas que se desarrollan proximalmente a la línea dentada (i.e., en la zona de transición entre la mucosa glandular del recto y el epitelio escamoso de la parte distal del ano) se conocen como tumores cuboides, basoloides o cloacogénicos; cerca de una tercera parte de las lesiones del ano presentan este subtipo histológico. Los carcinomas que se desarrollan distalmente a la línea dentada tienen histología de células epidermoides, se ulceran con más frecuencia y representan cerca del 55 por ciento de los tumores anales. El pronóstico en pacientes con carcinomas de ano y células escamosas y de células cuboidales es idéntico cuando se realizan el ajuste por el tamaño del tumor y la presencia o no de afección linfática.¹⁹²

Los carcinomas de ano ocurren con mayor frecuencia en individuos con antecedentes de irritación anal crónica. Esta irritación puede ser resultado de condilomas acuminados (i.e., lesiones virales que se piensa son causadas por infección con papilomavirus¹⁹³), fistulas o fisuras perianales, leucoplasia y hemorroides crónicas. El riesgo de cáncer anal es mayor en varones homosexuales,¹⁹⁴⁻¹⁹⁵ tal vez por el trauma relacionado con el coito anal. También es mayor el riesgo en hombres y mujeres con síndrome de inmunodeficiencia adquirida,¹⁹⁶ quizá por el estado de inmunosupresión que los hace más susceptibles a las infecciones por papilomavirus.¹⁹⁷ Los carcinomas de ano ocurren con mayor frecuencia en individuos de mediana edad, se desarrollan con más frecuencia en mujeres que en hombres y se acompañan muy a menudo de hemorragia, dolor, sensación de una tumoración perianal y prurito anal en el momento del diagnóstico.¹⁹¹

Hasta hace poco el tratamiento de elección en pacientes con cáncer anal era la cirugía radical (resección abdominoperineal con toma de muestra de ganglios linfáticos y colostomía permanente). Sin embargo, un método terapéutico alternativo, que consiste en la aplicación de radiaciones con rayo externo y quimioterapia simultánea, ha dado como resultado la desaparición, demostrada por biopsia, de todos los tumores en más del 85 por ciento de los pacientes cuya lesión inicial era menor de 5 cm de diámetro.^{198,199} Se ha informado de recurrencias de tumores en cerca del 20 por ciento de estos pacientes. Por lo tanto, parece que el 70 por ciento de los enfermos con carcinomas de ano pueden ser curados con tratamiento no quirúrgico y que la cirugía radical debe reservarse para la minoría de pacientes con tumores residuales después del tratamiento inicial con radioterapia combinada con quimioterapia.

Bibliografía

1. Wingo PA, Tong T, Bolden S: Cancer statistics, 1995. *CA Cancer J Clin* 45:8, 1995 [PMID 7528632]

2. Blot WJ: Esophageal cancer trends and risk factors. *Semin Oncol* 21:403, 1994
3. Roth JA, Lichter AS, Putnam JB Jr, et al: Cancer of the esophagus. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 4th ed. DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, Eds. JB Lippincott Co, Philadelphia, 1993, p 776
4. Dowlathshahi K, Mobarhan S: Diet and environment in the etiology of esophageal carcinoma. *Frontiers in Gastrointestinal Cancer*. Levin B, Riddell RH, Eds. Elsevier Science Publishing Co, New York, 1984, p 1
5. Larsson LG, Sandstrom A, Westling P: Relationship of Plummer-Vinson disease to cancer of the upper alimentary tract in Sweden. *Cancer Res* 35:3308, 1975 [PMID 1192404]
6. Marger RS, Marger D: Carcinoma of the esophagus and tylosis: a lethal genetic combination. *Cancer* 72:17, 1993 [PMID 8508402]
7. Spechler SJ: Barrett's esophagus. *Semin Oncol* 21:431, 1994
8. DeMeester TR, Lafontaine ER: Surgical therapy. *Cancer of the Esophagus*. DeMeester TR, Levin B, Eds. Grune & Stratton, Orlando, Florida, 1985, p 141
9. Winawer SJ, Sherlock P, Belladonna JA, et al: Endoscopic brush cytology in esophageal cancer. *JAMA* 232:1358, 1975 [PMID 1173401]
10. Earlam R, Cunha-Melo JR: Oesophageal squamous cell carcinoma: I. A critical review of surgery. *Br J Surg* 67:381, 1980
11. Muller JM, Erasmi H, Stelzner M, et al: Surgical therapy of oesophageal carcinoma. *Br J Surg* 77:845, 1990 [PMID 2203505]
12. Earlam R, Cunha-Melo JR: Oesophageal squamous cell carcinoma: II. A critical review of radiotherapy. *Br J Surg* 67:457, 1980
13. Ajani JA: Contributions of chemotherapy in the treatment of carcinoma of the esophagus: results and commentary. *Semin Oncol* 21:474, 1994
14. Ilson DH, Kelsen DP: Combined modality therapy in the treatment of esophageal cancer. *Semin Oncol* 21:493, 1994 [PMID 8042047]
15. Herskovic A, Martz K, Al-Sarraf M, et al: Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 326:1593, 1992 [PMID 1584260]
16. Forastiere AA, Orringer MB, Perez-Tamayo C, et al: Preoperative chemoradiation followed by transhiatal esophagectomy for carcinoma of the esophagus: final report. *J Clin Oncol* 11:1118, 1993 [PMID 8501498]
17. Boyce HW Jr: Palliation of advanced esophageal cancer. *Semin Oncol* 11:186, 1984
18. Knyrim K, Wagner H-J, Bethge N, et al: A controlled trial of an expansile metal stent for palliation of esophageal obstruction due to inoperable cancer. *N Engl J Med* 329:1302, 1993 [PMID 7692297]
19. Fuchs CS, Mayer RJ: Gastric carcinoma. *N Engl J Med* 333:32, 1995 [PMID 7776992]
20. Haenszel W, Kurihara M, Segi M, et al: Stomach cancer among Japanese in Hawaii. *J Natl Cancer Inst* 49:969, 1972 [PMID 4678140]
21. Correa P, Haenszel W, Cuello C, et al: Gastric precancerous process in a high risk population: cross-sectional studies. *Cancer Res* 50:4731, 1990 [PMID 2369747]
22. The Eurogast Study Group: An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Lancet* 341:1359, 1993
23. Coggon D, Barker DJP, Cole RB, et al: Stomach cancer and food storage. *J Natl Cancer Inst* 81:1178, 1989 [PMID 2746670]
24. La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, et al: Electric refrigerator use and gastric cancer risk. *Br J Cancer* 62:136, 1990 [PMID 2390474]
25. Tersmette AC, Offerhaus GJA, Tersmette KWF, et al: Meta-analysis of the risk of gastric stump cancer: detection of high risk patient subsets for stomach cancer after remote partial gastrectomy for benign conditions. *Cancer Res* 50:6486, 1990 [PMID 2145061]

26. Watt PC, Sloan JM, Kennedy TL: Changes in gastric mucosa after vagotomy and gastrojejunostomy for duodenal ulcer. *Br Med J* 287:1407, 1983
27. Lauren PA, Nevalainen TJ: Epidemiology of intestinal and diffuse types of gastric carcinoma: a time-trend study in Finland with comparison between studies from high- and low-risk areas. *Cancer* 71:2926, 1993 [PMID 8490820]
28. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, et al: Cancer of the stomach: a patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 218:583, 1993 [PMID 8239772]
29. O'Brien MJ, Burakoff R, Robbins EA, et al: Early gastric cancer: clinicopathologic study. *Am J Med* 78:195, 1985 [PMID 2982259]
30. Serlin O, Keehn RJ, Higgins GA Jr, et al: Factors related to survival following resection for gastric carcinoma: analysis of 903 cases. *Cancer* 40:1318, 1977 [PMID 143340]
31. Hallissey MT, Dunn JA, Ward LC, et al: The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow-up. *Lancet* 343:1309, 1994 [PMID 7910321]
32. Moertel CG, Childs DS Jr, Reitemeier RJ, et al: Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* 2:865, 1969 [PMID 4186452]
33. Alexander HR, Kelsen DP, Tepper JE: Cancer of the stomach. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 4th ed. DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, Eds. JB Lippincott Co, Philadelphia, 1993, p 818
34. Cullinan SA, Moertel CG, Wieand HS, et al: Controlled evaluation of three drug combination regimens versus fluorouracil alone for the therapy of advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 12:412, 1994 [PMID 8113849]
35. Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, et al: Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 11:1441, 1993 [PMID 8336183]
36. Haber DA, Mayer RJ: Primary gastrointestinal lymphoma. *Semin Oncol* 15:154, 1988 [PMID 3285479]
37. Severson RK, Davis S: Increased incidence of primary gastric lymphoma. *Cancer* 66:1283, 1990 [PMID 2400976]
38. Lim FE, Hartman AS, Tan EGC, et al: Factors in the prognosis of gastric lymphoma. *Cancer* 39:1715, 1977 [PMID 322839]
39. Isaacson PG: Gastric lymphoma and *Helicobacter pylori* (editorial). *N Engl J Med* 330:1310, 1994
40. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, et al: *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 330:1267, 1994 [PMID 8145781]
41. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, et al: Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 342:575, 1993 [PMID 8102719]
42. Bayerdorffer E, Neubauer A, Rudolph B, et al: Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. *Lancet* 345:1591, 1995 [PMID 7783535]
43. Paulson S, Sheehan RG, Stone MJ, et al: Large cell lymphomas of the stomach: improved prognosis with complete resection of all intrinsic gastrointestinal disease. *J Clin Oncol* 1:263, 1983
44. List AF, Greer JP, Cousar JC, et al: Non-Hodgkin's lymphoma of the gastrointestinal tract: an analysis of clinical and pathologic features affecting outcome. *J Clin Oncol* 6:1125, 1988 [PMID 3392561]
45. Maor MH, Maddux B, Osborne BM, et al: Stages IE and IIE non-Hodgkin's lymphomas of the stomach: comparison of treatment modalities. *Cancer* 54:2330, 1984 [PMID 6208989]
46. Shimm DS, Dosoretz DE, Anderson T, et al: Primary gastric lymphoma: an analysis with emphasis on prognostic factors and radiation therapy. *Cancer* 52:2044, 1983 [PMID 6627215]

47. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, et al: Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 328:1433, 1993 [PMID 8479461]
48. Chow W-H, Gridley G, Nyren O, et al: Risk of pancreatic cancer following diabetes mellitus: a nationwide cohort study in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 87:930, 1995
49. Everhart J, Wright D: Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer: a meta-analysis. *JAMA* 273:1605, 1995 [PMID 7745774]
50. Cancer of the Pancreas Task Force: Staging of cancer of the pancreas. *Cancer* 47:1631, 1981
51. Perez MM, Newcomer AD, Moertel CG, et al: Assessment of weight loss, food intake, fat metabolism, malabsorption, and treatment of pancreatic insufficiency in pancreatic cancer. *Cancer* 52:346, 1983 [PMID 6305473]
52. Gullo L, Pezzilli R, Morselli-Labate AM, et al: Diabetes and the risk of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 331:81, 1994 [PMID 8208269]
53. Moossa AR, Levin B: The diagnosis of "early" pancreatic cancer: the University of Chicago experience. *Cancer* 47:1688, 1981 [PMID 6168357]
54. Warshaw AL, Fernandez-del Castillo C: Pancreatic carcinoma. *N Engl J Med* 326:455, 1992 [PMID 1732772]
55. Gudjonsson B: Cancer of the pancreas: 50 years of surgery. *Cancer* 60:2284, 1987
56. Edis AJ, Kiernan PD, Taylor WF: Attempted curative resection of ductal carcinoma of the pancreas: review of Mayo Clinic experience, 1951-1975. *Mayo Clin Proc* 55:531, 1980 [PMID 6251320]
57. Moertel CT, Frytak S, Hahn RG, et al: Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6,000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4,000 rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + + 5-fluorouracil. *Cancer* 48:1705, 1981
58. Gastrointestinal Tumor Study Group: Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. *Cancer* 59:2006, 1987
59. Cullinan S, Moertel CG, Wieand HS, et al: A phase III trial on the therapy of advanced pancreatic carcinoma: evaluations of the Mallinson regimen and combined 5-fluorouracil, doxorubicin, and cisplatin. *Cancer* 65:2207, 1990 [PMID 2189551]
60. Lotze MT, Flickinger JC, Carr BI: Hepatobiliary neoplasms. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 4th ed. DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, Eds. JB Lippincott Co, Philadelphia, 1993, p 883
61. Colombo M, de Franchis R, Del Ninno E, et al: Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 325:675, 1991 [PMID 1651452]
62. Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, et al: Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med* 328:1797, 1993 [PMID 7684822]
63. Deugnier YM, Guyader D, Crantock L, et al: Primary liver cancer in genetic hemochromatosis: a clinical, pathological, and pathogenetic study of 54 cases. *Gastroenterology* 104:228, 1993 [PMID 8419246]
64. Yu M-W, Chen C-J: Hepatitis B and C viruses in the development of hepatocellular carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 17:71, 1994
65. Tong MJ, El-Farra NS, Reikes AR, et al: Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 332:1463, 1995 [PMID 7739682]
66. Wands JR, Blum HE: Primary hepatocellular carcinoma (editorial). *N Engl J Med* 325:729, 1991 [PMID 1651454]
67. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, et al: Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus: a prospective study of 22,707 men in Taiwan. *Lancet* 2:1129, 1981 [PMID 6118576]
68. Zaman SN, Melia WM, Johnson RD, et al: Risk factors in development of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: prospective study of 613 patients. *Lancet* 1:1357, 1985 [PMID 2861313]
69. Tabor E, Kobayashi K: Hepatitis C virus, a causative infectious agent of non-A, non-B hepatitis: prevalence and structure-summary of a conference on hepatitis C virus as a cause of hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 84:86, 1992 [PMID 1346540]

70. Colombo M, Kuo G, Choo QL, et al: Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Italian patients with hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2:1006, 1989 [PMID 2572740]
71. Simonetti RG, Camma C, Fiorello F, et al: Hepatitis C virus infection as a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a case-control study. *Ann Intern Med* 116:97, 1992 [PMID 1309286]
72. Bruix J, Barrera JM, Calvet X, et al: Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis. *Lancet* 2:1004, 1989 [PMID 2572739]
73. Poynard T, Bedossa P, Chevallier M, et al: A comparison of three interferon alfa-2b regimens for the long-term treatment of chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 332:1457, 1995 [PMID 7739681]
74. Ozturk M: p53 mutation in hepatocellular carcinoma after aflatoxin exposure. *Lancet* 338:1356, 1991
75. Forman D, Vincent TJ, Doll R: Cancer of the liver and the use of oral contraceptives. *Br Med J* 292:1357, 1986
76. Farrell GC, Joshua DE, Uren RF, et al: Androgen-induced hepatoma. *Lancet* 1:430, 1975 [PMID 48615]
77. McIntire KR, Waldmann TA, Moertel CG, et al: Serum alpha-fetoprotein in patients with neoplasms of the gastrointestinal tract. *Cancer Res* 35:991, 1975 [PMID 46783]
78. Regan LS: Screening for hepatocellular carcinoma in high-risk individuals: a clinical review. *Arch Intern Med* 149:1741, 1989
79. Margolis S, Homcy C: Systemic manifestations of hepatoma. *Medicine (Baltimore)* 51:381, 1972
80. Farmer DG, Rosove MH, Shaked A, et al: Current treatment modalities for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 219:236, 1994 [PMID 8147605]
81. Fan S-T, Lo C-M, Lai ECS, et al: Perioperative nutritional support in patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 331:1547, 1994
82. Venook AP: Treatment of hepatocellular carcinoma: too many options? *J Clin Oncol* 12:1323, 1994
83. Diehl AK: Epidemiology of gallbladder cancer: a synthesis of recent data. *J Natl Cancer Inst* 65:1209, 1980
84. Fenoglio-Preiser CM, Hutter RVP: Colorectal polyps: pathologic diagnosis and clinical significance. *CA Cancer J Clin* 35:322, 1985 [PMID 3931866]
85. O'Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG, et al: The National Polyp Study: patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. *Gastroenterology* 98:371, 1990 [PMID 2403953]
86. Coutsoftides T, Lavery I, Benjamin SP, et al: Malignant polyps of the colon and rectum: a clinicopathologic study. *Dis Colon Rectum* 22:82, 1979 [PMID 428282]
87. Behringer GE: Changing concepts in the histopathologic diagnosis of polypoid lesions of the colon. *Dis Colon Rectum* 13:116, 1970
88. Shinya H, Wolff WI: Morphology, anatomic distribution and cancer potential of colonic polyps: an analysis of 7,000 polyps endoscopically removed. *Ann Surg* 190:679, 1979 [PMID 518167]
89. Correa P, Strong JP, Reif A, et al: The epidemiology of colorectal polyps: prevalence in New Orleans and international comparisons. *Cancer* 39:2258, 1977 [PMID 870171]
90. Kune GA, Kune S, Watson LF: History of colorectal polypectomy and risk of subsequent colorectal cancer. *Br J Surg* 74:1064, 1987 [PMID 3690237]
91. Simons BD, Morrison AS, Lev R, et al: Relationship of polyps to cancer of the large intestine. *J Natl Cancer Inst* 84:962, 1992 [PMID 1629917]
92. Muto T, Bussey HJR, Morson BC: The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 36:2251, 1975 [PMID 1203876]

93. Cannon-Albright LA, Skolnick MH, Bishop T, et al: Common inheritance of susceptibility to colonic adenomatous polyps and associated colorectal cancers. *N Engl J Med* 319:533, 1988 [PMID 2841598]
94. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, et al: Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. *N Engl J Med* 329:1977, 1993 [PMID 8247072]
95. Rickert RR, Auerbach O, Garfinkel L, et al: Adenomatous lesions of the large bowel: an autopsy survey. *Cancer* 43:1847, 1979 [PMID 445371]
96. Blackstone MO: Colorectal adenomas on follow-up colonoscopy: is the cancer risk unchanged? *Lancet* 345:1126, 1995
97. Atkin WS, Morson BC, Cuzick J: Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med* 326:658, 1992 [PMID 1736104]
98. Neugut AI, Jacobson JS, Ahsan H, et al: Incidence and recurrence rates of colorectal adenomas: a prospective study. *Gastroenterology* 108:402, 1995 [PMID 7835580]
99. Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ, et al: Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. *N Engl J Med* 328:901, 1993 [PMID 8446136]
100. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al: Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 319:525, 1988 [PMID 2841597]
101. Forrester K, Almoguera C, Han K, et al: Detection of high incidence of *K-ras* oncogenes during human colon tumorigenesis. *Nature* 327:298, 1987 [PMID 2438556]
102. Goelz SE, Vogelstein B, Hamilton SR, et al: Hypomethylation of DNA from benign and malignant human colon neoplasms. *Science* 228:187, 1985 [PMID 2579435]
103. Kinzler KW, Nilbert MC, Vogelstein B, et al: Identification of a gene located at chromosome 5q21 that is mutated in colorectal cancers. *Science* 251:1366, 1991 [PMID 1848370]
104. Fearon ER, Cho KR, Nigro JM, et al: Identification of a chromosome 18q gene that is altered in colorectal cancers. *Science* 247:49, 1990 [PMID 2294591]
105. Baker SJ, Preisinger AC, Jessup JM, et al: p53 gene mutations occur in combination with 17p allelic deletions as late events in colorectal tumorigenesis. *Cancer Res* 50:7717, 1990 [PMID 2253215]
106. Weisburger JH: Causes, relevant mechanisms, and prevention of large bowel cancer. *Semin Oncol* 18:316, 1991
107. Burkitt DP: Epidemiology of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 28:3, 1971
108. Boland CR, Kolars JC: Fiber and colon cancer: the weight of the evidence (editorial). *Gastroenterology* 103:1964, 1992 [PMID 1333430]
109. Wynder EL, Reddy BS: Dietary fat and colon cancer (editorial). *J Natl Cancer Inst* 54:7, 1975 [PMID 1113314]
110. Tornberg SA, Holm L-E, Carstensen JM, et al: Risks of cancer of the colon and rectum in relation to serum cholesterol and beta-lipoprotein. *N Engl J Med* 315:1629, 1986 [PMID 3785333]
111. Bayerdörffer E, Mannes GA, Richter WO, et al: Decreased high-density lipoprotein cholesterol and increased low-density cholesterol levels in patients with colorectal adenomas. *Ann Intern Med* 118:481, 1993 [PMID 8442619]
112. Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, et al: Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *N Engl J Med* 323: 1664, 1990 [PMID 2172820]
113. Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz G, et al: Relationship of diet to risk of colorectal adenoma in men. *J Natl Cancer Inst* 84:91, 1992 [PMID 1310511]
114. Newmark HL, Wargovich MJ, Bruce WR: Colon cancer and dietary fat, phosphate, and calcium: a hypothesis. *J Natl Cancer Inst* 72:1323, 1984 [PMID 6587152]
115. Lipkin M, Newmark H: Effect of added dietary calcium on colonic epithelial-cell proliferation in subjects at high risk for familial colonic cancer. *N Engl J Med* 313:1381, 1985 [PMID 4058532]

116. Garland C, Shekelle RB, Barrett-Connor E, et al: Dietary vitamin D and calcium and risk of colorectal cancer: a 19-year prospective study in men. *Lancet* 1:307, 1985 [PMID 2857364]
117. Rustgi AK: Hereditary gastrointestinal polyposis and nonpolyposis syndromes. *N Engl J Med* 331:1694, 1994
118. Cottrell S, Bicknell D, Kaklamanis L, et al: Molecular analysis of *APC* mutations in familial adenomatous polyposis and sporadic colon carcinomas. *Lancet* 340:626, 1992 [PMID 1355210]
119. Lipkin M, Blattner WA, Gardner EJ, et al: Classification and risk assessment of individuals with familial polyposis, Gardner's syndrome, and familial non-polyposis thymidine labeling patterns in colonic epithelial cells. *Cancer Res* 44:4201, 1984 [PMID 6744330]
120. Becker JM, McGrath KM, Meagher MP, et al: Late functional adaptation after colectomy, mucosal proctectomy, and ileal pouch-anal anastomosis. *Surgery* 110:718, 1991 [PMID 1925961]
121. Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ, et al: Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 328:1313, 1993 [PMID 8385741]
122. Sarre RG, Frost AG, Jagelman DG, et al: Gastric and duodenal polyps in familial adenomatous polyposis: a prospective study of the nature and prevalence of upper gastrointestinal polyps. *Gut* 28:306, 1987 [PMID 3032754]
123. Powell SM, Petersen GM, Krush AJ, et al: Molecular diagnosis of familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 329:1982, 1993 [PMID 8247073]
124. Vasen HFA, Mecklin J-P, Khan PM, et al: The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG- HNPCC). *Dis Colon Rectum* 34:424, 1991
125. Fishel R, Lescoe MK, Rao MRS, et al: The human mutator gene homolog *MSH2* and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cell* 75:1027, 1993 [PMID 8252616]
126. Leach FS, Nicolaides NC, Papadopoulos N, et al: Mutations of a *mutS* homolog in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cell* 75:1215, 1993 [PMID 8261515]
127. Bronner CE, Baker SM, Morrison PT, et al: Mutation in the DNA mismatch repair gene homologue *hMLH1* is associated with hereditary non-polyposis colon cancer. *Nature* 368:258, 1994 [PMID 8145827]
128. Papadopoulos N, Nicolaides NC, Wei Y-F, et al: Mutations of a *mutL* homolog in hereditary colon cancer. *Science* 263:1625, 1994 [PMID 8128251]
129. Husmann DA, Spence HM: Current status of tumor of the bowel following ureterosigmoidostomy: a review. *J Urol* 144:607, 1990 [PMID 2201791]
130. Klein RS, Catalano MT, Edberg SC, et al: *Streptococcus bovis* septicemia and carcinoma of the colon. *Ann Intern Med* 91:560, 1979 [PMID 484953]
131. Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, et al: A prospective study of cigarette smoking and risk of colorectal adenoma and colorectal cancer in US men. *J Natl Cancer Inst* 86:183, 1994 [PMID 8283490]
132. Giovannucci E, Colditz GA, Stampfer MJ, et al: A prospective study of cigarette smoking and risk of colorectal adenoma and colorectal cancer in US women. *J Natl Cancer Inst* 86:192, 1994 [PMID 8283491]
133. Marnett LJ: Aspirin and the potential role of prostaglandins in colon cancer. *Cancer Res* 52:5575, 1992
134. Greenberg ER, Baron JA, Freeman DH Jr, et al: Reduced risk of large-bowel adenomas among aspirin users. *J Natl Cancer Inst* 85:912, 1993 [PMID 8492320]
135. Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, et al: Aspirin use and the risk for colorectal cancer and adenoma in male health professionals. *Ann Intern Med* 121:241, 1994 [PMID 8037405]
136. Thun MJ, Namboodiri MM, Heath CW Jr: Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. *N Engl J Med* 325:1593, 1991 [PMID 1669840]

137. Gann PH, Manson JE, Glynn RJ, et al: Low-dose aspirin and incidence of colorectal tumors in a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 85:1220, 1993 [PMID 8331682]
138. Greenberg ER, Baron JA: Prospects for preventing colorectal cancer death. *J Natl Cancer Inst* 85:1182, 1993 [PMID 8331674]
139. Giovannucci E, Egan KM, Hunter DJ, et al: Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *N Engl J Med* 333:609, 1995 [PMID 7637720]
140. Boyle P, Zaridze DG, Smans M: Descriptive epidemiology of colorectal cancer. *Int J Cancer* 36:9, 1985 [PMID 2991145]
141. Block G: Micronutrients and cancer: time for action? *J Natl Cancer Inst* 85:846, 1993
142. Greenberg ER, Baron JA, Tosteson TD, et al: A clinical trial of antioxidant vitamins to prevent colorectal adenoma. *N Engl J Med* 331:141, 1994 [PMID 8008027]
143. Calle EE, Miracle-McMahill HL, Thun MJ, et al: Estrogen replacement therapy and risk of fatal colon cancer in a prospective cohort of postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 87:517, 1995
144. Newcomb PA, Storer BE: Postmenopausal hormone use and risk of large-bowel cancer. *J Natl Cancer Inst* 87:1067, 1995 [PMID 7616598]
145. St John DJB, McDermott FT, Hopper JL, et al: Cancer risk in relatives of patients with common colorectal cancer. *Ann Intern Med* 118:785, 1993
146. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, et al: A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 331:1669, 1994 [PMID 7969357]
147. Simon JB: Occult blood screening for colorectal carcinoma: a critical review. *Gastroenterology* 88:820, 1985
148. Ahlquist DA, Wieand HS, Moertel CG, et al: Accuracy of fecal occult blood screening for colorectal neoplasia: a prospective study using Hemoccult and HemoQuant tests. *JAMA* 269:1262, 1993 [PMID 8437303]
149. Toribara NW, Sleisenger MH: Screening for colorectal cancer. *N Engl J Med* 332: 861, 1995 [PMID 7870142]
150. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP Jr, et al: Effect of fecal occult blood testing on mortality from colorectal cancer: a case-control study. *Ann Intern Med* 118:1, 1993 [PMID 8416152]
151. Mandel JS, Bond JH, Church TR, et al: Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. *N Engl J Med* 328:1365, 1993 [PMID 8474513]
152. Lang CA, Ransohoff DF: Fecal occult blood screening for colorectal cancer: is mortality reduced by chance selection for screening colonoscopy? *JAMA* 271:1011, 1994
153. Rhodes JB, Holmes FF, Clark GM: Changing distribution of primary cancers in the large bowel. *JAMA* 238:1641, 1977 [PMID 578250]
154. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP Jr, et al: A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N Engl J Med* 326:653, 1992 [PMID 1736103]
155. Hawes R, Lehman GA, Hast J, et al: Training resident physicians in fiberoptic sigmoidoscopy: how many supervised examinations are required to achieve competence? *Am J Med* 80:465, 1986
156. Maule WF: Screening for colorectal cancer by nurse endoscopists. *N Engl J Med* 330:183, 1994
157. Atkin WS, Cuzick J, Northover JMA, et al: Prevention of colorectal cancer by once-only sigmoidoscopy. *Lancet* 341:736, 1993 [PMID 8095636]
158. Ransohoff DF, Lang CA: Sigmoidoscopic screening in the 1990s. *JAMA* 269:1278, 1993 [PMID 8437306]
159. Levin B, Murphy GP: Revision in American Cancer Society recommendations for the early detection of colorectal cancer. *CA Cancer J Clin* 42:296, 1992 [PMID 1515968]

160. Cohen AM, Minsky BD, Schilsky RL: Colon cancer. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 4th ed. DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, Eds. JB Lippincott Co, Philadelphia, 1993, p 929
161. Malcolm W, Olson RM, Perencevich NP, et al: Patterns of recurrence following curative resection of adenocarcinoma of the colon and rectum. *Cancer* 45:2969, 1980
162. The Gastrointestinal Tumor Study Group: Adjuvant therapy of colon cancer-results of a prospectively randomized trial. *N Engl J Med* 310:737, 1984
163. Wanebo HJ, Rao B, Pinsky CM, et al: Preoperative carcinoembryonic antigen level as a prognostic indicator in colorectal cancer. *N Engl J Med* 229:448, 1978
164. Wolmark N, Fisher B, Wieand HS, et al: The prognostic significance of preoperative carcinoembryonic antigen levels in colorectal cancer: results from NSABP clinical trials. *Ann Surg* 199:375, 1984 [PMID 6370155]
165. Witzig TE, Loprinzi CL, Gonchoroff NJ, et al: DNA ploidy and cell kinetic measurements as predictors of recurrence and survival in stages B2 and C colorectal adenocarcinoma. *Cancer* 68:879, 1991 [PMID 1855188]
166. Jen J, Kim H, Piantadosi S, et al: Allelic loss of chromosome 18q and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med* 331:213, 1994 [PMID 8015568]
167. Wolmark N, Cruz I, Redmond CK, et al: Tumor size and regional lymph node metastasis in colorectal cancer: a preliminary analysis from the NSABP clinical trials. *Cancer* 51:1315, 1983 [PMID 6337699]
168. Batson OV: The role of vertebral veins in metastatic processes. *Ann Intern Med* 16:38, 1942
169. Posner MR, Mayer RJ: The use of serologic tumor markers in gastrointestinal malignancies. *Hematol Oncol Clin North Am* 8:533, 1994 [PMID 8707771]
170. Fletcher RH: Carcinoembryonic antigen. *Ann Intern Med* 104:66, 1986
171. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al: An evaluation of the carcinoembryonic antigen (CEA) test for monitoring patients with resected colon cancer. *JAMA* 270:943, 1993 [PMID 8141873]
172. Mayer RJ, Garnick MB, Steele GD, et al: Carcinoembryonic antigen (CEA) as a monitor of chemotherapy in disseminated colorectal cancer. *Cancer* 42:1428, 1978 [PMID 709511]
173. Steele G Jr, Busse P, Huberman MS, et al: A pilot study of sphincter-sparing management of adenocarcinoma of the rectum. *Arch Surg* 126:696, 1991 [PMID 2039356]
174. Mohiuddin M, Marks G: Adjuvant radiation therapy for colon and rectal cancer. *Semin Oncol* 18:411, 1991 [PMID 1925630]
175. Gerard A, Buyse M, Nordlinger B, et al: Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer: final results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Ann Surg* 208:606, 1988 [PMID 3056288]
176. Bentzen SM, Balslev I, Pederson M, et al: A regression analysis of prognostic factors after resection of Dukes' B and C carcinoma of the rectum and rectosigmoid: does postoperative radiotherapy change the prognosis? *Br J Cancer* 58:195, 1988
177. Mayer RJ: Chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *Cancer* 70:1414, 1992
178. Arbuck SG: Overview of clinical trials using 5-fluorouracil and leuco vorin for the treatment of colorectal cancer. *Cancer* 63(suppl 6):1036, 1989
179. The Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project: Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. *J Clin Oncol* 10:896, 1992
180. Stagg RJ, Lewis BJ, Friedman MA, et al: Hepatic arterial chemotherapy for colorectal cancer metastatic to the liver. *Ann Intern Med* 100:736, 1984 [PMID 6231876]
181. van Ooijen B, Wiggers T, Meijer S, et al: Hepatic resections for colorectal metastases in the Netherlands: a multiinstitutional 10-year study. *Cancer* 70:28, 1992 [PMID 1606544]

182. Fuchs CS, Mayer RJ: Adjuvant chemotherapy for colon and rectal cancer. *Semin Oncol* 22:472, 1995
183. Laurie JA, Moertel CG, Fleming TR, et al: Surgical adjuvant therapy of large-bowel carcinoma: an evaluation of levamisole and the combination of levamisole and fluorouracil. *J Clin Oncol* 7:1447, 1989 [PMID 2778478]
184. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al: Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report. *Ann Intern Med* 122:321, 1995 [PMID 7847642]
185. Mayer RJ: Does adjuvant therapy work in colon cancer? (editorial). *N Engl J Med* 322:399, 1990
186. Stevenson HC, Green I, Hamilton JM, et al: Levamisole: known effects on the immune system, clinical results, and future applications to the treatment of cancer. *J Clin Oncol* 9:2052, 1991
187. NIH Consensus Conference: Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 264:1444, 1990
188. Gastrointestinal Tumor Study Group: Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med* 312:1465, 1985
189. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, et al: Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 324:709, 1991 [PMID 1997835]
190. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, et al: Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 331:502, 1994 [PMID 8041415]
191. Mitchell EP: Carcinoma of the anal region. *Semin Oncol* 15:146, 1988
192. Beahrs OH: Management of cancer of the anus. *AJR Am J Roentgenol* 133:790, 1979
193. Beckman AM, Daling JR, Sherman KJ, et al: Human papillomavirus infection and anal cancer. *Int J Cancer* 43:1042, 1989
194. Daling JR, Weiss NS, Hislop TG, et al: Sexual practices, sexually transmitted diseases, and the incidence of anal cancer. *N Engl J Med* 317:973, 1987 [PMID 2821396]
195. Gal AA, Meyer PR, Taylor CR: Papillomavirus antigens in anorectal condyloma and carcinoma in homosexual men. *JAMA* 257:337, 1987 [PMID 3025466]
196. Melbye M, Cote TR, Kessler L, et al: High incidence of anal cancer among AIDS patients. *Lancet* 343:636, 1994 [PMID 7906812]
197. Palefsky JM, Gonzales J, Greenblatt RM, et al: Anal intraepithelial neoplasia and anal papillomavirus infection among homosexual males with group IV HIV disease. *JAMA* 263:2911, 1990 [PMID 2160023]
198. Leichman L, Nigro N, Vaitkevicius VK, et al: Cancer of the anal canal: model for preoperative adjuvant combined modality therapy. *Am J Med* 78:211, 1985 [PMID 3918441]
199. Sischy B, Scotte Doggett RL, Krall JM, et al: Definitive irradiation and chemotherapy for radiosensitization in management of anal carcinoma: interim report on Radiation Therapy Oncology Group Study No. 8314. *J Natl Cancer Inst* 81:850, 1989



Figura 1 Carcinoma esofágico: esofagograma Este esofagograma de un paciente con carcinoma esofágico revela irregularidades en la mucosa y disminución de la luz, lo cual es característico de la enfermedad.

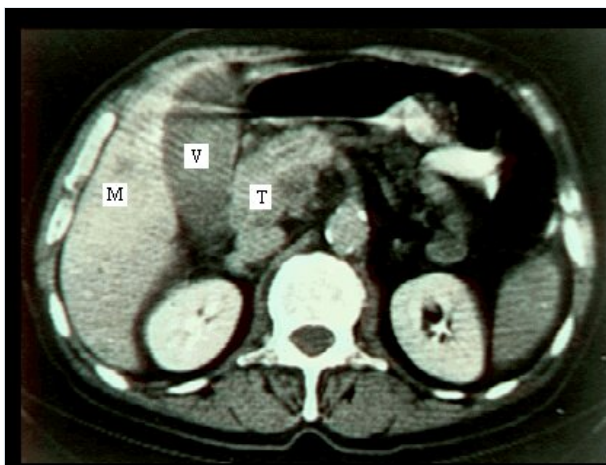


Figura 2 Cáncer de páncreas: TC La tomografía computarizada de un paciente con cáncer pancreático revela una masa tumoral (T) en la cabeza pancreática que ha producido dilatación de la vesícula biliar (G). También se observa una metástasis hepática (M).

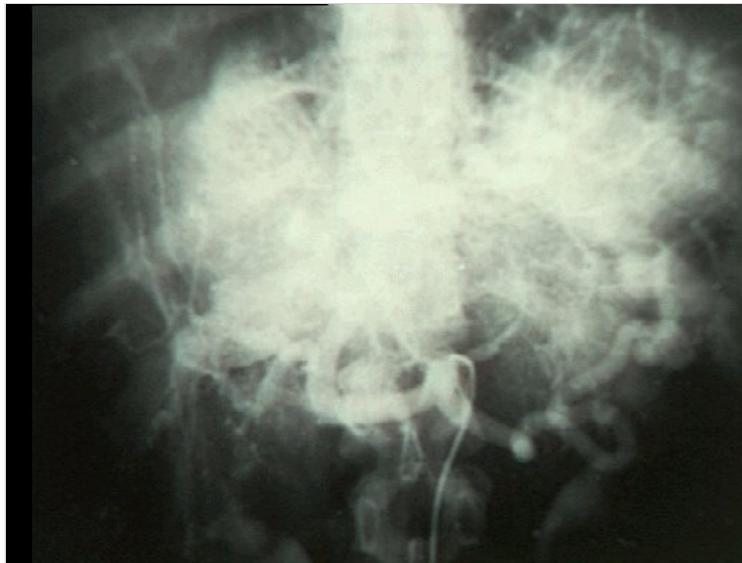


Figura 3 Hepatocarcinoma: angiografía Esta angiografía del tronco celiaco en un paciente con hepatocarcinoma primario revela un patrón hipervascular característico.

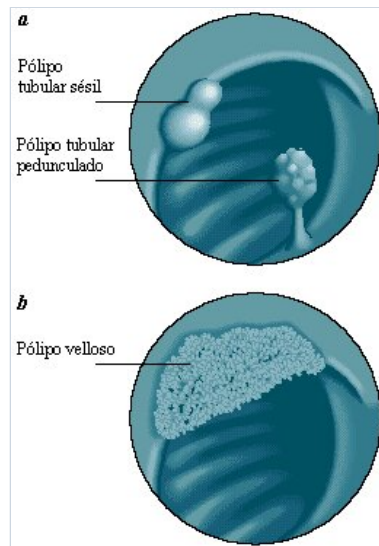


Figura 4 Pólipos adenomatosos Se piensa que la mayoría de los cánceres de colon y recto se originan de pólipos adenomatosos que pueden ser tubulares (pedunculados o sésiles [a]), vellosos (b) o túbulovellosos.

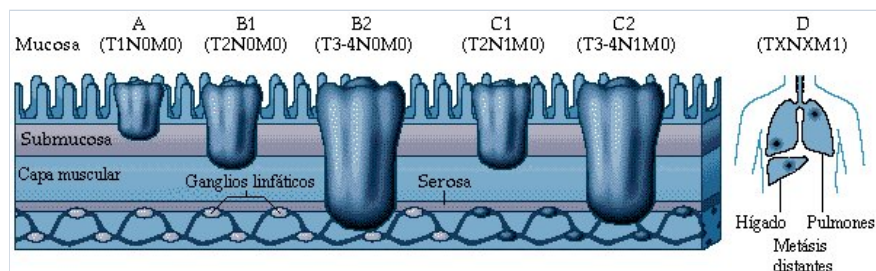


Figura 6 Estadificación del cáncer de colon y recto Un sistema de clasificación por etapas que incorpora varias modificaciones al sistema de Dukes es útil para valorar el cáncer de colon y recto. El tumor se clasifica de acuerdo al grado de infiltración de la pared intestinal y al hecho de si se ha diseminado a ganglios linfáticos o a órganos distantes como el hígado o los pulmones. La clasificación por etapas es importante para determinar el pronóstico.

IX CANCER DE PROSTATA

DR. MARC B GARNICK

Incidencia

En los Estados Unidos, el carcinoma de próstata se diagnostica en 337,000 hombres cada año, y es responsable del 24 por ciento de todos los cánceres recién diagnosticadas cada año.¹ Este tipo de cáncer es la segunda causa de muerte (42,000 defunciones al año) por neoplasias en el sexo masculino[*ver tabla 1*]. Los casos notificados de la enfermedad casi se han duplicado en los últimos cinco años, principalmente por el uso frecuente de la prueba de antígeno prostático específico (APE) [*ver adelante, Marcadores serológicos*]. Sin embargo, la mayor incidencia de esta enfermedad se había ya demostrado antes del inicio del escrutinio por medio de APE [*ver tabla 2*], lo que sugiere que debe influir algún otro factor.² Es notable que la mayor incidencia no se acompaña de un aumento semejante en la mortalidad, y el aumento absoluto de casos entre 1996 y 1997 ha disminuido en forma sustancial.

Tabla 1 Epidemiología del cáncer urológico en los Estados Unidos

Organo afectado	Incidencia (anual)	Mortalidad (anual)	Edad máxima de incidencia (años)	Relación entre sexos (hombres:mujeres)	Factores de riesgo
Próstata	334,500	41,800	65-70	-	Afroamericanos, dieta
Vejiga	54,500	11,700	55-60	3:1	Tabaquismo Exposición ocupacional a tintes, hule o piel
Riñón	28,800	11,300	50-60	2:1	Tabaquismo Exposición ocupacional al cadmio Predisposición genética (enfermedad de von Hippel-Lindau, traslocación cromosómica)
Testículos	7,200	350	-20-35	-	Raza blanca Criptorquidia

Tabla 2 Incidencia de cáncer de próstata ajustada por edad

Sitio	Tasa por 100,000 varones (%)		
	1968 - 1972	1973 - 1977	Aumento
Estado de Nueva York			
Detroit	29.4	39.9	36
• Hombres de raza blanca			
• Hombres de raza negra	36.1	41.4	15
	67.1	73.2	9
Area de la bahía de San Francisco			
• Hombres de raza blanca	44.6	47.4	6
• Hombres de raza negra	77.0	92.2	20

La incidencia mundial de este cáncer es más alta en afroamericanos. El cáncer de próstata es la neoplasia maligna más frecuente en varones afroamericanos, y la segunda causa más frecuente de muerte por cáncer en este grupo.³ Los varones afroamericanos tienen también un padecimiento más avanzado en el momento del diagnóstico y mayor mortalidad que los de raza blanca.⁴ En la actualidad el cáncer de próstata es responsable del 12.3 por ciento de los fallecimientos por cáncer en varones.⁵ Entre la población asiática se encuentra la menor incidencia.

A menudo el diagnóstico de cáncer de próstata no se sospecha durante la vida del paciente. En diversas series de autopsias, el 70 por ciento de los hombres que murieron en la octava o novena décadas de la vida por causas no relacionadas con la próstata tenían focos ocultos asintomáticos de cáncer prostático bien diferenciado.⁵ La discrepancia entre las altas tasas de estos cánceres latentes o microfocales y la menor incidencia de cáncer clínico refuerza la posibilidad de la influencia de algún factor ambiental o dietético. Los estudios se han enfocado al papel de la grasa en la dieta y otros componentes potencialmente importantes y protectores, como el licopeno, el a-tocoferol, el selenio y las proteínas de soya.⁶⁻⁸ Los estudios en animales sugieren que la tasa de progresión del cáncer de próstata y su comportamiento biológico pueden afectarse por estos constituyentes.

Factores de riesgo para el cáncer de próstata

Un gen recién descubierto, el HPC-1 (por las siglas en inglés de cáncer hereditario de próstata, n. del t.), parece aumentar el riesgo de desarrollar este tipo de cáncer. El gen ha sido mapeado en el brazo largo (q) del cromosoma 1. Su mutación puede causar el desarrollo de 10,000 casos de cáncer de próstata en los Estados Unidos cada año, y 250,000 varones asintomáticos pueden tener la forma mutada del HPC-1. La presencia de esta mutación aumenta mucho el riesgo de padecer cáncer de próstata durante la vida.⁹

Dos estudios han sugerido la posibilidad de que el antecedente de vasectomía pueda asociarse con mayor riesgo de cáncer de próstata.¹⁰ Sin embargo, hasta que se disponga de más datos, los varones que ha sido sometidos a vasectomía, en especial hace más de 20 años o que tenían más de 40 años en el momento de la vasectomía, deben someterse a escrutinio anual con examen digital del recto (EDR) y determinación de APE. La Asociación Americana de Urología no recomienda revertir la vasectomía en los hombres que se han sometido a este procedimiento para control de la fertilidad.¹¹⁻¹³

Diagnóstico

SINTOMAS INICIALES

Con frecuencia la enfermedad se diagnostica en individuos asintomáticos, la detección de alteraciones como nódulos aislados o induración difusa de la próstata en el examen rectal justifica la sospecha de cáncer de próstata, en especial si el paciente refiere impotencia o síntomas de obstrucción urinaria, incluyendo polaquiuria, nicturia, retardo para iniciar la micción o urgencia urinaria.

En el pasado, la resección transuretral revelaba carcinoma no sospechado clínicamente en pacientes vigilados por síntomas urinarios insidiosos y examen físico que sugería hipertrofia prostática benigna. Sin embargo, este modo de presentación es mucho menos frecuente por el manejo diseminado de los síntomas de obstrucción urinaria con inhibidores de la 5α-reductasa (v.gr., finasteride) o bloqueadores alfa-adrenérgicos (v.gr., terazosin). Es poco frecuente que los pacientes presenten síntomas de enfermedad metastásica, como dolor óseo difuso y pérdida de peso. En algunos pacientes el primer dato es un gammagrama óseo positivo o un adenocarcinoma revelado por una biopsia de un ganglio linfático supraclavicular. Las complicaciones de la enfermedad metastásica, como la compresión medular, la insuficiencia renal aguda secundaria a

hidronefrosis bilateral o la obstrucción de vías urinarias bajas y la insuficiencia respiratoria progresiva causada por carcinomatosis pulmonar, son manifestaciones iniciales poco frecuentes.

MARCADORES SERICOS

Durante los últimos años, el uso del escrutinio basado en el APE ha cambiado la forma de diagnosticar el cáncer de próstata.

El APE es una glucoproteína proteasa de serina de 33 kg secretada principalmente en el epitelio prostático tanto normal como neoplásico. Circula en el torrente sanguíneo tanto en una forma libre como unida a proteínas como la α_1 -antiquimotripsina, y puede medirse por diversos métodos disponibles en el comercio. Se considera que el APE es específico de la glándula prostática, pero no del cáncer. Datos recientes indican que el APE puede encontrarse también en el citoplasma de las neoplasias de mama.

El uso del APE como marcador serológico ha creado una nueva perspectiva para la comprensión de la biología del cáncer de próstata. En la actualidad este estudio está disponible en la mayoría de los laboratorios, y ha sustituido en gran parte a la medición de la concentración de fosfatasa ácida para determinar la extensión y respuesta al tratamiento de la enfermedad. Su utilidad para realizar escrutinio de poblaciones asintomáticas es motivo de investigación intensa [*ver adelante, Escrutinio del cáncer de próstata*].

Las conclusiones generales en relación con la utilidad del APE pueden ser resumidas de la siguiente manera:

1. En los pacientes recién diagnosticados la concentración de APE es proporcional al estadio clínico de la neoplasia. Los algoritmos que utilizan una combinación del valor del APE, la calificación de Gleason y el estadio clínico del cáncer son muy útiles para determinar la posibilidad patológica de encontrar un tumor confinado a la glándula, afección ganglionar o extensión extracapsular del cáncer.
2. El aumento en el APE correlaciona con una clasificación de Gleason más alta.
3. El aumento en la concentración del APE por lo general se asocia con progresión en el estadio del tumor.
4. El aumento progresivo en los valores del APE después de la radioterapia

definitiva para el cáncer de próstata localizado predice el desarrollo de cáncer residual localizado detectado por biopsia de próstata, o el desarrollo de metástasis. El incremento en los valores después de la porstatectomía radical suele indicar cáncer de próstata residual localizado o metastásico.

5. Después del inicio del tratamiento hormonal para la enfermedad metastásica, el APE puede disminuir a los valores normales. La persistencia de la disminución puede indicar una respuesta favorable y prolongada al tratamiento.¹⁴⁻¹⁷

Los niveles anormales de APE pueden indicar la presencia de cáncer de próstata en ausencia de síntomas y signos clínicos o radiológicos. Los niveles elevados de APE justifican un EDR inmediato y un ultrasonido transrectal (UTR), pudiendo ser ambos normales, a pesar de que la biopsia a ciegas en sextantes (seis biopsias: cada una de la base, zona media y apex de los lóbulos derecho e izquierdo de la glándula) revelen la presencia de cáncer. Estas neoplasias, que se conocen como cánceres T1c, pueden aumentar en frecuencia ya que cada vez más varones se evalúan en busca de la presencia de cáncer de próstata por un nivel anormal de APE. La Food and Drug Administration ha autorizado la prueba en sangre de APE para el escrutinio y detección temprana del cáncer de próstata.¹⁸

EXAMEN FISICO

El EDR, casi siempre realizado como parte de un examen físico completo, es la prueba de escrutinio más antigua para el cáncer de próstata. En ausencia de un nivel aumentado de APE, puede estar indicado por la presencia de síntomas de molestia u obstrucción urinaria. El EDR sólo tiene una sensibilidad limitada (69 por ciento en varones asintomáticos¹⁹) debido a que el dedo examinador solo puede palpar la parte posterior y lateral de la próstata. En las porciones de la próstata que no son accesibles al EDR, los tumores pueden pasar desapercibidos, además de que los tumores en estadio A no son palpables. Además, el EDR tiene baja especificidad y produce una alta proporción de resultados falsos positivos.²⁰

ESTUDIOS DE IMAGEN

Si el examen digital del recto indica la presencia posible de cáncer, deberá usarse UTR para aclarar el diagnóstico, independientemente de la concentración de APE. Los resultados anormales en el ultrasonido ayudarán a dirigir la biopsia. El cáncer de próstata clínicamente relevante es hipoeoico en el USTR. El grado de hipoeogenicidad depende de la forma de los tumores. Los tumores nodulares son muy hipoeoicos,

mientras que los infiltrantes tienen una hipoecogenicidad más sutil.²¹ Si por ultrasonido no se detectan alteraciones, puede realizarse una biopsia del área clínicamente anormal. No se recomienda realizar UTR en los pacientes con examen clínico y concentración de APE normales, porque este estudio no aumenta el porcentaje de detección del cáncer. Existe mucha más posibilidad de detectar un cáncer si la concentración de APE es mayor de 10 ng/ml, independientemente de los datos del EDR, y en estos casos sí se justifica realizar un UTR y una biopsia de cualquier área sospechosa. Algunos especialistas recomiendan obtener múltiples biopsias 'ciegas' cuando la concentración de APE es mayor de 10 ng/ml y el ultrasonido y examen físico no detectan alteraciones. Los pacientes que tienen concentraciones de APE entre 4 y 10 ng/ml constituyen un dilema. Si el examen digital es negativo, el UTR puede ser útil. Es motivo de controversia si debe realizarse una biopsia cuando por ultrasonido no se encuentran alteraciones. Un enfoque lógico podría ser vigilar al paciente por medio de mediciones seriadas de APE y considerar realizar la biopsia si la concentración del antígeno sigue aumentando.²²⁻²⁵

BIOPSIA

La biopsia con trucut, en la que se extrae una muestra de tejido prostático, ha sido el procedimiento tradicional. La biopsia por aspiración con aguja fina, en la que se extraen células prostáticas por medio de una aguja de jeringa de calibre estándar, ha demostrado ser un procedimiento más simple y menos doloroso. Su exactitud diagnóstica es igual a la biopsia tomada con trucut, pero su confiabilidad para estadificar es motivo de controversia. La biopsia con guía ultrasonográfica, que permite un enfoque tanto transperineal como transrectal para tomar la muestra, tiene cada vez más aceptación.^{26,27}

INTERPRETACION DE LOS VALORES DE APE

Se están utilizando cuatro conceptos novedosos para interpretar el significado de una concentración aumentada de APE. Estos conceptos son la densidad, la velocidad y los rangos de referencia en función de la edad^{28,29} y el porcentaje de APE libre contra unido.

La densidad del APE se refiere a una relación que se determina al dividir la concentración del APE por el volumen de la próstata, determinado por UTR. Debido a que el tejido tumoral prostático elabora más APE por gramo de tejido que las células prostáticas hiperplásicas benignas, la mayor densidad del APE (por lo general >0.15) puede indicar que la concentración aumentada de APE es causada por tejido neoplásico en lugar de tejido benigno.

La velocidad del APE se refiere al cambio en su concentración en función del tiempo. Los pacientes con concentraciones aumentadas y que continúan incrementándose tienen mayor posibilidad de cáncer de próstata que los pacientes con niveles constantes. Por lo tanto, en los pacientes con cambios en la concentración de más de 0.8 ng/ml/año existe más posibilidad de cáncer de próstata que en los que tienen concentraciones que no varían. La velocidad de cambio en la concentración de APE puede ayudar a determinar qué pacientes deben someterse a biopsia incluso si el examen digital del recto y el UTR son normales.

De especial interés para el internista es el concepto del rango de referencia según la edad del paciente. En el pasado solo se consideraba un rango normal para la concentración de APE, independientemente de la edad del paciente. Los estudios recientes han demostrado que la concentración normal de APE en una persona en la quinta década de la vida sin un trastorno prostático es menor que la de una persona en los 60 a 70 años. Por ello, la mejor definición del rango normal previo de 0 a 4 ng/ml para todos los varones permitirá realizar evaluaciones más selectivas [ver tabla 3]. El objetivo final de esta medida es disminuir el número de biopsias en pacientes ancianos que tienen una concentración de APE mayor de 4 ng/ml y quizá aumentar la frecuencia de detección de cáncer en jóvenes con niveles menores de 4 ng/ml. Los estudios preliminares sugieren que estas metas serán posibles cuando se empleen los nuevos rangos de referencia.

Tabla 3 Comparación de los sistemas de estadificación del cáncer de próstata

<i>Sistema de estadificación de tumor, ganglios y metástasis (TNM)</i>	<i>Sistema convencional</i>
T: tumor primario To: sin evidencia de cáncer prostático T1: no lesión palpable T1A: tres o menos focos microscópicos de carcinoma T1B: más de tres focos microscópicos de carcinoma T1C: indentificado por biopsia con aguja por una concentración elevada de APE, no palpable ni visisble por imagen.	Estadio A: enfermedad no sospechada por clínica A1: carcinoma focal, casi siempre bien diferenciado A2: carcinoma difuso, por lo general poco diferenciado
T2: tumor presente por clínica, limitado a la próstata T2A: tumor de 1.5cm o menos en su diámetro mayor, con tejido normal por lo menos en tres lados T2B: tumor de más de 1.5cm en su diámetro mayor o localizado en más de un lóbulo de la próstata	Estadio B: tumor confinado a la próstata B1: nódulo pequeño y discreto en el lóbulo de la glándula B2: nódulos o áreas de afección grandes o múltiples
T3: que ha invadido el ápex prostático, la vesícula seminal o el cuello de la vejiga, o que no está limitado a la cápsula prostática, pero no fijo T4: tumor fijo o que ha invadido estructuras adyacentes diferentes a las mencionadas en T3	Estadio C: tumor localizado en los tejidos periprostáticos C1: tumor fuera de la cápsula prostática, con peso aproximado de mayor de 70g, afección de vesículas seminales C2: tumor fuera de la cápsula prostática, con peso aproximado de mayor de 70g, afección de vesículas seminales
N: metástasis a ganglios linfáticos N1: metástasis en un solo ganglio pélvico, menor de 2cm en su dimensión más grande N2: metástasis en un solo ganglio pélvico, mayor de 2cm pero menor de 5cm de diámetro, o metástasis a multiples ganglios linfaticos, con ninguno mayor de 5cm en su dimensión mayor N3: metástasis en un solo ganglio pélvico mayor de 5cm en su diametro	Estadio D: cáncer metastásico D1: metástasis a ganglios linfáticos pélvicos y/u obstrucción ureteral que causa hidronefrosis
M: enfermedad metastásica a distancia M1: metástasis a hueso, tejidos blandos, órganos o a ganglios linfáticos distantes	D2: metástasis a hueso, tejidos blandos, órganos o a ganglios linfáticos distantes

Los estudios muestran que el APE puede circular en forma tanto libre como unida a proteínas. La determinación de los porcentajes relativos de estas formas puede ayudar a predecir la presencia de cáncer. Las fracciones libres de menos del 10 porciento del total se han asociado con mayor probabilidad de cáncer,³⁰ pero se requieren más estudios antes de que el uso de esa prueba pueda estandarizarse.

PATOLOGIA

Las neoplasias prostáticas casi siempre son adenocarcinomas.³¹ El grado histológico del carcinoma, determinado por características como el tamaño celular, la morfología nuclear y la diferenciación glandular, constituye un factor pronóstico importante. Aunque no existe un sistema universalmente aceptado para clasificar esta neoplasia, la mayor parte de las descripciones de las lesiones prostáticas primarias identifican tres grados: bien diferenciado, moderadamente diferenciado y poco diferenciado. El sistema histológico de calificación de Gleason proporciona dos patrones, una evaluación primaria y una secundaria, que varían de 1 a 5. La calificación de 1 generalmente representa una lesión bien diferenciada, mientras que la 5 implica una poco diferenciada. Las calificaciones se suman para dar una final que varía de 2 a 10 (i.e., 2 a 4 bien diferenciado, 5 a 7 moderadamente diferenciado, y 8 a 10 poco diferenciado).³² Los tumores bien diferenciados se asocian con un pronóstico favorable. En constraste, los tumores poco diferenciados generalmente indican una enfermedad más avanzada y se comportan de manera más agresiva. La ploidía de ADN del tumor (i.e., el número de cromosomas en una célula tumoral), determinada por citometría de flujo, ha

demostrado ser un indicador predictivo de la progresión de la enfermedad en los pacientes con cáncer de próstata localizado que han sido tratados por medio de prostatectomía radical.

Neoplasia prostática intraepitelial

Las evidencias sugieren que una lesión precursora al desarrollo del cáncer invasor de próstata es la neoplasia prostática intraepitelial. En una serie, se desarrolló cáncer invasor franco en casi el 50 por ciento de los pacientes con neoplasia intraepitelial aislada en cinco años, según lo demostraron biopsias subsecuentes. Aunque el tratamiento óptimo de la neoplasia prostática intraepitelial se desconoce, en la actualidad se realizan estudios de prevención para evaluar si las manipulaciones dietéticas o la deprivación de andrógenos por tiempos breves puede ser útil para eliminar la lesión y prevenir la enfermedad invasora subsecuente.

Cuando un paciente masculino tiene diagnóstico de un adenocarcinoma primario de origen desconocido por el examen de una muestra de ganglio linfático, hueso o hígado, suele ser útil realizar una evaluación histológica con tinciones de inmunoperoxidasa en busca de APE o fosfatasa ácida, especialmente si en el examen físico no se encuentran datos aparentes de enfermedad prostática. También puede ser útil la medición de APE en suero. Un resultado positivo es muy compatible con cáncer primario de próstata.³³

ESTADIFICACION

Si la muestra de biopsia de próstata contiene adenocarcinoma, suelen requerirse evaluaciones adicionales para estadificar y determinar la extensión del padecimiento en forma adecuada. El sistema de estadificación más aceptado divide al cáncer de próstata en estadios A1 a D2 [ver tabla 4]. Se ha propuesto una modificación al sistema de estadificación convencional en un esfuerzo por crear un sistema aceptado en forma universal [ver tabla 5].³⁴

Tabla 4 Evaluación diagnóstica y estadificación del cáncer de próstata

Estadio	Histología de la muestra de la biopsia prostática	Síntomas urinarios	Evaluación no invasiva de la enfermedad metastásica					Análisis de ganglios linfáticos por cirugía
			Fosfatasa ácida sérica	Antígeno protático específico	Radiografía de tórax	Rastreo óseo	Exploración pélvica con TC	
A1	Cáncer bien diferenciado presente en menos de 5% de la muestra	Compatibles con hipertrofia prostática benigna	Normal	En ocasiones elevado	Negativa	Negativa	Negativa	Generalmente no se realiza
A2	Cáncer bien diferenciado presente en 4 o más fragmentos o cáncer no bien diferenciado	Compatibles con hipertrofia prostática benigna	Normal	A menudo elevado	Negativa	Negativa	Negativa	Positiva en el 25 % de los pacientes (indicando enfermedad en estadio D1)
B	Nódulo bien diferenciado	Ausentes	Normal	Puede elevarse y ser proporcional al volumen del tumor	Negativa	Negativa	Negativa	Positiva en el 8 % de los pacientes (indicando enfermedad en estadio D1)
	Nódulo poco diferenciado	Ausentes	Normal	Puede elevarse y ser proporcional al volumen del tumor	Negativa	Negativa	Negativa	Positiva en el 25 % de los pacientes (indicando enfermedad en estadio D1)
C	Lesión local, con extensión por contigüidad, que no es del tipo poco diferenciada	Presentes	Normal	Siempre elevado y proporcional al volumen del tumor	Negativa	Negativa	Negativa	Positiva en el 40-50 % de los pacientes (indicando enfermedad en estadio D1)
	Lesión local, con extensión por contigüidad, poco diferenciada	Presentes	Siempre elevado y proporcional al volumen del tumor	Siempre elevado y proporcional al volumen del tumor	Negativa	Negativa	Negativa	Positiva en el 95 % de los pacientes con elevación de la fosfatasa ácida
D0	Presencia de cáncer	Variables	A menudo elevado	A menudo elevado	Negativa	Negativa	Negativa	A menudo positiva; alto riesgo de recurrencia en 2-4 años
D1	Presencia de cáncer	Casi siempre presentes	A menudo elevada	Siempre elevado y proporcional al volumen del tumor	Negativa	Negativa	Negativa o positiva	Positiva por debajo de la bifurcación de la aorta
D2	Presencia de cáncer	Casi siempre presentes	Elevada en el 80% de	Siempre elevado y proporcional	Negativa o positiva	A menudo positivo	Negativa o positiva	A menudo no se realiza

			los pacientes	al volumen del tumor				

Tabla 5 Recomendaciones sobre los rangos de referencia de APE específicos según la edad

<i>Edad (años)</i>	<i>Rango de referencia (ng/ml)</i>
40-49	0.0-2.5
50-59	0.0-3.5
60-69	0.0-4.5
70-79	0.0-6.5

Antes el gamagrama óseo con radionúclidos, la tomografía computada abdominopélvica y la urografía intravenosa eran los métodos estándar para estadificar el tumor. Debido a que muchos pacientes se diagnostican con cánceres de próstata más tempranos y localizados, algunos estudios sugieren que los gamagramas óseos en pacientes con niveles de APE de menos de 10 ng/ml rara vez son positivos. De igual modo, un paciente con un nivel de APE de menos de 10 ng/ml y una calificación de Gleason de 6 o menos tiene muy poca posibilidad de tener afección a los ganglios linfáticos. Por lo tanto, algunos investigadores han sugerido que no se investiguen el hueso y los ganglios linfáticos en los pacientes con diagnóstico reciente y cáncer clínico T2, nivel bajo de APE y calificación de Gleason de 6 o menos.

Otros investigadores recomiendan obtener un gamagrama óseo basal porque el cáncer, si recurre, con frecuencia aparece en los huesos. La evaluación basal permite una interpretación más adecuada de los estudios subsecuentes, en especial si se piensa que son positivos. La decisión sobre la realización de una TC abdominopélvica es más complicada. Si el paciente va a ser tratado con radioterapia de haz externo, es necesario realizar una TC para planear las puertas de tratamiento. Si el paciente será tratado con otras modalidades locales (v.gr., prostatectomía radical, criocirugía o implante local [braquiterapia], suele realizarse una TC.

Han surgido varias modalidades diagnósticas que ayudan a determinar la extensión local de la enfermedad. Estas incluyen imagen por resonancia magnética endorrectal de la próstata empleando una sonda endorrectal, y las llamadas biopsias de estadificación. Un objetivo importante al definir la extensión del cáncer localizado es determinar si está confinado a la glándula. En una serie colectiva de 8,000 prostatectomías radicales realizadas para la enfermedad clínica en estadio T1 y T2, solo el 52 por ciento estuvo confinado a la glándula en el momento de la cirugía. La IRM endorrectal puede determinar con exactitud razonable la posibilidad de afección de las vesículas seminales o de extensión extracapsular de la enfermedad. Aunque aún no se usa en forma generalizada, los resultados de la IRM endorrectal son empleados por algunos clínicos como ayuda para tomar decisiones terapéuticas.

Escrutinio del cáncer de próstata

La idea de emplear el APE para el escrutinio de poblaciones extensas de pacientes asintomáticos ha sido motivo de mucho debate y discusión. Los que apoyan el escrutinio enfatizan que la detección más temprana ha originado el descubrimiento de cánceres de próstata que tienen más probabilidad de estar confinados a la glándula y por lo tanto pueden ser curados con tratamientos locales, como la prostatectomía radical. Los que se oponen afirman que no existen datos convincentes que sugieran que el escrutinio generalizado ha disminuido la mortalidad global. Además, la morbilidad potencial por el escrutinio, diagnóstico y tratamiento del cáncer de próstata puede no justificar los beneficios potenciales de encontrar y tratar cánceres más tempranos. Por lo tanto, hasta el momento, las recomendaciones a favor o en contra del escrutinio continúan en debate.

La controversia aumenta por la evaluación de varias recomendaciones de asociaciones y sociedades médicas grandes y con influencias. La American Urological Association y la American Cancer Society han recomendado el escrutinio para el cáncer de próstata por medio de una prueba anual de APE y EDR. Para los varones sin factores de riesgo alto para cáncer de próstata, las recomendaciones consisten en iniciar el escrutinio a los 50 años de edad. Para las poblaciones con mayor riesgo (v.gr., individuos con familiares de primer grado que tienen la enfermedad o afroamericanos), el escrutinio anual debe comenzar a los 40 años de edad.

Otras organizaciones con el mismo prestigio no han aceptado el escrutinio para todos los hombres. Estas incluyen a la United States Public

Health Service Task Force, la International Union for Cancer Control (IUCC, una organización europea) y, recientemente, el American College of Physicians . El principal argumento que presentan estas organizaciones contra los programas de escrutinio generalizado es que no se ha demostrado su eficacia para disminuir la mortalidad global. La Clinical Guideline Task Force reconoce que el escrutinio, diagnóstico y tratamiento puede agregar años de vida a los pacientes menores de 70 años, y los beneficios desaparecen después de esa edad.³⁵⁻³⁷ Datos de estudios escandinavos publicados, que analizan la supervivencia a 10 años específica para la enfermedad en pacientes no sometidos a escrutinio ni tratamiento, apoyan los argumentos contra el escrutinio y el tratamiento del cáncer de próstata en estadio temprano.

Debido a estos puntos de vista conflictivos y a la falta de estudios adecuados que cuantifiquen el beneficio (incluyendo la supervivencia) y riesgo del escrutinio para la detección temprana del cáncer de próstata, muchos grupos han utilizado herramientas de decisión analíticas para cuantificar la evolución de las intervenciones tempranas con base en meta-análisis de los estudios publicados en la literatura.³⁸⁻⁴¹ En general, se han creado modelos estadísticos complicados a partir de datos de la literatura que evalúan parámetros de calidad de vida y extensión de la supervivencia asociados con el diagnóstico y tratamiento tempranos. Todos los estudios tienen fallas metodológicas.⁴² Sin embargo, existe acuerdo general que para los varones entre 50 y 69 años de edad es benéfico realizar escrutinio del cáncer de próstata y administrar tratamiento en caso necesario. Para los hombres de 70 o más años de edad existe gran controversia sobre el beneficio neto de realizar el escrutinio porque las otras causas de muerte impiden que el cáncer de próstata cause una mortalidad significativa, y la morbilidad por el tratamiento puede ser grande. Además, no se han definido aún las características que distinguen a los cánceres insignificantes, que probablemente no deban ser tratados, de los clínicamente importantes.

RECOMENDACIONES

En ausencia de datos prospectivos, bien controlados y aleatorios, con un seguimiento adecuado que demuestre beneficio en la supervivencia si el cáncer de próstata se detecta en etapas tempranas, pueden hacerse las siguientes recomendaciones.

Para varones asintomáticos entre 50 y 69 años de edad sin factores de riesgo es conveniente analizar en forma franca las ventajas y desventajas del escrutinio para el cáncer de próstata con una prueba de APE en sangre. Se deberá quedar de acuerdo sobre si se realizará mayor evaluación en caso de que el resultado sea anormal. Si el paciente y su familia no desea mayor evaluación, incluso si el resultado es anormal, el médico puede optar por no hacer el estudio. Si el paciente está de acuerdo en actuar en caso de una APE elevada, el estudio puede solicitarse y evaluarse en el contexto de los rangos específicos para la edad.

Si la prueba de APE es anormal, debe repetirse dos a cuatro semanas después de la evaluación inicial. Con frecuencia los médicos recomiendan tratar al paciente con nivel elevado de APE con antibióticos, en especial si existen signos o síntomas de prostatitis, que son muy comunes y una causa reversible de la elevación del APE. Si después de un esquema apropiado de antibióticos el APE sigue elevado, deberá iniciarse la evaluación diagnóstica. Esto incluye un examen guiado por ultrasonido y biopsia de las áreas sospechosas, si existen, o biopsia a ciegas en sextantes si el UTR es normal.

Cualquier paciente con sintomatología urinaria atribuible a obstrucción del cuello vesical por crecimiento prostático requiere de una evaluación apropiada. Aunque la mayoría de los pacientes tendrán un crecimiento benigno, el cáncer de próstata está incluido en el diagnóstico diferencial. Por lo tanto, deberá realizarse medición de APE, EDR, UTR y, en caso necesario, biopsia.

Tratamiento de la enfermedad localizada

Los temas de controversia en el tratamiento han sido revisados en la National Institutes of Health Consensus Development Conference (Conferencia de consenso de los Institutos Nacionales de Salud de los EUA, n. del t.).⁴³ Estos temas incluyeron la discusión de los pacientes en los que está indicada la prostatectomía radical o la radioterapia definitiva. El tipo de tratamiento y el pronóstico varían de acuerdo con el estadio de la enfermedad [ver tabla 6].

Tabla 6 Tratamiento y pronóstico del cáncer de próstata

<i>Estadio</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>Supervivencia</i>
A1	Resección transuretral seguida de vigilancia estrecha; muchos expertos recomiendan la cirugía radical	Equivalente a la de la población general en los pacientes mayores de 70 años
A2 (clasificado quirúrgicamente)	Radioterapia o prostatectomía radical	Índices de supervivencia a 5 y 10 años menores a los de la población general
B (clasificado quirúrgicamente y por otros métodos)	Prostatectomía radical Radioterapia	5 años: 77%;10 años:61%; 15 años:40% 5 años: 75%;10 años:57%; 15 años:28%
C (clasificado quirúrgicamente y por otros métodos)	Radioterapia	5 años: 64%;10 años:35%; 15 años: 20%
D0	Tratamiento de los síntomas locales, si es necesario	Relacionada con el desarrollo de recaídas sistémicas
D1	En la obstrucción urinaria: prostatectomía transuretral o radioterapia Tratamiento sistémico (controvertido): solamente vigilancia estrecha o tratamiento endocrinológico temprano	Relacionada con el desarrollo de metástasis a distancia, que ocurren en término de 5 años en el 80% de los pacientes que no reciben ningún tratamiento sistémico
	Prostatectomía radical, disección de ganglios linfáticos y orquiectomía	Los datos preliminares sobre la supervivencia son alentadores en pacientes seleccionados
D2	Vigilancia estrecha en la enfermedad asintomática Tratamiento hormonal en la enfermedad sintomática: orquiectomía, dietilestilbestrol, análogos de LHRH, antiandrógenos o tratamiento hormonal combinado. Tratamiento hormonal combinado Quimioterapia en la enfermedad refractaria a las hormonas. Radioterapia paliativa en las zonas sintomáticas	Supervivencia promedio, 2.5 años Supervivencia promedio, casi 5 años

ENFERMEDAD EN ESTADIO A

El cáncer prostático focal, bien diferenciado (etapa A1), suele curarse mediante resección transuretral. Al contrario de las consideraciones previas, en la actualidad parece ser que la enfermedad es progresiva hasta en el 16 por ciento de los pacientes en término de ocho años después del diagnóstico.^{44,45} Esta observación indica que deben considerarse subgrupos de pacientes específicos para tratamiento más radical, como radiación o prostatectomía radical. Por lo tanto, el tratamiento en la etapa A, sobre todo en individuos menores de 65 años, es muy controvertido. Los pacientes con enfermedades agregadas o mayores de 70 años por lo general no requieren tratamiento adicional para la enfermedad prostática, excepto vigilancia estrecha.

El curso natural de la enfermedad en estadio A2 es más agresivo que en la enfermedad en estadio A1; cerca del 25 por ciento de los pacientes con enfermedad en estadio clínico A2 tienen, en el momento de su presentación, metástasis a los ganglios linfáticos pélvicos, y por lo tanto, enfermedad en estadio patológico D1[ver tabla 4]. Si no existe invasión de los ganglios linfáticos, muchos especialistas recomiendan la prostatectomía radical o radioterapia radical, dependiendo de la experiencia quirúrgica o radiológica disponible. Dicho tratamiento intensivo ha

producido porcentajes de supervivencia a cinco, 10 y 15 años del 59, 26 y 14 por ciento respectivamente.⁴⁶

Debe hacerse notar que, a diferencia de los estadios T1a y T1b, la enfermedad en estadio T1c no tiene un estadio A1 equivalente. Por lo tanto, las consideraciones previas respecto a la enfermedad en estadio A pueden no ser válidas en pacientes con enfermedad en estadio T1c (enfermedad detectada por aumento en la concentración de APE sin alteraciones físicas o radiográficas que sugieran el diagnóstico). En estos pacientes muchos de los cánceres (85 a 90 por ciento) son multifocales y moderada o poco diferenciados. Estas características distinguen al cáncer en estadio T1c del estadio clásico A.⁴⁷

ENFERMEDAD EN ESTADIO B

Una de las mayores controversias en la oncología urológica se enfoca en el tratamiento óptimo del carcinoma de próstata en estadio B.^{48,49} Las alternativas terapéuticas disponibles incluyen prostatectomía radical y radioterapia, la cual se puede administrar por medio de radiación externa o por implante intersticial de compuestos radiactivos. En general, la prostatectomía se asocia con tasas de supervivencia ligeramente más favorable a 10 y 15 años.⁵⁰

La prostatectomía radical puede llevarse a cabo por vía retropúbica o perineal. Ambas vías de acceso tienen tasas de supervivencia comparables. Sin embargo, la vía retropúbica permite al cirujano tomar muestras de ganglios linfáticos para cortes por congelamiento antes del inicio de la prostatectomía. Los pacientes sometidos a prostatectomía perineal pueden someterse a evaluación linfática por laparoscopia. Si los ganglios son positivos, es común que se suspenda la cirugía. Sin embargo, la posibilidad de encontrar ganglios linfáticos pélvicos positivos en este momento, en que se tratan estadios más tempranos, es baja. Por lo tanto, muchos cirujanos pueden optar por no muestrear los ganglios en el momento de la prostatectomía radical. Si se toma muestra de los ganglios y éstos parecen macroscópicamente normales, la operación no se retrasa por esperar los cortes transoperatorios.

Puede administrarse radioterapia por medio de un rayo externo, usando un acelerador lineal, o por medio del implante de yodo 125 (¹²⁵I) u oro radiactivo (¹⁹⁸Au) en la próstata. Con mayor frecuencia se escoge la radioterapia externa para las lesiones mayores. También pueden combinarse ambas formas de radiación. Por lo general se administran dosis de 6,700 a 7,000 cGy. Los adelantos en la radioterapia permiten la administración de dosis mayores en áreas anatómicas más específicas. La radioterapia llamada de tres dimensiones utiliza un complejo modelo computarizado para administrar en forma precisa dosis tumoricidas con afección mínima a los tejidos normales circundantes.^{51,52} Antes no se determinaba el estado de los ganglios linfáticos en los pacientes sometidos a radioterapia, pero en la actualidad puede emplearse la linfadenopatía laparoscópica para este propósito. Si se encuentra que los ganglios linfáticos son neoplásicos (i.e., enfermedad en estadio D1), el médico puede evitar la radioterapia innecesaria.

La decisión entre radioterapia y prostatectomía radical debe basarse en la experiencia del cirujano o del radioterapeuta, al igual que en la evaluación de los efectos colaterales de cada modalidad. Frecuentemente el internista participa en la decisión del tratamiento. Además de las complicaciones generales de la cirugía mayor y de la anestesia general, la cirugía ha producido una incidencia muy alta de impotencia y ocasionalmente incontinencia urinaria. La radioterapia produce impotencia con menos frecuencia, pero puede ocasionar cistitis, proctitis o dermatitis potencialmente incapacitantes.⁵³ Los adelantos en las técnicas quirúrgicas pueden preservar la potencia en varones sometidos a prostatectomía radical. Al realizar la prostatectomía anatómica, el cirujano trata de evitar la resección de los dos haces neurovasculares de cada lado de la próstata. Si ambos se conservan y el paciente es joven, potente y tiene un cáncer de próstata pequeño, existe un 50 por ciento de posibilidades de que conserve la potencia sexual después de la cirugía. Si embargo, este porcentaje disminuye si uno o ambos haces neurovasculares se resecan como parte de la operación.

ENFERMEDAD EN ESTADIO C

A la mayoría de los pacientes que presentan enfermedad en estadio C y que no tienen participación de los ganglios linfáticos se les aplica radioterapia externa. Se han publicado tasas de supervivencia a 5, 10 y 15 años del 64, 35 y 20 por ciento, respectivamente.⁵⁰

OTRAS MODALIDADES DE TRATAMIENTO LOCALIZADO

Braquiterapia

Durante los últimos cinco años ha aumentado la popularidad de la braquiterapia. Aunque esta modalidad, en la que se implantan partículas (semillas) de yodo o paladio radioactivo, se ha usado desde que se descubrió el radio, los adelantos tecnológicos han permitido una dosificación más precisa y la colocación exacta de las semillas dentro de la próstata.⁵⁴ La selección de los pacientes es importante para maximizar el éxito. La braquiterapia puede administrarse como tratamiento único, en asociación con radioterapia de haz externo, o en asociación con radioterapia de haz externo y terapia hormonal neoadyuvante. Los estudios sobre la braquiterapia no han incluido seguimiento de los pacientes a largo plazo; sin

embargo, los resultados preliminares sugieren que las tasas de control local pueden ser comparables a las de la radioterapia de haz externo o la cirugía.

Criocirugía

La criocirugía consiste en la inserción en la próstata de sondas que contienen nitrógeno líquido. La glándula se congela y descongela hasta en dos ocasiones, causando necrosis celular y desprendimiento del cáncer de próstata y de la glándula. Como en el caso de la braquiterapia, no se dispone de resultados a largo plazo. Muchos investigadores han reportado tasas altas de complicaciones.⁵⁵

Los que proponen tanto la braquiterapia como la criocirugía enfatizan que estos procedimientos tienen menos morbilidad y requieren hospitalizaciones sustancialmente más breves que con los tratamientos locales tradicionales. Sin embargo, el papel final de estos nuevos tratamiento requiere de un seguimiento a más largo plazo.

Terapia hormonal neoadyuvante

Debido a que los métodos clínicos de estadificación del cáncer de próstata subestiman en mucho la magnitud patológica del cáncer, muchos investigadores han evaluado el uso de la terapia hormonal sistémica antes de la cirugía o antes, durante y después de la radioterapia, como un medio para disminuir el tamaño de la próstata y reducir la extensión y estadificación del cáncer. Un modelo de cáncer de próstata en animales sugiere un sinergismo potencial cuando se usa radioterapia en el caso de supresión androgénica.^{56,57}

Estudios de radioterapia

En un estudio aleatorio y controlado⁵⁸ de 466 pacientes con cáncer de próstata en estadios cT2 y cT3 (estadios B2 y C), se administró flutamida (250 mg t.i.d.) combinada con acetato de goserelin (depósito de 3.6 mg) durante ocho semanas antes de la radioterapia de haz externo, y se continuó durante la radioterapia durante ocho semanas más (231 pacientes). Los pacientes controles recibieron solo radioterapia (235 pacientes). Los enfermos que recibieron hormonoterapia neoadyuvante tuvieron una tasa menor de recurrencia local del cáncer que los sujetos controles (16 contra 33 por ciento a cuatro años, $P < 0.001$), mayor supervivencia libre de enfermedad (4.4. contra 2.6 años, $P < 0.001$) y una tendencia a menor incidencia de metástasis (27 contra 36 por ciento a cuatro años, $P = 0.058$). Sin embargo, no se observó aumento en la supervivencia global con la hormonoterapia neoadyuvante.

Estudios sobre prostatectomía radical

En un estudio de 161 pacientes con cáncer de próstata cT2 y cT3 (estadio B y C), se administró flutamida (250 mg cada ocho horas) más leuprolide (depósito de 7.5 mg) durante tres meses antes de la prostatectomía radical, comparando con solo la cirugía.^{59,60} Los pacientes que recibieron los tres meses de hormonoterapia neoadyuvante tuvieron una tasa menor de bordes quirúrgicos positivos a cáncer que los que no (7.8 contra 33.8 por ciento, $P < 0.001$), una tasa más alta de cancer patológicamente confinado a la glándula (77.8 contra 49.3 por ciento, $P < 0.02$) y mayor incidencia de muestras de prostatectomía que no contenían cáncer (6.7 contra cero por ciento). En un estudio de una sola institución en que se incluyó a más de 200 pacientes,⁶¹ la tasa de cáncer patológicamente confinado a la glándula fue de 77 por ciento en el grupo que recibió terapia hormonal neoadyuvante y de 49 por ciento en el que solo fue sometido a prostatectomía radical. En otro estudio, de 303 pacientes con cáncer de próstata en estadio cT2,^{62,63} los pacientes que recibieron tres meses de terapia hormonal neoadyuvante antes de la cirugía tuvieron una tasa de bordes positivos del 17 por ciento, contra una tasa del 47 por ciento en los pacientes sometidos solo a prostatectomía radical. Sin embargo, después de un año de seguimiento el porcentaje de pacientes con un nivel de APE por arriba de 0.4 ng/ml fue semejante.

Tratamiento de la enfermedad metastásica

ENFERMEDAD EN ESTADIO D

El cáncer de próstata con invasión de ganglios linfáticos pélvicos demostrada por cirugía (i.e., enfermedad en estadio D1) constituye un reto terapéutico. En la mayor parte de estos pacientes, muchos de ellos asintomáticos, se desarrollan metástasis a distancia durante los cinco años posteriores. Si existen síntomas de obstrucción urinaria puede estar indicada la prostatectomía transuretral o la radioterapia. Aunque el tema es motivo de controversia, el autor considera que no es muy útil iniciar tratamiento sistémico en pacientes asintomáticos con enfermedad metastásica. La mayoría de las autoridades en el tema recomiendan vigilar a estos pacientes en forma estrecha. Si la enfermedad evoluciona con rapidez o si las metástasis distantes se vuelven sintomáticas, pueden usarse varios esquemas de tratamiento sistémico. También se debe instituir tratamiento en pacientes asintomáticos en quienes se demuestre hidronefrosis en combinación con azoemia o compromiso neurológico inminente. Un enfoque terapéutico alternativo que ha sido recomendado por un grupo de especialistas y que ha producido resultados alentadores es el uso de la prostatectomía radical, linfadenectomía pélvica bilateral y orquiectomía en el momento del diagnóstico de la

enfermedad en estadio D1.⁶⁴⁻⁶⁶

La enfermedad en etapa D2 puede producir síntomas prostáticos, en los órganos con metástasis o puede ser asintomática. Se debe vigilar a los pacientes asintomáticos hasta que presenten manifestaciones. Por otra parte, algunos expertos favorecen el uso inmediato del tratamiento hormonal de supresión a la primera evidencia de enfermedad metastásica. Si hay obstrucción de las vías urinarias, ésta debe corregirse de inmediato. En los pacientes que sufren hidronefrosis, compresión medular o dolor óseo por enfermedad metastásica se debe iniciar tratamiento sistémico.

El cáncer de próstata se encuentra bajo la influencia trófica de las hormonas androgénicas, por lo tanto, el tratamiento de la enfermedad en etapa D1 o D2 se basa en la privación androgénica.⁶⁷ La privación de esta influencia a menudo produce regresión de la enfermedad y mejoría de la sintomatología. El objetivo de la privación consiste en alcanzar concentraciones de testosterona y de hidrotosterona similares a las de la castración. Esto puede lograrse por varios métodos: (1) la castración quirúrgica, (2) la administración de estrógenos exógenos como dietilestilbestrol (DES), (3) el uso de análogos del factor liberador de la hormona luteinizante (LHRH) que inhiben la liberación de las gonadotropinas hipofisiarias, (4) mediante el uso de antiandrógenos, como la flutamida, que bloquean la acción de los andrógenos en los tejidos blanco [ver figura 1], o (5) usando tratamiento combinado, como antiandrógenos aunados a un agonista de LHRH o con orquiectomía bilateral.

Figura 1
Deprivación de andrógenos en el carcinoma de próstata

La privación androgénica produce mejoría subjetiva en cerca del 80 por ciento de los pacientes y evidencia objetiva de regresión tumoral en alrededor del 50 por ciento. La respuesta a la manipulación endócrina parece estar relacionada con el contenido de dehidrotosterona y la concentración de receptores de andrógenos en el tejido prostático canceroso. Sin embargo, no hay métodos accesibles para medir estos factores.⁶⁸ Aunque frecuentemente se hace, resulta de poco beneficio administrar un segundo tratamiento hormonal en pacientes con una respuesta inicial adecuada, pero que después se volvió refractaria al tratamiento hormonal.

Ha surgido un espectro totalmente nuevo de presentaciones clínicas en los últimos años, principalmente como resultado de la detección temprana y del tratamiento de tumores aparentemente localizados, con seguimiento basado en la determinación de APE. A continuación se describen tres situaciones únicas que merecen comentarse.

Aumento del nivel de APE después de la prostatectomía radical Los pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado con frecuencia tienen enfermedad más allá de los límites de la glándula en el momento de la prostatectomía radical. Desde el punto de vista patológico, el cáncer penetra o perfora la cápsula prostática, extendiéndose hacia la grasa periprostática o afectando las vesículas seminales. Estos factores pueden predecir una falla denominada bioquímica, esto es, elevación del nivel de APE después de la prostatectomía radical. Debido a que el APE es específico de la próstata, cualquier nivel medible después de la cirugía radical indica enfermedad persistente, sea en la fosa prostática o sistémica. Este nivel de APE suele anteceder a la presencia clínica de cáncer demostrable en unos años.^{69,70}

No existe un consenso sobre el manejo apropiado de esta población creciente de pacientes con APE elevado después de la prostatectomía radical. Algunos clínicos recomiendan la radioterapia posoperatoria local, en especial si el incremento ocurre más de un año después de la cirugía. Otros sugieren la institución de monoterapia sistémica en forma continua o intermitente, y aún otros sugieren no intervenir en forma activa sino esperar con cautela hasta que el nivel de APE aumente más o exista cáncer demostrable en la radiografía. Cualquiera que sea la actitud que se elija, esta situación provoca gran ansiedad e insatisfacción por parte del paciente y del médico, principalmente porque el tratamiento está dirigido hacia una alteración de laboratorio, sin la certeza de que la supervivencia global se modifique por alguna modalidad terapéutica.

En forma semejante, el nivel de APE que no desaparece después de la prostatectomía radical se asocia con mal pronóstico porque representa una alta probabilidad de la presencia de cáncer sistémico en el momento de la prostatectomía radical.

Aumento en el nivel de APE después de la radioterapia con haz externo Un aumento en la concentración de APE en este caso tiene un significado semejante al incremento después de la prostatectomía radical, pero con menos opciones terapéuticas. Por lo general no se recomienda la prostatectomía radical después de la radioterapia, y existe poca experiencia con la ablación criquirúrgica de la glándula. La mayoría de los pacientes reciben tratamiento hormonal sistémico o manejo expectante hasta que se desarrolla la enfermedad metastásica.

Aumento en el nivel de APE después de la terapia hormonal sistémica Los pacientes cuyo nivel de APE continúa aumentando después del tratamiento hormonal representan el reto más difícil. En general estos pacientes tienen un nivel elevado de APE después del tratamiento

local definitivo (prostatectomía radical o radioterapia) y de la terapia hormonal que se asocia con una reducción temporal del APE. Sin embargo, de nuevo se eleva la concentración de APE, y estos pacientes suelen considerarse como con enfermedad refractaria a hormonas. Investigaciones recientes sugieren que si un paciente ha recibido un antiandrógeno, puede beneficiarse si se suspende. El resultado benéfico se denomina síndrome de supresión de antiandrógeno y parece relacionarse con alteraciones en el receptor de andrógenos por las que el antiandrógeno se vuelve un agonista en lugar de un antagonista. Sin embargo, las remisiones son breves. Entonces los pacientes son candidatos a otras terapias hormonales o de investigación, como terapia génica, agentes de diferenciación o quimioterapia.

QUIMIOTERAPIA SISTEMICA PARA LA ENFERMEDAD REFRACTARIA

Es común que cuando el cáncer de próstata avanzado se vuelve refractario al tratamiento hormonal, se desarrolle dolor óseo incapacitante. Para mitigar el dolor es eficaz la quimioterapia por vía sistémica a base de ciclofosfámid, fluorouracilo, cisplatino y doxorubicina (solos o en varias combinaciones). Para los pacientes de alto riesgo, a menudo resulta benéfica la administración de ciclofosfámid, sola o combinada con fluorouracilo. Algunos estudios sugieren que la combinación de estramustina y vinblastina tiene actividad en el cáncer de próstata metastásico. En pacientes más jóvenes, especialmente los que no han recibido radiación extensa, puede brindar cierto beneficio el uso de cisplatino solo o combinado con ciclofosfámid o doxorubicina, o de doxorubicina sola. La suramina puede causar remisiones objetivas ocasionales en pacientes con enfermedad refractaria. Un paciente que se piensa es refractario al tratamiento hormonal y que aún es tratado con flutamida puede beneficiarse de la supresión de flutamida antes de ser tratado con quimioterapia. Aunque no se conoce del todo el mecanismo exacto de este fenómeno, puede relacionarse con alteración molecular del receptor androgénico, por el que el antiandrógeno se vuelve un agonista en lugar de un antagonista en el receptor.⁷¹ La biología molecular de la resistencia a los andrógenos se conoce cada vez mejor. Un estudio reportó que el cáncer de próstata refractario a hormonas se asocia con una mutación en el receptor androgénico de las células neoplásicas. Este marcador para la enfermedad refractaria a hormonas puede ser importante al surgir nuevas estrategias terapéuticas.⁷²

En las fases terminales de la enfermedad, las dosis altas de prednisona (40 a 60 mg/día) durante periodos cortos a menudo producen mejoría subjetiva; sin embargo, se debe tener precaución cuando se administran esteroides durante periodos prolongados por sus efectos colaterales.

RADIOTERAPIA PALIATIVA

La radioterapia es relativamente eficaz para disminuir el dolor en regiones aisladas con metástasis. Algunas veces también se utiliza para evitar fracturas de articulaciones afectadas que sostienen el peso del cuerpo, y es la base del tratamiento de la compresión medular.

Nuevos medicamentos y recursos diagnósticos para el cáncer de próstata

BICALUTAMIDE

El bicalutamide es un antiandrógeno no esteroide que se usa en combinación con un superagonistas LHRH para el manejo paliativo de los pacientes con cáncer de próstata. En estudios comparativos el bicalutamide causa menos diarrea que la flutamida, con eficacia semejante según los reportes preliminares. La dosis recomendada en la actualidad es de 50 g por día y estudios adicionales están evaluando dosis más altas.

NITULAMIDE

El nitulamide es el tercer antiandrógeno no esteroide autorizado para el tratamiento del cáncer de próstata avanzado, y se usa en asociación con orquiectomía bilateral. A diferencia de los otros dos antiandrógenos, el nitulamide tiene un espectro de efectos adversos que puede impedir su aceptación diseminada, incluyendo ceguera nocturna, fibrosis pulmonar intersticial y acción semejante al disulfiram.

MITOXANTRONE

El mitoxantrone ha sido autorizado como adyuvante para el control del dolor en pacientes con metástasis ósea por cáncer de próstata. En un estudio comparativo de pacientes con tenían cáncer refractario a hormonas con dolor sintomático, se comparó el uso de mitoxantrone más prednisona con prednisona sola. El tratamiento combinado permitió una respuesta analgésica mayor y más duradera y mejoría en las medidas de calidad de vida.⁷³ El estroncio radioactivo también puede ser un adyuvante útil para pacientes con dolor por cáncer de próstata metastásico diseminado.

FARMACOS EN ETAPA DE DESARROLLO

Una clase de compuestos conocidos como antagonistas de la LHRH están en etapa de investigación clínica. A diferencia de los superagonistas de la LHRH disponibles en la actualidad que causan un estímulo inicial de testosterona y hormona luteinizante, los antagonistas de LHRH

provocan reducción súbita y sostenida de la testosterona hasta niveles de castración en días después de su administración. En vista de que un estudio a gran escala mostró que los antiandrógenos agregaban poco a la orquiectomía quirúrgica bilateral, existe la posibilidad de que un antiandrógeno pueda tener un efecto benéfico al bloquear la aparición súbita de testosterona que se observa con la administración de los superagonistas de LHRH. Además, algunos estudios sugieren que puede ocurrir microliberación de testosterona con cada inyección de depósito del análogo de la LHRH. Un antagonista puro sería más conveniente al eliminar esta liberación inicial, evitando las microliberaciones (denominadas fenómeno de agudo sobre crónico) y obviando los antiandrógenos.

PROSTASCINT

El prostascint (capromab pendetide) es un estudio diagnóstico que emplea un anticuerpo dirigido contra otra proteína, denominada antígeno específico de membrana de la próstata (AEMP).⁷⁴ Aunque ha sido autorizado para usarse como prueba diagnóstica en la estadificación del cáncer de próstata, su utilidad y valor total no se conocen. Muchos investigadores evalúan en la actualidad su uso potencial en el diagnóstico de la enfermedad residual en pacientes que tienen un nivel elevado del APE después de la prostatectomía radical.

Estudio de prevención del cáncer de próstata

El National Cancer Institute está patrocinando un estudio aleatorio, doble ciego y controlado con placebo en el que se prueba el finasteride para la prevención del cáncer de próstata.⁷⁵ El principal objetivo del estudio es determinar la eficacia de este medicamento para reducir la incidencia de tumores en hombres de 55 o más años de edad. La eficacia se medirá por reducción en el inicio, promoción o progresión tumoral durante un periodo de siete años. Las variables del estudio incluyen el estadio y grado del cáncer de próstata determinado en el momento del diagnóstico, la toxicidad y efectos colaterales del medicamento, la mortalidad total y por cáncer de próstata y la incidencia y severidad de hiperplasia prostática benigna. También se evaluará el efecto a largo plazo del tratamiento con finasteride por medio de reportes de la función urinaria y sexual, así como de otros factores de calidad de vida. Un objetivo adicional del estudio consiste en valorar el EDR y la medición de APE (tanto aislados como en combinación) como pruebas de escrutinio para la detección del cáncer de próstata, usando como criterios los valores de sensibilidad, especificidad y de predicción. El finasteride, un inhibidor de la 5 α -reductasa, fue autorizado en 1992 para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna.⁷⁶⁻⁷⁸ No existen evidencias de que los inhibidores de la 5 α -reductasa sean eficaces para tratar a varones con cáncer de próstata. Sin embargo, debe mencionarse que el finasteride puede disminuir la concentración de APE a alrededor del 50 por ciento de la concentración basal durante los primeros meses de tratamiento. Por lo tanto, los médicos deben interpretar la medición del APE tomando en cuenta este dato y no dejar pasar inadvertidos valores falsamente normales.

Bibliografía

1. Bolden S, et al: Cancer statistics, 1997. CA Cancer J Clin 47:5, 1997
2. Flanders WD: Prostate cancer epidemiology (review). Prostate 5:621, 1984
3. Boring CC, Squires TS, Heath CW Jr: Cancer statistics for African Americans. CA Cancer J Clin 42:7, 1992
4. Targonski PV, Guinan P, Phillips CW: Prostate cancer: the stage disadvantage in the black male. J Natl Med Assoc 83:1094, 1991 [PMID 1813640]
5. Franks LM: Etiology and epidemiology of human prostatic disorders. Urologic Pathology: The Prostate. Tannenbaum M, Ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1977, p 23
6. Garnick MB, Fair WR: Prostate cancer: I. Emerging concepts. Ann Intern Med 125: 118, 1996
7. Garnick MB, Fair WR: Prostate cancer: II. Emerging concepts. Ann Intern Med 125: 205, 1996
8. Whittemore AS, Kolonel LN, Wu AH, et al: Prostate cancer in relation to diet, physical activity and body size in blacks, whites, and Asians in the United States and Canada. J Natl Cancer Inst 87:652, 1995 [PMID 7752270]
9. Smith JR, Freije D, Carpten JD, et al: Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. Science 274:1371, 1996 [PMID 8910276]

10. Sidney S, Quesenbury CP Jr, Sadler MC, et al: Vasectomy and the risk of prostate cancer in a cohort of multiphasic health-checkup examinees: second report. *Cancer Causes Control* 2:113, 1991 [PMID 1873435]
11. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, et al: A prospective cohort study of vasectomy and prostate cancer in US men. *JAMA* 269:873, 1993 [PMID 8426446]
12. Giovannucci E, Tosteson TD, Speizer FE, et al: A retrospective cohort study of vasectomy and prostate cancer in US men. *JAMA* 269:878, 1993 [PMID 8123059]
13. Howards SS, Peterson HB: Vasectomy and prostate cancer: chance, bias, or a causal relationship (editorial)? *JAMA* 269:913, 1993
14. Stamey TA, Kabalin JN: Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate: I. Untreated patients. *J Urol* 141:1070, 1989
15. Stamey TA, Kabalin JN, McNeal JE, et al: Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate: II. Radical prostatectomy treated patients. *J Urol* 141:1076, 1989
16. Stamey TA, Kabalin JN, Ferrari M: Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate: III. Radiation treated patients. *J Urol* 141:1084, 1989
17. Stamey TA, Kabalin JN, Ferrari M, et al: Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate: IV. Anti-androgen treated patients. *J Urol* 141:1088, 1989
18. Blute ML, Nativ O, Zincke H, et al: Pattern of failure after radical retropubic prostatectomy for clinically and pathologically localized adenocarcinoma of the prostate: influence of tumor deoxyribonucleic acid ploidy. *J Urol* 142:1262, 1989 [PMID 2810503]
19. Filella X, Molina R, Ballesta AM, et al: Value of PSA (prostate specific antigen) in the detection of cancer in patients with urologic symptoms: results of a multicentre study. *Eur J Cancer* 32A:1125, 1996 [PMID 8758241]
20. DiGuseppi C, Atkins D, Woolf SH: *Guide to Clinical Preventive Services*, 2nd ed. International Medical Publishing, Alexandria, Virginia, 1996
21. Lee F, Bahn DK: Using TRUS effectively to diagnose, stage, prostate cancer. *Urology Times* 23:1, 1995
22. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL, et al: Clinical application of transrectal ultrasonography and prostate specific antigen in the search for prostate cancer. *J Urol* 139:758, 1988
23. Cooner WH: Prostate-specific antigen, digital rectal examination, and transrectal ultrasonic examination of the prostate in prostate cancer detection. 1991 *Monographs in Urology* 12:3, 1991
24. Benson MC, Whang IS, Olsson CA, et al: The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *J Urol* 147:817, 1992 [PMID 1371555]
25. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, et al: Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 267:2215, 1992 [PMID 1372942]
26. Prostate cancer. National Cancer Institute/Hypermedia PDQ Physician Statement. April 1997, p 6
27. Uthman EO: *The Biopsy Report: A Patient's Guide*. August 1996, p 1
28. Ruckle HC, Klee GG, Oesterling JE: Prostate-specific antigen: critical issues for the practicing physician. *Mayo Clin Proc* 69:59, 1994 [PMID 7505869]
29. Ruckle HC, Klee GG, Oesterling JE: Prostate-specific antigen: concepts for staging prostate cancer and monitoring response to therapy. *Mayo Clin Proc* 69:69, 1994 [PMID 7505870]
30. Partin AW, Oesterling JE: The clinical usefulness of percent free prostate-specific antigen. *Urology* 48(6A suppl):1, 1996
31. Benson MC, Coffey DS: Prostate cancer research: current concepts and controversies. *Semin Urol* 1:323, 1983 [PMID 6399618]

32. Gleason DF: The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: histologic grading and clinical staging of prostatic carcinoma. *Urologic Pathology: The Prostate*. Tannenbaum M, Ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1977, p 171
33. Nadji M, Tabei SZ, Castro A, et al: Prostatic-specific antigen: an immunohistologic marker for prostatic neoplasms. *Cancer* 48:1229, 1981 [PMID 6168364]
34. Catalona WJ, Whitmore WF Jr: New staging systems for prostate cancer. *J Urol* 142:1302, 1989 [PMID 2810514]
35. Screening for prostate cancer. American College of Physicians. *Ann Intern Med* 126:480, 1997
36. Middleton RG: Prostate cancer: are we screening and treating too much? *Ann Intern Med* 126:465, 1997
37. Coley CM, Barry MJ, Fleming C, et al: Early detection of prostate cancer: II. Estimating the risks, benefits, and costs. *Ann Intern Med* 126:468, 1997
38. Fleming C, Wasson JH, Albertsen PC, et al: A decision analysis of alternative treatment strategies for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 269:2650, 1993 [PMID 8487449]
39. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS: Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med* 330:242, 1994 [PMID 8272085]
40. Litwin MS, Hays RD, Fink A, et al: Quality-of-life outcomes in men treated for localized prostate cancer. *JAMA* 273:129, 1995 [PMID 7799493]
41. Albertsen PC, Fryback DG, Storer BE, et al: Long-term survival among men with conservatively treated localized prostate cancer. *JAMA* 274:626, 1995
42. Garnick MB: The dilemmas of prostate cancer (review). *Sci Am* 270(4):72, 1994
43. National Institutes of Health Consensus Development Conference: The management of clinically localized prostate cancer. *JAMA* 258:2727, 1987
44. Epstein JI, Paull G, Eggleston JC, et al: Prognosis of untreated stage A1 prostatic carcinoma: a study of 94 cases with extended followup. *J Urol* 136:837, 1986 [PMID 3761442]
45. Blute ML, Zincke H, Farrow GM: Long-term followup of young patients with stage A adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 136:840, 1986 [PMID 3761443]
46. Barnes R, Hirst A, Rosenquist R: Early carcinoma of the prostate: comparison of stages A and B. *J Urol* 115:404, 1976 [PMID 1263315]
47. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, et al: Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 271:368, 1994 [PMID 7506797]
48. Narayan P, Lange PH: Current controversies in the management of carcinoma of the prostate. *Semin Oncol* 7:460, 1980 [PMID 6162203]
49. Middleton RG: Radical prostatectomy for localized prostate cancer. *Semin Urol* 1:229, 1983
50. Bagshaw MA: Radiation therapy for cancer of the prostate. *Genito-urinary Cancer*. Skinner DG, de Kernion JB, Eds. WB Saunders Co, Philadelphia, 1978, p 355
51. Leibel SA, Heimann R, Kutcher GJ, et al: Three-dimensional conformal radiation therapy in locally advanced carcinoma of the prostate: preliminary results of a phase I dose-escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 28:55, 1993
52. Zelefsky MJ, Leibel SA, Fuks Z: Conventional external beam radiation therapy for prostatic cancer: where do we go from here? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 26:365, 1993
53. Garnick MB, Prout GR Jr, Canellos GP: Cancer of the prostate. *Cancer Medicine*, 2nd ed. Holland JF, Frei E III, Eds. Lea & Febiger, Philadelphia, 1982, p 1912
54. D'Amico AV, Coleman MC: The role of interstitial radiotherapy in the management of clinically organ-confined prostate cancer: the jury is still out. *J Clin Oncol* 14:304, 1996 [PMID 8558212]
55. Cox RL, Crawford ED: Complications of cryosurgical ablation of the prostate to treat localized adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 45:932, 1995 [PMID 7771025]

56. Garnick MB, Fair WR: First International Conference on Neoadjuvant Hormonal Therapy for Prostate Cancer: overview consensus statement. *Urology* 49(3A suppl):1, 1997
57. Zeitman AL, Prince EA, Nakfoor BM, et al: Neoadjuvant androgen suppression with radiation in the management of locally advanced adenocarcinoma of the prostate: experimental and clinical results. *Urology* 49(3A suppl):74, 1997
58. Pilepich MV, Sause WT, Shipley WU, et al: Androgen deprivation with radiation therapy compared with radiation therapy alone for locally advanced prostatic carcinoma: a randomized comparative trial of the Radiation Therapy Oncology Group. *Urology* 45:616, 1995 [PMID 7716842]
59. Labrie F, Cusan L, Gomez JL, et al: Down-staging of early stage prostate cancer before radical prostatectomy: the first randomized trial of neoadjuvant combination therapy with flutamide and a luteinizing hormone-releasing hormone agonist. *Urology* 44:29, 1994
60. LaBrie F, Cusan L, Gomez JL, et al: Neoadjuvant hormonal therapy: the Canadian experience. *Urology* 49(3A suppl):56, 1997
61. Fair WR, Aprikian AG, Cohen D, et al: Use of neoadjuvant androgen deprivation therapy in clinical localized prostate cancer. *Clin Invest Med* 16:516, 1993 [PMID 8013156]
62. Soloway MS, Sharifi R, Wajzman Z, et al: Randomized prospective study comparing radical prostatectomy alone versus radical prostatectomy preceded by androgen blockade in clinical stage B2 (T2bNxM) prostate cancer. *J Urol* 154:424, 1995 [PMID 7541859]
63. Soloway MS, Sharifi R, Wajzman Z, et al: Randomized prospective study-radical prostatectomy alone vs radical prostatectomy preceded by androgen blockade in cT2b prostate cancer: initial results. *Proceedings of the American Urological Association. J Urol* 155(abstr 976): 555A, 1996
64. Zincke H, Utz DC: Radical surgery for stage D1 prostate cancer. *Semin Urol* 1:253, 1983 [PMID 6399611]
65. Quinlan DM, Epstein JI, Carter BS, et al: Sexual function following radical prostatectomy: influence of preservation of neurovascular bundles. *J Urol* 145:998, 1991 [PMID 2016818]
66. Zincke H, Bergstralh EJ, Larson-Keller JJ, et al: Stage D1 prostate cancer treated by radical prostatectomy and adjuvant hormonal treatment: evidence for favorable survival in patient with DNA diploid tumors. *Cancer* 70(suppl):311, 1992 [PMID 1600493]
67. Huggins C, Hodges CV: Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1:293, 1941
68. Geller J, Albert JD: Endocrine therapy: predictors of response to prostatic cancer. *Semin Urol* 1:291, 1983 [PMID 6399615]
69. Eisbruch A, Perez CA, Roessler EH, et al: Adjuvant radiation after prostatectomy for carcinoma of the prostate with positive surgical margins. *Cancer* 73: 384, 1994 [PMID 8293404]
70. Lange PH, Lightner DJ, Medini E, et al: The effect of radiation therapy after radical prostatectomy in patients with elevated prostate specific antigen levels. *J Urol* 144:927, 1990 [PMID 1697918]
71. Scher H, Kelly WK: Flutamide withdrawal syndrome: its impact on clinical trials in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 11:1566, 1993
72. Taplin ME, Bubley GJ, Shuster TD, et al: Mutation in the androgen-receptor gene in metastatic androgen-independent prostate cancer. *N Engl J Med* 332:1393, 1995 [PMID 7723794]
73. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al: Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 14:1756, 1996 [PMID 8656243]
74. Silver DA, Pellicer I, Fair WR, et al: Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin Cancer Res* 3:81, 1997 [PMID 9815541]
75. Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, et al: The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 327:1185, 1992 [PMID 1383816]
76. Lange PH: Is the prostate pill finally here (editorial)? *N Engl J Med* 327:1234, 1992

77. Prostate Cancer Prevention Trial: Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Finasteride (Proscar) for the Chemoprevention of Prostate Cancer. Cancer Information Service, National Cancer Institute, October 1993

78. Rittmaster RS: Finasteride. N Engl J Med 330:120, 1994

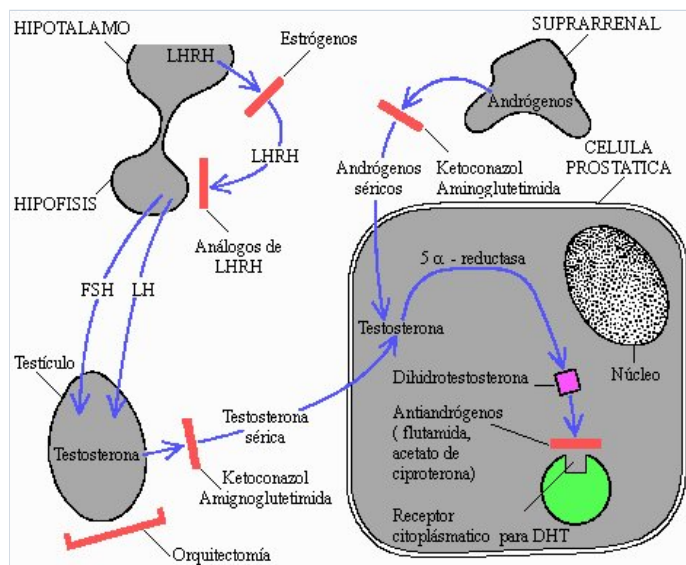


Figura 1 Deprivación de andrógenos en el carcinoma de próstata La privación androgénica, procedimiento utilizado para impedir la influencia trófica de la testosterona sobre la próstata en pacientes con carcinoma de próstata avanzado, puede realizarse de diversas maneras. Los estrógenos, como el dietilestilbestrol, inhiben la liberación de hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) del hipotálamo, disminuyendo también de esta manera la liberación de hormona folicular estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH) a partir de la adenohipófisis, reduciendo la señal que estimula la producción de testosterona por los testículos. Los análogos de LHRH como el leuprolide, estimulan inicialmente pero finalmente inhiben, la liberación de FSH y LH de la adenohipófisis o hipófisis anterior y, por lo tanto, poseen un efecto parecido al de los estrógenos. La orquitectomía elimina el órgano que produce la mayor cantidad de testosterona. El ketoconazol y la aminoglutetimida inhiben una gran cantidad de vías en la síntesis de esteroides, incluyendo aquellas encargadas de la producción de andrógenos en testículos y glándulas suprarrenales. En las células prostáticas, la testosterona es convertida en dehidrotestosterona (DHT) por la enzima 5 alfa - reductasa. Los antiandrógenos como la flutamida, el acetato de ciproterona y algunos agentes progestágenos, bloquean la unión de la DHT a su receptor citoplásmico.

X CANCER GINECOLOGICO

DR. MARC B. GARNICK

Los carcinomas cervical, endometrial y ovárico son los tipos de cáncer del aparato genital femenino más comunes, y constituyen aproximadamente del ocho al nueve por ciento de todas las enfermedades malignas que se diagnostican en los Estados Unidos. Datos de años previos indican que en ese país en 1997 se habrán diagnosticado a 137,000 mujeres con cáncer ginecológico.¹ El tratamiento de las pacientes con estas enfermedades ha mejorado gracias a un enfoque multidisciplinario que incluye un meticuloso tratamiento quirúrgico, radioterapia y quimioterapia.^{2,3}

Carcinoma del cuello uterino

EPIDEMIOLOGIA

En los Estados Unidos, cada año se diagnostican aproximadamente 15,000 casos de carcinoma invasivo del cuello uterino; el carcinoma cervical es el cáncer ginecológico más frecuente en mujeres entre 15 y 34 años de edad. Aunque casi el 40 por ciento de las pacientes con carcinoma invasivo fallecerán tarde o temprano por esta enfermedad, la incidencia y la mortalidad del carcinoma invasivo del cuello uterino ha disminuido durante los últimos 40 años. Ocurren cerca de 56,000 casos de carcinoma cervical in situ cada año en los Estados Unidos, que causan alrededor de 4,800 muertes. En el mundo, la enfermedad es más común en las mujeres latinoamericanas, menos común en mujeres judías y europeas y más prevalente en mujeres de bajo nivel socioeconómico. La detección del carcinoma in situ, el cual se considera una etapa temprana del carcinoma cervical, ha aumentado en forma importante; este aumento tal vez sea el resultado de la mayor frecuencia con que se realizan estudios citológicos (ver adelante). Los factores de riesgo incluyen múltiples parejas sexuales, menor edad al inicio de relaciones sexuales, exposición a papilomavirus humano (PVH) e infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Los datos epidemiológicos indican que el tabaquismo y la exposición al humo del cigarro (tabaquismo pasivo) pueden incrementar el riesgo de cáncer cervical.⁴

MANIFESTACIONES INICIALES

La mayoría de las mujeres con cáncer cervical no tienen síntomas durante las primeras etapas de la enfermedad; por tanto, la prueba de Papanicolaou es muy importante para su detección temprana (ver adelante). Debe enfatizarse que el diagnóstico del cáncer cervicouterino es histológico, y no por medio de frotis de Papanicolaou. Se ha calculado que la tasa de falsos negativos del frotis es de alrededor de 15 a 25 por ciento. En etapas tardías, cuando el cáncer es invasivo, los síntomas consisten en hemorragia después del coito, secreción vaginal anormal o dispareunia (coito doloroso). En las etapas muy avanzadas se presentan síntomas producidos por la diseminación local a la pelvis o por las metástasis a distancia, como la linfadenopatía supraclavicular. Raras veces es la afección visceral la manifestación inicial.

PATOLOGIA

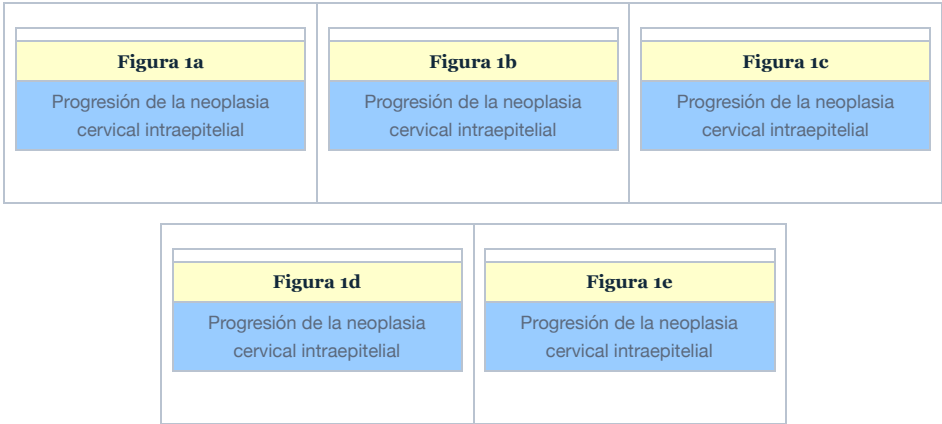
El 90 por ciento de los carcinomas cervicales son de tipo epidermoide y se originan en la unión del epitelio escamoso con el cilíndrico; los restantes son adenocarcinomas y, en ocasiones, carcinomas de células pequeñas.

Debido a que el antecedente de actividad sexual a edad temprana con múltiples compañeros sexuales parece predisponer al desarrollo de cáncer cervical, es probable que algún agente infeccioso transmitido por varones, tal vez un virus, sea el que origine el cáncer cervical uterino. De hecho, el virus del papiloma humano ha sido el agente más implicado. Las citologías cervicales con más frecuencia son anormales en mujeres infectadas por PVH. Estas alteraciones cervicales relacionadas con el PVH pueden ser lesiones precancerosas, el evento inicial en el desarrollo del cáncer cervical.^{5,6} Un estudio de cohortes sugiere que la neoplasia intraepitelial cervical puede ser una manifestación inicial de la infección cervical por PVH, es especial de tipos 16 y 18.⁷ Marcadores moleculares recientes en el cáncer cervical incluyen al producto del gen supresor de tumores *p53*. En un estudio de lesiones cervicales asociadas con papilomavirus humano, las células que expresaban niveles altos de *p53* se asociaron con una historia natural más favorable que las que tenían baja o nula expresión de *p53*.⁸

EVALUACION DIAGNOSTICA Y ESTADIFICACION

Es muy importante la prueba de Papanicolaou para la detección precoz del cáncer cervical uterino [ver figura 1]; por desgracia, sólo del 12 al 15 por ciento de las mujeres son sometidas a este procedimiento en forma rutinaria. La *American Cancer Society* (Sociedad americana de cáncer)

recomienda que todas las mujeres se sometan a tres o más citologías cervicales anuales, comenzando desde el inicio de la actividad sexual o a los 18 años de edad, y después con menos frecuencia a discreción del médico.⁹ Otros especialistas recomiendan realizar la prueba cada año a partir de que la mujer comienza a tener actividad sexual y después durante toda la vida. Son necesarios programas de educación para pacientes y médicos encaminados a alentar la práctica de la prueba de Papanicolaou.



Un análisis de costo-beneficio del escrutinio de cáncer cervical en ancianas reveló que en la mujeres mayores de 65 años que tienen historia de prueba de Papanicolaou normales, el escrutinio rutinario es ineficaz y debe suspenderse. Sin embargo, para las mujeres mayores de esa edad que no han sido sometidas a escrutinio periódico la citología cervical es eficaz para salvar vidas y disminuir costos médicos. Por ejemplo, en Canadá la recomendación actual es que 'las mujeres mayores de 69 años que han tenido por lo menos dos frotis normales y ninguna alteración epitelial significativa en los últimos nueve años y que nunca han tenido una displasia severa o carcinoma *in situ* (neoplasia cervical intraepitelial [NCI] III) confirmados por biopsia, pueden suspender el programa de escrutinio por citologías cervicales.'¹⁰⁻¹²

La colposcopia permite una observación detallada de la superficie epitelial del cérvix, en ella se utiliza un colposcopio o endoscopio vaginal para observar neovascularización, epitelio blanco (que indica hiperplasia epitelial) y otros patrones vasculares anormales. Es necesaria la biopsia colposcópica de zonas sospechosas cuando una prueba de Papanicolaou indica displasia grave o carcinoma *in situ*. La biopsia por punción y aspiración, que puede auxiliarse con tomografía computada abdominal, y los resultados citológicos, son de utilidad para valorar ganglios linfáticos anormales o masas pélvicas adyacentes al cuello uterino. La dilatación y el raspado permiten valorar alteraciones del conducto cervical y definir el grado de diseminación del tumor cervical. Las biopsias en cono, anteriormente practicadas sistemáticamente con fines diagnósticos, en la actualidad sólo se emplean para obtener más información después de una colposcopia o para tratar la displasia endocervical; asimismo, la biopsia en cono se utiliza para diagnosticar en definitiva el cáncer cervical en estadio IA.

Los exámenes como química sanguínea, radiografías torácicas, urografía excretora, enema de bario (en caso de enfermedad avanzada) y linfangiografía, se realizan habitualmente para valorar el grado de extensión de la enfermedad en pacientes con carcinomas invasivos.¹³ La TC con contraste suele proporcionar información suficiente sobre la diseminación de la enfermedad a las vías urinarias, eliminando así la necesidad de una urografía intravenosa. La cistoscopia y la sigmoidoscopia se utilizan cuando el carcinoma se ha diseminado al endometrio o fuera del útero, sobre todo en las pacientes que tienen síntomas urinarios o gastrointestinales. El carcinoma del cuello uterino se clasifica en estadios de acuerdo al grado de invasión del estroma cervical y al grado de diseminación [ver tablas 1 y 2].

Tabla 1 Estadios del cáncer cervical	
Estadio	Características
0	Carcinoma <i>in situ</i> , carcinoma intraepitelial
I IA IB	Carcinoma circunscrito al cuello uterino Carcinoma microinvasivo Carcinoma invasivo
II IIA IIB	Diseminación del carcinoma más allá del cérvix, pero no a la pared pélvica o al tercio inferior de la vagina. Afección de la vagina (excepto el tercio inferior); sin invasión evidente de parametrios Afección de los parametrios.
III IIIA IIIB	Diseminación del carcinoma al tercio inferior de la vagina, con o sin afección de parametrios o de la pared pélvica; hidronefrosis o disfunción de un riñón; no hay espacio libre de cáncer entre el tumor y la pared pélvica en el tacto rectal Afección vaginal (tercio inferior); no hay diseminación a la pared de la pelvis Afección de parametrios o pared pélvica; hidronefrosis o disfunción de un riñón
IV IVA IVB	Diseminación del carcinoma fuera de la pelvis verdadera o invasión de la mucosa de la vejiga o del recto Afección de órganos adyacentes Afección de órganos distantes

Tabla 2 Porcentajes de supervivencia a cinco años en el cáncer cervical		
Estadio en el momento de detección	Supervivencia (%)	
	Raza blanca	Raza negra
Todos los estadios	71.4	57.1
Local	91.9	88.2
Regional	51.1	40.9
Distante	9.8	7.7

La biopsia de ganglios linfáticos regionales es de utilidad para determinar el grado de extensión de la enfermedad y para identificar a las pacientes que tienen un mayor riesgo de desarrollar recurrencias intrabdominales o retroperitoneales, o metástasis a distancia, pero la extirpación de los ganglios linfáticos malignos en pacientes con cáncer cervical avanzado no tiene ninguna utilidad terapéutica. Sin embargo, la extirpación de ganglios malignos se practica con fines terapéuticos en las pacientes con cáncer en estadio IB.

Aproximadamente el 15, 30 a 35 y 50 por ciento de las pacientes con cáncer en estadios IB, II o III, respectivamente, tienen metástasis en los ganglios linfáticos pélvicos; el seis, 12 y 35 por ciento de estas pacientes, respectivamente, tienen metástasis en ganglios paraórticos. Las pacientes cuya enfermedad se ha extendido a múltiples ganglios locales de un lado, a ganglios bilaterales o a ganglios proximales al grupo de

ganglios intrailiacos tienen peor pronóstico que aquellas cuya enfermedad está localizada en un menor número de ganglios o bien en ganglios unilaterales.

TRATAMIENTO

El carcinoma del cuello uterino sin metástasis a distancia se trata con radiación o mediante intervención quirúrgica; el estadio de la enfermedad dictará la modalidad terapéutica que se emplee.

La radiación intracavitaria implica la aplicación de radio-226 o cesio-137, el cual tiene una cápsula doble de oro y platino que evita la liberación de partículas de radón y protege de la radiación alfa y beta. Las cápsulas se colocan en un tubo largo de acero inoxidable llamado tándem, el cual se inserta en el conducto uterino, y en pequeñas cápsulas cilíndricas de acero inoxidable denominada colpostatos, que se colocan sobre el cuello uterino. Se efectúan implantes intersticiales, los cuales consisten en insertar en el tumor una aguja que contenga radio o cesio radiactivos. La radiación emitida por estos implementos se mide en miligramos; 1 mg equivale a 1 mCi de radón.

Carcinoma in situ Aunque el carcinoma in situ anteriormente se trataba mediante histerectomía abdominal total, la biopsia en cono tiene la misma eficacia y constituye un tratamiento más conservador.¹⁴ La cauterización local es una alternativa aceptada a la biopsia en cono cuando la lesión está limitada al exocérvis. En la actualidad muy rara vez se llega a utilizar el radio intracavitario como tratamiento del carcinoma in situ.

Estadio IA La histerectomía simple o la radiación intracavitaria están indicadas para tratar las lesiones que muestran microinvasión del estroma. Son recomendables la histerectomía abdominal radical y la extirpación bilateral de ganglios linfáticos pélvicos cuando la microinvasión tiene una profundidad mayor de 3 mm o cuando ha ocurrido invasión vascular.^{2,15} En la histerectomía simple solo se extirpa el útero, mientras que en la histerectomía radical se extirpan el útero, las trompas, los anexos y la cúpula vaginal. Esta suele realizarse junto con disección pélvica de los ganglios linfáticos.

Estadios IB y IIA Las técnicas que se emplean en estos estadios son la histerectomía abdominal radical con extirpación bilateral de ganglios pélvicos o la radioterapia definitiva; la elección de cualquiera de estas dos modalidades terapéuticas es, en la actualidad, tema de controversia. Aunque antes de seleccionar un protocolo de tratamiento debe considerarse la edad y el grado de actividad sexual de la paciente, así como la presencia de otras enfermedades, tanto el tratamiento quirúrgico como la radioterapia conllevan tasas similares de control local, complicaciones y supervivencia. Sin embargo, el tratamiento quirúrgico permite conservar la función ovárica y vaginal, reduce el tiempo de tratamiento y ayuda a hacer una valoración más detallada de la enfermedad.¹⁵

Varios estudios han intentado identificar las características pronósticas de enfermedad en estadio IB o IIA tratada mediante cirugía radical primaria. El volumen del tumor, el estado de los ganglios linfáticos, la profundidad de la invasión tumoral en el cuello uterino y la variedad de células pequeñas fueron factores de peor pronóstico.¹⁶ Estas observaciones indican que las pacientes con enfermedad en estadio IB o IIA sometidas a cirugía radical primaria es probable que requieran tratamiento adicional, en forma de radioterapia posoperatoria o tal vez con quimioterapia sistémica.¹⁷⁻²⁰

Estadios IIB, III y IVA Las pacientes en estadio II o con tumores más avanzados (excepto las que tienen metástasis distantes) por lo general se tratan con radiación. La integración de isotretinoína e interferón al programa de radioterapia ha causado una tasa de respuesta de 81 por ciento, incluyendo una tasa de remisión completa de 56 por ciento.²¹ Se han reportado resultados alentadores con el tratamiento combinado con isotretinoína e interferón alfa en estudios de otros carcinomas epidermoides.²²

Las enfermas cuyo cáncer se ha expandido a la vejiga o al recto (estado IVA) se tratan mediante radiación intracavitaria (sola o con radiación externa), o mediante exenteración pélvica. Debe tenerse mucho cuidado en conservar la función renal, sobre todo cuando la paciente tiene hidronefrosis o un riñón que no funciona bien. La obstrucción urinaria, que se detecta mediante ultrasonografía o urografía excretora, acompañada de azoemia, hace necesario realizar una derivación urinaria.

Enfermedad metastásica Los esquemas de quimioterapia con combinación de fármacos antineoplásicos que poseen diferentes mecanismos de acción son útiles en el tratamiento del cáncer cervical con metástasis. Con algunos de ellos se obtiene una tasa de respuesta inicial (regresión de la enfermedad) del 35 al 70 por ciento; entre los esquemas más eficaces están las combinaciones de cisplatino, metotrexato y bleomicina, así como cisplatino, mitomicina, vincristina, bleomicina y fluorouracilo. Asimismo, las combinaciones de ifosfamida, bleomicina y cisplatino o carboplatino han demostrado actividad anticancerosa en pacientes con cáncer cervical metastásico o en aquellas con alto riesgo de afección metastásica.²³ Aunque aún está en fase experimental, la quimioterapia neoadyuvante (i.e., el uso de tratamiento sistémico antes de extirpar el tumor primario) puede ser benéfico si se administra antes del tratamiento local definitivo en casos de enfermedad voluminosa y no metastásica. Esta estrategia de tratamiento tiene la capacidad de disminuir el tamaño y extensión de los tumores grandes, mejorando el control local y quizá las tasas de supervivencia, aunque esto último aún debe demostrarse en forma definitiva.²⁴⁻²⁶

En la actualidad se están realizando estudios clínicos con compuestos radiosensibilizantes, los cuales aumentan la sensibilidad de los tejidos a la radiación y que se utilizan junto con hiperoxigenación e hipertermia de los tejidos.

Carcinoma de endometrio

EPIDEMIOLOGIA

En los Estados Unidos el carcinoma del endometrio es la segunda neoplasia ginecológica más común y se presentan casi 34,900 casos al año de esta enfermedad, con 6,000 muertes en el mismo periodo. Ocurre con mayor frecuencia en mujeres entre 50 y 70 años de edad. Las mujeres judías y las de clase socioeconómica más alta tienen una mayor frecuencia de cáncer endometrial que las mujeres de otros grupos étnicos o de estrato socioeconómico más bajo.

La obesidad, la hipertensión, la diabetes mellitus y el tratamiento de reposición con estrógenos aumentan el riesgo de que se desarrolle carcinoma endometrial.²⁷ Según diversos estudios, el tratamiento de reposición con estrógenos para aliviar los síntomas menopáusicos aumentó el riesgo de desarrollar cáncer endometrial en dos a 10 veces más que el de la población general. Este riesgo parece ser mayor cuanto más prolongada es la administración del medicamento o cuanto mayores sean las dosis del mismo. La disminución en el empleo de la terapéutica estrogénica repositiva en las mujeres menopáusicas o perimenopáusicas se ha acompañado de reducción de la frecuencia de cáncer endometrial. Las mujeres que han utilizado anticonceptivos orales que contienen estrógenos y progesterona tienen una menor frecuencia de cáncer endometrial en comparación con la población general.²⁸ El uso de tamoxifeno a largo plazo se ha asociado con mayor riesgo de desarrollo de cáncer de endometrio.²⁹ Por desgracia, debido a que no existen programas de detección eficaces de cáncer endometrial, las agencias de salud pública recomiendan no someterse a pruebas de escrutinio para esta enfermedad.³⁰ El cáncer endometrial puede desarrollarse en pacientes menores de 40 años con antecedente de ovarios poliquísticos, anovulación crónica y uso secuencial de anticonceptivos orales.

MANIFESTACIONES INICIALES

La hemorragia vaginal es la manifestación clínica inicial más frecuente del cáncer endometrial y se presenta en el 85 al 95 por ciento de las mujeres con esta enfermedad. Toda hemorragia vaginal anormal en una paciente menopáusica o perimenopáusica debe hacer pensar en el diagnóstico. (El término hemorragia posmenopáusica se refiere, por lo general, a la hemorragia vaginal anormal que comienza seis a siete meses después de suspendida la menstruación.)

PATOLOGIA

Casi todos los carcinomas endometriales son adenocarcinomas. Otras variantes histológicas incluyen adenoacantomas, que suelen asociarse con elementos de aspecto epidermoide similares a la metaplasia escamosa y que tienen un pronóstico muy favorable y, raras veces, carcinomas adenoescamosos, carcinomas de células claras, carcinomas papilares y adenocarcinomas secretores. Las lesiones precursoras son la hiperplasia quística, la hiperplasia adenomatosa y el carcinoma endometrial in situ. Evidencias recientes sugieren que una mutación en el gen *PTEN1* puede asociarse con el desarrollo de cáncer de endometrio.³¹

VALORACION DIAGNOSTICA

El examen inicial de la paciente con cáncer endometrial debe incluir un interrogatorio sobre los antecedentes, examen físico y pélvico y dilatación parcial con raspado, lo cual implica examinar por separado muestras de tejido del conducto endocervical y de la cavidad uterina. Como la prueba de Papanicolaou con frecuencia da resultados falsos negativos, es útil sólo cuando se obtiene un resultado positivo. El estudio citológico de las biopsias obtenidas por aspiración y el raspado mediante succión suelen ser útiles para valorar la hemorragia perimenopáusica. Se utiliza un histerómetro para medir la profundidad de la cavidad uterina con objeto de valorar el grado de extensión de la enfermedad. La evaluación quirúrgica meticulosa implica palpar los grupos de ganglios linfáticos y obtener muestras de los mismos, inspeccionar las superficies peritoneales, hepáticas y diafragmáticas y realizar lavados peritoneales.

También se debe valorar a la paciente en busca de posibles metástasis; esta evaluación incluye pruebas sistemáticas hematológicas, química sanguínea y radiografías torácicas. Si los signos y síntomas indican que el cáncer está más avanzado, se realizarán estudios radiológicos apropiados [ver *antes*, Carcinoma del cuello uterino, Valoración diagnóstica y estadificación].

ESTADIFICACION Y PRONOSTICO

El cáncer endometrial se clasifica en grados y estadios: el grado describe el estado de diferenciación del tumor y el estadio el grado de

diseminación [ver tabla 3]. Tanto el grado como el estadio afectan al pronóstico [ver tabla 4]; el grado es muy útil para tomar decisiones terapéuticas en las pacientes con carcinomas en estadio I. Para todos los estadios de cáncer endometrial, los factores más importantes para valorar el pronóstico son la profundidad de la invasión miometrial, la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos y el grado del tumor. La invasión más profunda, la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos y de lesiones grado III (carcinoma sólido o indiferenciado) son datos de mal pronóstico.

Tabla 3 Estadios del cáncer endometrial	
Estadio	Características
0	Carcinoma in situ
I	Carcinoma circunscrito al cuerpo uterino.
IA	Longitud de la cavidad uterina <= 8 cm.
IB	Longitud de la cavidad uterina > 8 cm.
G1	Carcinoma adenomatoso muy diferenciado.
G2	Carcinoma adenomatoso diferenciado con algunas zonas sólidas.
G3	Carcinoma predominantemente sólido o completamente indiferenciado.
II	Carcinoma del cuerpo uterino y del cérvix, pero sin diseminación fuera del útero
IIA	Afección de glándulas endocervicales
IIB	Invasión del estroma cervical
III	Diseminación del carcinoma fuera del útero, pero no de la pelvis verdadera.
IIIA	Afección de la serosa uterina, con o sin afección de los anexos y con o sin citología positiva.
IIIB	Metástasis vaginales.
IIIC	Metástasis a ganglios linfáticos pélvicos o aórticos
IV	Diseminación del carcinoma fuera de la pelvis verdadera o afección evidente de la mucosa de la vejiga o del recto
IVA	Diseminación a órganos adyacentes (vejiga y recto)
IVB	Diseminación a órganos distantes

Tabla 4 Porcentajes de supervivencia a cinco años en el cáncer endometrial⁹⁷

<i>Estadio en el momento de detección</i>	<i>Supervivencia (%)</i>	
	<i>Raza blanca</i>	<i>Raza negra</i>
Todos los estadios	85	55
Local	95	80
Regional	70	41
Distante	29	12

TRATAMIENTO

Estadio IA El tratamiento del cáncer en estadio IA grado I, implica histerectomía abdominal total y salpingoforectomía bilateral. Si la valoración patológica revela invasión miometrial profunda mayor de la mitad del espesor de la pared miometrial, se sugiere aplicar radioterapia externa en toda la pelvis y radioterapia intracavitaria.

Las pacientes con otros grados de carcinoma en estadio IA se tratan quirúrgicamente y con terapia con radio vaginal, ya sea antes o después de la operación; la terapia con radio reduce la tasa de recurrencia en la pared vaginal. Muchos oncólogos prefieren la radioterapia posoperatoria después de una valoración quirúrgica y patológica completa del tumor extirpado.

Estadio IB Las pacientes con cáncer en estadio IB se tratan con radioterapia intracavitaria, tanto del cuerpo uterino como de la mucosa vaginal, después de lo cual se les realiza histerectomía abdominal y salpingoforectomía bilateral. Cuando se encuentran características que señalan un mal pronóstico, como invasión miometrial profunda, invasión del cuello uterino (lo cual indica cáncer en estadio II), o metástasis en ganglios linfáticos, se sugiere agregar radioterapia en el periodo posoperatorio. Si están afectados los ganglios paraórticos, el programa terapéutico puede completarse con radioterapia linfática y hormonoterapia (ver adelante).

Estadio II En más de 85 por ciento de las pacientes con cáncer en estadio II con invasión microscópica del cuello uterino se ha empleado con buenos resultados la radioterapia intracavitaria preoperatoria seguida de histerectomía extrafascial y salpingoforectomía bilateral. El cáncer en estadio II con afección macroscópica del cuello uterino se trata con radioterapia externa o intracavitaria previa a una histerectomía.

Estadios III y IV Las pacientes con cáncer en estadio III o IV tienen tumores pélvicos muy extensos y en ellas no se considera conveniente el tratamiento quirúrgico. Estas pacientes por lo general se tratan con radioterapia externa de toda la pelvis junto con radioterapia intracavitaria. En las pacientes con afección persistente de parametrios algunas veces se inserta una aguja radiactiva en el intersticio.

Tratamiento sistémico La aplicación de hormonoterapia, por lo general con progestágenos, es de gran utilidad en la terapéutica de las pacientes con cáncer endometrial metastásico. Los agentes hormonales que se utilizan con más frecuencia son la hidroxiprogesterona y la medroxiprogesterona. Se desconoce el mecanismo de acción de la hormoterapia, pero al parecer está relacionado con la concentración de receptores a la progesterona localizados en el citosol de las células cancerosas endometriales; cuanto más alta es la concentración del receptor, tanto mayor es la posibilidad de lograr una remisión. Un estudio reciente mostró que en las pacientes con cáncer endometrial recurrente la administración de dosis altas de acetato de megestrol se asoció con una tasa de respuesta moderada.³² Aproximadamente el 40 por ciento de las pacientes con enfermedad metastásica tienen una respuesta duradera importante, que se prolonga dos a tres años después de la hormonoterapia. Las lesiones bien diferenciadas y las metástasis pulmonares que se originan del carcinoma de endometrio tienen más posibilidad de experimentar regresión cuando se tratan con agentes progestacionales.

Se están realizando investigaciones para determinar la utilidad de la hormonoterapia como adyuvante en el tratamiento de las etapas tempranas del cáncer endometrial. Por el momento no se puede recomendar como tratamiento estándar.

No se ha estudiado ampliamente la quimioterapia como tratamiento del cáncer endometrial. Sin embargo, la combinación de ciclofosfamida, bleomicina y cisplatino ha sido de cierta utilidad; entre el 30 y el 40 por ciento de las pacientes han tenido respuesta a este esquema terapéutico.

En un estudio aleatorio sobre doxorubicina con o sin cisplatino administrado a más de 200 pacientes con cáncer endometrial recurrente avanzado, la combinación de doxorubicina y cisplatino logró una respuesta global de 45 por ciento y una respuesta completa de 22 por ciento, comparando con 27 por ciento de respuesta global y ocho por ciento de respuesta total cuando las pacientes recibieron solo doxorubicina.³³

Carcinoma de ovario

EPIDEMIOLOGIA

En Estados Unidos se presentan cada año casi 26,800 casos nuevos de cáncer ovárico; esta enfermedad produce 14,200 muertes anuales y es la causa del seis por ciento de todas las muertes por cáncer en las mujeres. De los carcinomas ginecológicos, el cáncer ovárico ocupa el tercer lugar en frecuencia, pero es la causa más frecuente de muerte, porque en la mayoría de las pacientes con esta neoplasia la enfermedad ya está avanzada cuando se presentan las manifestaciones clínicas.³ La edad promedio al momento del diagnóstico es de 60 años.

El cáncer ovárico epitelial común ocurre en las mujeres de clase socioeconómica alta con más frecuencia que en las de clase socioeconómica baja. Aunque la enfermedad es rara en Japón, es frecuente en mujeres hawaianas de ascendencia japonesa que han emigrado a los Estados Unidos, lo cual sugiere que un factor ambiental interviene en el desarrollo de la enfermedad.

Los tumores de células germinales se asocian a diversos síndromes genéticos como disgenesia gonadal, disgenesia gonadal mixta, pseudohermafroditismo femenino y hermafroditismo verdadero.

Se han encontrado numerosos factores de riesgo para el cáncer ovárico, incluyendo menopausia a una edad temprana, antecedente familiar de cáncer ovárico o de un pariente de primer grado con cáncer de colon, pulmón o próstata, una dieta rica en grasas animales y la aplicación vaginal de talco cosmético.³⁴⁻³⁶ Datos preliminares sugieren que las mujeres con historia familiar de cáncer ovárico que son sometidas a ooforectomía profiláctica pueden tener mayor riesgo de carcinoma peritoneal primario. Los partos y el empleo de anticonceptivos orales combinados parecen disminuir el riesgo para el desarrollo del cáncer ovárico, efecto que persiste por tiempo prolongado después de la suspensión de los anticonceptivos.³⁷ Un estudio prospectivo de 12 años de duración que vigiló a 121,700 enfermeras tituladas entre 30 y 55 años de edad al inicio del estudio ha indicado que existe una relación inversa entre la salpingoclasia y el cáncer ovárico, con un riesgo relativo aproximado de 0.33.³⁸

Existen dos formas de síndrome de cáncer ovárico familiar. En una ocurre una incidencia excesiva tanto de cáncer de mama como de ovario, en la segunda, conocida como síndrome Lynch II, existe mayor riesgo de cáncer de ovario y de endometrio.^{39,40} El gen *BRCA1* puede participar en el primer síndrome, y mutaciones del gen *MSH2* en el segundo [*ver adelante*, Escrutinio]. Tanto el *BRCA1* como el *BRCA2* se asocian con cáncer de ovario y de mama. Un estudio reciente evaluó la asociación entre el riesgo de cáncer y las mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2* en una población de mujeres judías Ashkenazi con mayor susceptibilidad.⁴¹ Se calculó que las portadoras tienen un riesgo de 16 por ciento de desarrollar cáncer para los 70 años de edad. No pueden hacerse aún recomendaciones definitivas respecto a la ooforectomía profiláctica en pacientes con riesgo alto

ESCRUTINIO

El *American College of Physicians* (Colegio Americano de Médicos), publicó las siguientes recomendaciones^{42,43} para el escrutinio del cáncer de ovario:

1. Para las mujeres pre y posmenopáusicas sin historia familiar de cáncer de ovario, no se recomienda el escrutinio con ultrasonido o CA125, una glucoproteína marcadora de cáncer de ovario.
2. En las mujeres con historia familiar de cáncer de ovario en uno o más familiares pero sin evidencia de un síndrome de cáncer hereditario, por lo general no se recomienda el escrutinio de rutina con CA125 o ultrasonido. Las mujeres que soliciten el escrutinio deben ser aconsejadas sobre su riesgo individual (considerando la edad, paridad e historia de uso de anticonceptivos orales), sobre los posibles efectos adversos del escrutinio y sobre la falta de evidencia científica de que el escrutinio disminuya las muertes por cáncer de ovario. Las mujeres y sus médicos deben considerar esta información al tomar decisiones sobre el escrutinio.
3. Para las mujeres con historia familiar del raro síndrome de cáncer de ovario hereditario, se recomienda referir a un especialista.

Además, en la Conferencia de Consenso de los Institutos Nacionales de Salud de los EUA sobre Cáncer de Ovario, se afirmó que no existen evidencias de que deban recomendarse el CA125 y el ultrasonido transvaginal para escrutinio generalizado.⁴¹ Por lo tanto, en la actualidad no se recomienda el escrutinio para la detección temprana del cáncer de ovario en la población general.

Se han descrito numerosas alteraciones genéticas, algunas con significado pronóstico, en las pacientes con cáncer de ovario.^{39,41-45} Estas incluyen deleciones en los cromosomas 3p, 6q, 8p y 10q, mutaciones en los genes *BRCA1*, *K-ras* y *p53*, y amplificación del proto-oncogén *c-neu*. En un estudio reciente de 53 pacientes con mutaciones de línea germinal del *BRCA1*, se observó una evolución significativamente más favorable en estas pacientes comparado con enfermas con cánceres de ovario esporádicos.⁴¹ Otros estudios han demostrado que los cánceres positivos para el gen supresor de metástasis *nm23-H1* tienen una mayor supervivencia libre de progresión que los tumores negativos para el *nm23-H1*.⁴⁵

El 75 por ciento de los cánceres ováricos son carcinomas epiteliales, que incluyen los tipos histológicos seroso, mucinoso, endometriode, células claras e indiferenciado. Los tumores del estroma y de células germinales constituyen otra categoría patológica y contribuyen al 25 por ciento de los tumores de ovario. Los disgerminomas son responsables del 50 por ciento de los tumores de células germinales; los tumores del seno endodérmico, 20 por ciento; los teratomas, el 15 por ciento; los tumores mixtos de células germinales, ocho por ciento, y los carcinomas de células embrionarias, cuatro por ciento. El grado histológico constituye un determinante pronóstico muy importante. En general, los tumores se dividen en bien diferenciados (grado I), moderadamente diferenciados (grado II) o pobremente diferenciados (grado III).

MANIFESTACIONES INICIALES

La mayoría de las veces las pacientes con cáncer de ovario presentan molestias inespecíficas como plenitud abdominal, saciedad temprana y molestia abdominal. En raros casos tienen síntomas paraneoplásicos como tromboflebitis aguda o alteraciones neurológicas cerebelosas. Otros tipos histológicos raros pueden asociarse con características paraneoplásicas.⁴⁶ Estas incluyen la asociación de hipercalcemia con carcinoma de células claras y de células ováricas pequeñas, anemia hemolítica Coombs positiva con teratomas quísticos maduros, hipertiroidismo con estroma ovárico (tejido tiroideo ectópico en un quiste dermoide), metrorragia y ginecomastia con tumores de células granulosas y producción excesiva de andrógenos con los tumores de células de Sertoli-Leydig. Por desgracia la enfermedad es asintomática en las fases tempranas y para el momento en que se desarrollan los síntomas casi siempre existe enfermedad avanzada. La hemorragia vaginal, los síntomas gastrointestinales, los síntomas de vías urinarias, el dolor abdominal bajo y la distensión abdominal generalizada suelen ser las molestias que causan que la paciente solicite atención médica.

VALORACION DIAGNOSTICA Y ESTADIFICACION

Aunque para la valoración diagnóstica del cáncer ovárico son útiles el interrogatorio y la exploración física, así como estudios químicos, hematológicos y radiografía de tórax, el principal método para clasificar a las pacientes con esta enfermedad es la intervención quirúrgica.

El cáncer de ovario se clasifica en cuatro estadios [ver tabla 5]. Por desgracia, la mayoría de las pacientes tienen enfermedad avanzada: 15 por ciento tienen enfermedad en estadio I, 5 a 10 por ciento en estadio II, 60 a 65 por ciento en estadio III y 10 por ciento en estadio IV.

Tabla 5 Estadios del cáncer ovárico	
Estadio	Características
I	Tumor limitado a los ovarios
IA	Tumor limitado a un ovario, no hay ascitis que contenga células malignas no hay tumor en la superficie externa; cápsula íntegra
IB	Tumor limitado a los dos ovarios, no hay ascitis que contenga células malignas, no hay tumor en la superficie externa; cápsula íntegra
IC	Tumor clasificado como en estadio IA o IB pero con afección tumoral en la superficie externa de uno o ambos ovarios; ruptura de la cápsula o con ascitis que contenga células malignas o un lavado peritoneal positivo
II	Tumor en uno o los dos ovarios, con diseminación a la pelvis
IIA	Diseminación y/o metástasis al útero o las trompas de Falopio
IIB	Diseminación a otros tejidos pélvicos
IIC	Carcinoma en estadio IIA o IIB pero con tumor en la superficie de uno o ambos ovarios, con ruptura de la cápsula o con ascitis que contenga células malignas o lavados peritoneales positivos
III	Tumor que afecta a uno o ambos ovarios, con implantes peritoneales fuera de la pelvis o ganglios retroperitoneales o inguinales, las metástasis hepáticas superficiales aplican un estadio III, el tumor está circunscrito a la pelvis verdadera pero con diseminación confirmada por histología al intestino delgado o al epiplón.
IIIA	Tumor macroscópicamente limitado a la pelvis verdadera, con ganglios negativos, pero con diseminación confirmada por histología a las superficies del peritoneo abdominal
IIIB	Tumor en uno o ambos ovarios con diseminación confirmada por histología a las superficies del peritoneo abdominal.
IIIC	Implantes abdominales > 2 cm de diámetro o ganglios retroperitoneales o inguinales positivos
IV	Crecimiento en uno o ambos ovarios, con metástasis a distancia; si existe derrame pleural, debe tener una citología positiva para clasificarse en estadio IV; las metástasis en el parénquima hepático también implican un estadio IV

Nota: para evaluar el impacto sobre el pronóstico de los diferentes criterios que colocan a los casos en estadio IC o IIC, tendría valor saber si la ruptura de la cápsula fue espontánea o causada por el cirujano y si las células malignas se obtuvieron por lavado peritoneal o ascitis.

Las investigaciones sobre la progresión del cáncer ovárico han ayudado para diseñar una actitud más racional en la clasificación quirúrgica por estadios. El patrón de diseminación retroperitoneal del cáncer ovárico [ver figura 2] es análogo al del cáncer testicular. El drenaje linfático principal del ovario se realiza a través de los ganglios retroperitoneales que rodean el hilio renal, el drenaje secundario es a través de los linfáticos ilíacos y el drenaje terciario a través de los linfáticos inguinales. Además, el cáncer puede diseminarse directamente hacia la parte posterior de las correderas paracólicas y formar excrescencias en forma de placa en todo el lado derecho del diafragma. Estas excrescencias invaden en ocasiones los linfáticos diafragmáticos y se diseminan a estructuras supradiafragmáticas; el lado derecho del diafragma se afecta con más frecuencia que el lado izquierdo. Asimismo, a menudo se producen metástasis en el epiplón y adenopatías de los ganglios paraórticos.

Figura 2

Diseminación linfática del cáncer de ovario

Tomando en cuenta el tipo de diseminación del cáncer ovárico, la clasificación adecuada por estadios debe incluir la toma de múltiples biopsias [ver tablas 5 y 6], incluyendo los fondos de saco anterior y posterior, el lavado peritoneal de las correderas paracólicas derecha e izquierda, del

hemidiafragma derecho y de los ganglios paraórticos. La valoración quirúrgica minuciosa muestra que una proporción importante de las pacientes padecen una enfermedad más extensa de lo que se observaría al realizar otros procedimientos de valoración quirúrgica menos precisos.

Tabla 6 Requisitos de una exploración quirúrgica definitiva en el cáncer ovárico
1. Realice una incisión media que se extienda hasta la región supraumbilical. 2. Valore la tumoración ovárica con la ayuda del patólogo: a. Descarte lesiones benignas. b. Descarte metástasis del colon, estómago o de otros órganos. c. Advierta si hay penetración de la cápsula. d. Obtenga biopsias en zonas de adherencia. 3. Obtenga líquido de ascitis o efectúe lavados con solución salina para realizar estudios citológicos. 4. Inspeccione todas las superficies peritoneales: a. Compruebe que los implantes aparentes son malignos mediante el examen de cortes congelados, envíe múltiples muestras de tejido para que se hagan cortes permanentes, o realice ambos procedimientos. b. Inspeccione el diafragma y obtenga biopsia de lesiones visibles o realice raspados para estudios citológicos. 5. Confirme tumores en aparente estadio I o II mediante una biopsia de epiplón amplia y también obtenga biopsia de ganglios pélvicos y paraórticos palpables. 6. Una vez que termine la excisión. a. Marque en la muestra el sitio o los sitios de ruptura y la zona o zonas de adherencia para que el patólogo se entere. b. Anote si quedó tumor residual, registrando sitio, estimación del número y grado de las lesiones y medidas de la lesión más grande. 7. Registre la etapa del tumor de acuerdo a la clasificación de la FIGO y todos los detalles que juzgue importantes.
Nota: ver en la tabla 5 la clasificación del cáncer ovárico por estadios de acuerdo a la FIGO.

El CA125 y el DF3, otra glicoproteína marcadora de cáncer de ovario, pueden ser útiles no sólo para detectar la enfermedad en sus etapas tempranas, sino también para valorar la respuesta de la enfermedad al tratamiento. Por ejemplo, la progresión y la regresión del tumor se reflejan en las concentraciones séricas de CA-125.⁴⁷ Aunque ninguno de los marcadores tumorales puede emplearse como una prueba de escrutinio [*ver antes*, Escrutinio], varios estudios retrospectivos sugieren que los niveles de CA125 pueden estar aumentados antes del desarrollo del cáncer ovárico.^{48,49} Por desgracia, el CA125 no es específico del cáncer de ovario.⁵⁰ Aunque aumenta en el 80 por ciento de las pacientes con cáncer epitelial de ovario, también se eleva en otros cánceres ginecológicos, gastrointestinales (v.gr., colon y páncreas), de mama y de pulmón. En las mujeres sometidas a tratamiento curativo para cáncer de ovario el nivel normal de CA125 debe ser de 20 U/ml, en lugar del valor tradicional de 35 U/ml. En una evaluación prospectiva reciente de la respuesta de pacientes con cáncer de ovario a la quimioterapia inicial, la reducción en el nivel de CA125 se usó para determinar la respuesta y correlacionó en forma exacta con los criterios estándar de respuesta.⁵¹ Esto sugiere que la vigilancia seriada del CA125 puede ser un adyuvante útil para evaluar la respuesta a la quimioterapia inicial. Además, la tasa de reducción del nivel de CA125 puede proporcionar información pronóstica.⁵² La normalización del CA125 tres meses después de la quimioterapia de inducción tiene más probabilidad de asociarse con una laparotomía de revisión negativa.

PRONOSTICO

Aunque el subtipo histológico del tumor no parece tener importancia desde el punto de vista pronóstico, el grado del tumor sí lo afecta [*ver tabla 7*]. Las lesiones grado III (indiferenciadas) tienen peor pronóstico que las lesiones que están bien diferenciadas (grado I) o moderadamente diferenciadas (grado II). La presencia de aneuploidía, determinada por citometría de flujo de ADN, se asocia con peor pronóstico que los tumores diploides.⁵³

Tabla 7 Tasas de Supervivencia a Cinco Años en el Cáncer Ovárico⁹⁶

<i>Estadio en el momento de detección</i>	<i>Supervivencia (%)</i>	
	<i>Raza blanca</i>	<i>Raza negra</i>
Todos los estadios	46.5	41.9
Local	92.9	87.7
Regional	54.6	57.1*
Distante	25.4	23.9

* El error estándar es entre 5 y 10 por ciento.

El pronóstico en las pacientes con cáncer en estadio I depende de que el tumor haya experimentado ruptura. Es claro que la ruptura seguida de excrecencia abdominal, o la adherencia de quistes que contienen células malignas a la pared lateral de la pelvis, o ambas complicaciones, disminuyen la posibilidad de una respuesta favorable al tratamiento quirúrgico.

Los tumores limítrofes o los que tienen bajo potencial maligno, se caracterizan por histología favorable y apariencia diferenciada, así como por ausencia de invasión a los componentes del estroma ovárico. Cuando se tratan quirúrgicamente, las pacientes con estos tumores tienen un excelente pronóstico global. En ciertas circunstancias (v.gr., enfermedad en estadio IA en una paciente con datos histológicos limítrofes que desea conservar la fertilidad) puede realizarse una salpingoforectomía unilateral. En las pacientes que no desean ya tener hijos puede practicarse una histerectomía total abdominal con salpingoforectomía bilateral.⁵⁴ La Conferencia de Consenso de los NIH sobre Cáncer de Ovario concluyó que las mujeres con cáncer en estadio IA grado 1 y IB grado 1 no requieren tratamiento adyuvante posoperatorio.⁴⁴

TRATAMIENTO

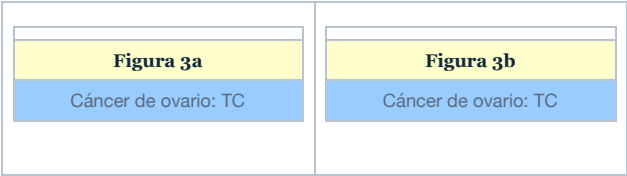
Estadios I y II La intervención quirúrgica es el tratamiento óptimo del cáncer ovárico en etapa temprana. Sin embargo, aun cuando no pueda extirparse todo el tejido tumoral, el tratamiento quirúrgico citorreductor parece mejorar la supervivencia. Por ejemplo, las mujeres que tienen un tumor residual que mide 1.6 cm o menos de diámetro tienen mejor pronóstico que las mujeres cuyo tumor residual es mayor de 1.6 cm después de la operación; las pacientes cuyos tumores se han reducido a 1.6 cm o menos tienen un pronóstico idéntico al de las mujeres que desde un principio tenían estos tumores pequeños.

Aunque la eficacia de los tratamientos posoperatorios en el cáncer ovárico en estadios I y II es motivo de controversia, la mayoría de los oncólogos consideran que en pacientes con tumores en estadios IB o II es necesaria alguna forma de quimioterapia adyuvante después del tratamiento quirúrgico. Sin embargo, es posible que las pacientes a las que se les hace una valoración minuciosa de la etapa de su enfermedad no requieran quimioterapia posoperatoria. En un estudio, 95 por ciento de las pacientes con cáncer en estadio IAi o IBI sobrevivieron cinco años, sin importar que se les hubiera administrado o no quimioterapia con un solo agente alquilante después del tratamiento quirúrgico. En una investigación reciente de 194 pacientes con cáncer de ovario en estadio I que fueron tratadas solo con resección quirúrgica, el grado, la ascitis y el tumor sobre la superficie del ovario fueron factores de mal pronóstico.⁵⁵ Las tasas de supervivencia global fueron de 94, 92 y 82 por ciento en los estadios IA, IB y IC respectivamente.

Estadios III y IV La quimioterapia ha sido uno de los principales recursos en el tratamiento de las pacientes con cáncer ovárico y metástasis. Aproximadamente 60 por ciento de las mujeres con tumores en estadio III o IV mejoraron tras la quimioterapia con un solo agente y dos tercios de ellas tenían una respuesta clínica completa. La supervivencia promedio para estas pacientes es de alrededor de un año, y casi nueve por ciento sobreviven más de cinco años. Las enfermas en las que no da resultado la quimioterapia con un solo agente tienen una supervivencia promedio de meses.

Muchos estudios han demostrado que el empleo de la quimioterapia con combinación de agentes como doxorrubicina, ciclofosfamida, cisplatino, hexametilmelamina y metotrexate es mejor que la quimioterapia con un solo agente alquilante en lo que respecta al número de pacientes con respuesta y a la supervivencia promedio. Sin embargo, otros estudios no han encontrado que la quimioterapia combinada sea mejor que un solo agente. Los programas de quimioterapia combinada logran tasas de respuesta que varían de 65 a 95 por ciento y tasas de respuesta clínica completa de 40 a 45 por ciento. En la mitad de las pacientes que tienen una respuesta clínica completa y que son sometidas a cirugías de revisión

no se encuentran datos de actividad tumoral; sin embargo, se desconoce si las pacientes que tienen remisión completa en realidad se han curado [ver figura 3]. También se ha examinado la duración de la quimioterapia. En un estudio aleatorio, seis ciclos de quimioterapia con ciclofosfamida, doxorubicina y cisplatino fueron terapéuticamente equivalentes a 12 ciclos del mismo esquema.⁵⁶



Actualmente se están realizando estudios para evaluar la eficacia de esquemas combinados que incluyen el uso de dosis altas de cisplatino, análogos del cisplatino u otros fármacos. La *Food and Drug Administration* de los EUA ha autorizado el uso de carboplatino para el cáncer ovárico metastásico. Este medicamento es un análogo del cisplatino, y ha sido sometido a varios estudios como agente quimioterápico de primera y de segunda línea que demuestran que su eficacia es comparable a la del cisplatino.⁵⁷⁻⁶¹ En un estudio aleatorio de más de 400 pacientes con cáncer de ovario avanzado, el cisplatino en combinación con ciclofosfamida se comparó con carboplatino más ciclofosfamida. Aunque las dos combinaciones tuvieron una eficacia semejante, los efectos adversos del carboplatino fueron más tolerables que los del cisplatino. Muchos expertos recomiendan la combinación de carboplatino y ciclofosfamida como tratamiento estándar de primera línea para el cáncer de ovario avanzado, aunque otros expertos pueden considerar que el cisplatino y el paclitaxel constituyen el tratamiento de primera elección.⁶¹

El paclitaxel es un agente antimicrotubular que polimeriza y estabiliza los microtúbulos, inhibiendo así la mitosis; se usa para tratar el cáncer metastásico de ovario refractario a la quimioterapia de primera línea o subsecuente.⁶²⁻⁶⁵ También provoca la liberación de varias citocinas citotóxicas de las células mononucleares. Los estudios preclínicos han demostrado actividad antineoplásica en varios modelos tumorales.^{66,67} En los estudios realizados en humanos que permitieron la autorización del uso de paclitaxel, se encontraron respuestas del 20 al 30 por ciento en pacientes con cáncer ovárico, incluyendo muchas enfermas cuya neoplasia era refractaria al cisplatino.⁶⁸ Cuando se usa el paclitaxel como agente único, la duración de la respuesta puede ser de más de siete meses. En un estudio aleatorio de casi 400 pacientes con cáncer de ovario en etapa avanzada que recibieron cisplatino y paclitaxel o cisplatino y ciclofosfamida, la combinación de paclitaxel y cisplatino se asoció con un mejor porcentaje de respuesta clínica. La respuesta clínica del grupo tratado con paclitaxel y cisplatino fue de 79 por ciento, comparado con 63 por ciento del grupo que recibió cisplatino y ciclofosfamida. También existió un modesto aumento en el porcentaje de respuestas completas según las laparotomías de revisión: el 26 por ciento del grupo tratado con paclitaxel y cisplatino tuvo una respuesta completa, comparado con el 19 por ciento del grupo tratado con cisplatino y ciclofosfamida. Aunque es demasiado pronto para realizar análisis de la supervivencia, el periodo de supervivencia libre de progresión del cáncer fue de 17.9 meses en el grupo que recibió paclitaxel y cisplatino, y de 13.8 meses en el grupo tratado con cisplatino y ciclofosfamida.⁶⁹

En la actualidad se realizan estudios adicionales para evaluar los esquemas de paclitaxel cuando se combina con factores de crecimiento hematopoyético o con otros agentes quimioterapéuticos, como el cisplatino. Además, el paclitaxel puede administrarse con seguridad si se asocia con un agente estimulador de colonias, como el factor estimulador de colonias de granulocitos (FEC-G), que puede reducir algunas de las complicaciones neutropénicas del medicamento, así como permitir una dosis mayor.⁷⁰ Otros estudios han sugerido que el paclitaxel puede tener actividad en el cáncer de mama, en el melanoma y en el cáncer de pulmón. Sin embargo, se requiere de seguimiento prolongado en grupos más grandes de población para determinar el papel real del paclitaxel y de otros agentes quimioterápicos novedosos.⁷¹

Varios medicamentos novedosos han sido evaluados recientemente en el tratamiento del cáncer de ovario. El topotecan, un inhibidor de la topoisomerasa I, ha demostrado resultados muy alentadores en pacientes con cáncer de ovario avanzado resistente al platino, con tasas de respuesta del 14 al 17 por ciento.^{72,73} Los principales efectos adversos incluyen mielosupresión y trombocitopenia, erupción cutánea y molestias gastrointestinales leves. El amifostine, que protege contra la toxicidad por agentes alquilantes y radiación, se ha usado para disminuir la toxicidad acumulada asociada con la quimioterapia contra el cáncer.⁷⁴ En un estudio aleatorio, el pretratamiento con amifostine en pacientes con cáncer de ovario redujo la toxicidad hematológica, renal y neurológica asociada con la ciclofosfamida y el cisplatino, pero no comprometió la actividad antineoplásica de la quimioterapia.⁷⁴ Estos resultados, aunque preliminares, son alentadores y deben permitir intensificar las dosis en futuros estudios.

Se ha observado que la tasa de remisión completa después de la quimioterapia es mejor cuando se reduce la cantidad de tejido tumoral mediante el procedimiento quirúrgico; en un estudio la tasa de remisión fue de 69 por ciento para las pacientes con tumor residual mínimo (lesiones < 2 cm de diámetro) y del 11 por ciento para las que tenían tumores residuales ostensibles (lesiones que medían más de 5 cm de diámetro). Un estudio de 300 pacientes destacó la importancia de la cirugía reductora del tumor en el cáncer ovárico avanzado. Después de recibir tres ciclos de ciclofosfamida y cisplatino, las pacientes fueron asignadas en forma aleatoria para someterse o no a cirugía reductora del tumor. Después todas

las pacientes recibieron tres ciclos adicionales de quimioterapia. En algunas pacientes se logró mejoría significativa tanto en la supervivencia libre de progresión como en la supervivencia general.⁷⁵ En circunstancias selectas la cirugía citorreductiva secundaria puede ser benéfica, aunque se requieren estudios adicionales. En la actualidad se evalúan nuevas estrategias sobre el papel de la cirugía citorreductiva programada entre los ciclos de quimioterapia.⁷⁷

Cada vez se está utilizando más, después del tratamiento quirúrgico, la quimiorapia intraperitoneal en pacientes que tienen tumores residuales mínimos. En la actualidad la quimioterapia intraperitoneal es una modalidad terapéutica en etapa de investigación; sin embargo, los estudios prospectivos que utilizan fluorouracilo, doxorrubicina, cisplatino o citarabina han demostrado que en pacientes seleccionados pueden lograrse remisiones persistentes.^{78,79} La quimioterapia intraperitoneal se acompaña de efectos adversos considerables.⁸⁰ Un estudio realizado en el *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* que utilizó quimioterapia intraperitoneal, demostró que la supervivencia promedio de las pacientes con enfermedad macroscópica de pequeño volumen que respondieron al tratamiento fue de 40 meses, comparada con un supervivencia promedio de 19 meses en las pacientes que no respondieron. Se requieren otros estudios aleatorios y controlados para confirmar estos datos.^{81,82}

Puede existir una alta incidencia de metástasis al sistema nervioso central en las pacientes con cáncer ovárico. Las pacientes que desarrollan metástasis cerebrales pueden ser tratadas con tratamiento combinado, esto es, quimioterapia sistémica o cirugía además de radioterapia.⁸³

Carcinomas de células germinales La radioterapia constituye el tratamiento primario de las pacientes con disgerminomas ováricos. Todos los demás carcinomas de células germinales, que anteriormente se trataban mediante radioterapia y que tenían un mal pronóstico, se tratan en la actualidad con quimioterapia combinada. El primer esquema que resultó activo contra estos tumores de células germinales fue la combinación VAC (vincristina, dactinomicina y ciclofosfamida), con el cual se logra una tasa de remisión de 70 a 100 por ciento en pacientes con tumores en estadios I o IIA. Este esquema, la combinación de vinblastina, bleomicina y cisplatino,^{84,85} y un esquema de etopósido, bleomicina y cisplatino,⁸⁶ permiten obtener una tasa de remisión de casi 50 por ciento en las pacientes con tumores en estadios IIB, III o IV. Los programas de administración de cisplatino más intensivos, incluyendo cisplatino y ciclofosfamida, tienen una actividad antineoplásica significativa en el disgerminoma ovárico avanzado.^{87,88}

Neoplasias trofoblásticas gestacionales

Todos los crecimientos trofoblásticos proliferativos que ocurren durante o después del embarazo se consideran como tumores trofoblásticos. Estos tumores incluyen la mola hidatiforme parcial y completa, la mola invasora y el coriocarcinoma, y en conjunto son llamados neoplasias trofoblásticas gestacionales.⁸⁹ Este tipo de neoplasias se origina con más frecuencia del embarazo molar, pero también pueden ocurrir después de embarazos a término, embarazos ectópicos o abortos espontáneos. El tumor trofoblástico más invasor es el coriocarcinoma.

Varios factores sugieren la presencia de un tumor trofoblástico gestacional en mujeres con embarazo molar: crecimiento uterino persistente, quistes ováricos de la teca luteínica, elevación excesiva de la concentración de gonadotropina coriónica humana (GCH), toxemia e hipertiroidismo.

En los embarazos a término la incidencia del coriocarcinoma es de un caso en 150,000 pacientes. Cerca del 75 por ciento de estas pacientes tienen metástasis en el momento del diagnóstico; los pulmones son el sitio de metástasis más frecuente. En los embarazos ectópicos la incidencia de coriocarcinoma es de alrededor de uno en 5,000 y en los abortos espontáneos de uno en 15,000.

La diferencia entre la mola hidatiforme parcial y la completa reside en el aspecto macroscópico y microscópico de la mola y en el cariotipo. Las molas completas a menudo carecen de tejido fetal o embrionario, mientras que las molas parciales sí contienen este tejido. La mayoría de las molas completas tienen un patrón cromosómico 46,XX normal. Las molas parciales suelen presentar un cariotipo triploide; el grupo extra de cromosomas proviene en forma característica del padre.

Los datos obtenidos del *New England Trophoblastic Disease Center* (Centro de enfermedades trofoblásticas de Nueva Inglaterra en EUA, n. del t.) indican que los signos de presentación más comunes en pacientes con mola hidatiforme completa son: hemorragia transvaginal anormal (> 90 por ciento), anemia (> 50 por ciento), crecimiento del útero (> 50 por ciento), toxemia del embarazo (25 por ciento), hiperemesis gravídica (25 por ciento) y, con menos frecuencia, hipertiroidismo y embolia pulmonar trofoblástica.⁹⁰ Las pacientes con mola hidatiforme parcial a menudo presentan signos y síntomas de aborto espontáneo; de éstos, la hemorragia transvaginal es el signo más común.

Después de la evacuación de un embarazo molar, cerca del 15 por ciento de las mujeres tienen invasión uterina localizada y el cuatro por ciento metástasis. La mayoría de los casos de metástasis se asocian con coriocarcinoma.

Las neoplasias trofoblásticas pueden clasificarse de acuerdo al sistema de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO). El estadio I representa un tumor localizado en el útero; el estadio II implica la afección de la pelvis o la vagina; el estadio III corresponde a la

afección pulmonar y el IV representa la diseminación metastásica a otros órganos. La etapa de la enfermedad suele determinarse después de una evaluación diagnóstica detallada, incluyendo antecedentes, exploración física, medición de la concentración de GCH y evaluación bioquímica y hematológica de rutina. En vista de que los sitios de metástasis más comunes son los pulmones, la vagina, el cerebro y el hígado, la detección de la diseminación metastásica incluye radiografías de tórax, ultrasonido y TC de la pelvis y el abdomen, búsqueda de metástasis hepáticas por medio de TC, ultrasonido y resonancia magnética (RM) y, en ocasiones, angiografía de los órganos abdominales y pélvicos. En pacientes con coriocarcinoma y metástasis, suele medirse la concentración de GCH en el líquido cefalorraquídeo para detectar afección asintomática del sistema nervioso central. La prueba del guayaco en heces se utiliza con frecuencia para determinar la presencia de metástasis en el tubo digestivo.

Casi todas las neoplasias trofoblásticas gestacionales pueden ser curadas con los métodos actuales. En las pacientes en los estadios I, II o III de la enfermedad, la tasa de curación se aproxima a 100 por ciento; en las pacientes en estadio IV, la tasa de curación es de alrededor del 85 por ciento.⁹⁰⁻⁹³ El tipo de tratamiento depende de la etapa de la enfermedad y de la concentración de gonadotropinas coriónicas, que es una medida del volumen del tumor. El tratamiento a menudo continúa hasta que la concentración de GCH se normaliza.

Dependiendo del grado de la enfermedad y de la concentración sérica de GCH, el tratamiento de las pacientes en estadios I, II o III consiste en la evacuación del producto del embarazo o en quimioterapia. El deseo de embarazarse es un factor importante en la selección del tratamiento de las pacientes en estadio I. La quimioterapia con un solo fármaco se utiliza cuando se prefiere conservar la fertilidad; cuando la paciente no está preocupada por embarazarse puede realizarse histerectomía y administrarse quimioterapia adyuvante, observándose tasas altas de respuesta.

En pacientes en estadio II o III las opciones terapéuticas incluyen la quimioterapia con un solo fármaco y la combinada. Más del 95 por ciento de las pacientes presentan remisión completa y persistente después de la quimioterapia; en algunos estudios se han observado porcentajes de respuesta superiores con la quimioterapia combinada.

Los pacientes con tumores en estadio IV requieren quimioterapia combinada intensiva, además del uso selectivo de la cirugía y la radioterapia para reducir el tamaño del tumor. Casi el 75 por ciento de las pacientes en este estadio logran la remisión. En las pacientes con buen pronóstico, el tratamiento suele consistir en un solo fármaco como el metotrexate o la dactinomicina. En los casos de alto riesgo se utiliza la quimioterapia combinada, que incluye metotrexate, dactinomicina y ciclofosfamida. Los esquemas más recientes emplean vinblastina, bleomicina y cisplatino, con excelentes resultados. Las evidencias indican que el etopósido también es activo contra los tumores trofoblásticos gestacionales. Se ha reportado que el etopósido provoca daño a nivel del cromosoma 11q23, causando leucemia mieloide secundaria, en los pacientes tratados por cánceres testiculares o pulmonares de células pequeñas. Por lo tanto, el valor de incluir este fármaco en los esquemas contra tumores trofoblásticos gestacionales debe revalorarse.⁹⁴

Muchas pacientes, sobre todo aquéllas en estadio I o II, pueden reanudar su función reproductiva normal después del tratamiento. Sin embargo, existe una incidencia elevada de molas hidatidiformes o neoplasias trofoblásticas gestacionales después de los siguientes embarazos. En estos casos ha sido de gran utilidad vigilar la concentración de GCH.

Reconocimientos

Figura 1 Cortesía de E. Cibas, Departamento de Patología, Brigham and Women's Hospital, Boston.

Figura 2 Dana Burns-Pizer.

El autor desea agradecer al Dr. Ross S. Berkowitz por realizar una revisión crítica del capítulo.

Bibliografía

1. Bolden S, et al: Cancer statistics, 1997. CA Cancer J Clin 47:5, 1997
2. Hoskins WJ, Perez CA, Young RC: Gynecologic tumors. Cancer: Principles and Practice of Oncology, 4th ed. DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, Eds. JB Lippincott Co, Philadelphia, 1993, p 1152

3. Young RC, Perez CA, Hoskins WJ: Cancer of the ovary. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 4th ed. DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, Eds. JB Lippincott Co, Philadelphia, 1993, p 1226
4. Slattery ML, Robison LM, Schumann KL, et al: Cigarette smoking and exposure to passive smoke are risk factors for cervical cancer. *JAMA* 261:1593, 1989 [PMID 2918652]
5. Davis AJ, Goldstein DP: Cervical dysplasia in adolescents. *IM* 10:213, 1989
6. Campion MJ: Clinical manifestations and natural history of genital human papillomavirus infection. *Obstet Gynecol Clin North Am* 14:363, 1987
7. Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW, et al: A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N Engl J Med* 327:1272, 1992 [PMID 1328880]
8. Kurvinen K, Syrjanen K, Syrjanen S: P53 and bcl-2 proteins as prognostic markers in human papillomavirus-associated cervical lesions. *J Clin Oncol* 14:2120, 1996 [PMID 8683245]
9. Eddy DM: Screening for cervical cancer. *Ann Intern Med* 113:214, 1990
10. Fahs MC, Mandelblatt J, Schechter C, et al: Cost effectiveness of cervical cancer screening for the elderly. *Ann Intern Med* 117:520, 1992 [PMID 1503355]
11. Miller AB: The cost effectiveness of cervical cancer screening (editorial). *Ann Intern Med* 117:529, 1992
12. Miller AB, Anderson G, Brisson J, et al: Report of a National Workshop on Screening for Cancer of the Cervix. *Can Med Assoc J* 145:1301, 1991
13. Husband JE, Blaquiere RM: Computed tomography in the assessment of gynaecological malignancy. *Cancer of the Female Reproductive System*. Williams CJ, Whitehouse M, Eds. John Wiley & Sons, New York, 1985, p 19
14. Roberts JA, Morley GW: The staging and surgical therapy of cervical carcinoma. *Gynecologic Cancer: Contemporary Issues in Clinical Oncology*, Vol 2. Forastiere AA, Ed. Churchill Livingstone, New York, 1984, p 47
15. Newton M: Radical hysterectomy or radiotherapy for stage I cervical cancer: a prospective comparison with 5 and 10 year follow-up. *Am J Obstet Gynecol* 123:535, 1972
16. Burke TW: Factors affecting recurrence and survival in stage I carcinoma of the uterine cervix. *Oncology* 6:111, 1992
17. Ngan HYS, Obradovic D, Krauer F: Cancer of the cervix stage Ib and Ila: survival related to treatment and histopathological risk factors. *Eur J Surg Oncol* 14:203, 1988
18. van Bommel PFJ, van Lindert ACM, Kock HCLV, et al: A review of prognostic factors in early-stage carcinoma of the cervix (FIGO IB and IIA) and implications for treatment strategy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 26:69, 1987
19. Rotman M, Aziz H, Boyce J: Post-operative irradiation in stage IB carcinoma of cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15:1045, 1988 [PMID 3182314]
20. Maruyama Y, van Nagell JR, Yoneda J, et al: Dose-response and failure pattern for bulky or barrel-shaped stage IB cervical cancer treated by combined photon irradiation and extrafascial hysterectomy. *Cancer* 63:70, 1989 [PMID 2910427]
21. Lippman SM, Kavanagh JJ, Paredes M, et al: 13-Cis-retinoic acid (13cRA), interferon alpha-2a (IFN-a2a) and radiotherapy for locally advanced cancer of the cervix. *J Natl Cancer Inst* 85:499, 1993 [PMID 8445678]
22. Dmitrovsky E, Bosl GJ: Active cancer therapy combining 13-cis-retinoic acid with interferon-a (editorial). *J Natl Cancer Inst* 84:218, 1992 [PMID 1734081]
23. Murad AM, Triginelli SA, Ribalta JCL: Phase II trial of bleomycin, ifosfamide and carboplatin in metastatic cervical cancer. *J Clin Oncol* 12:55, 1994 [PMID 7505808]
24. Souhami L, Gil RA, Allan SE: A randomized trial of chemotherapy followed by pelvic radiation therapy in stage IIIB carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 9:970, 1991 [PMID 1709686]

25. Omura GA: Current status of chemotherapy for cancer of the cervix. *Oncology* 6:27(Apr), 1992
26. Sardi J, Sananes C, Giaroli A, et al: Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced carcinoma of the cervix uteri. *Gynecol Oncol* 38:486, 1990 [PMID 1699851]
27. Weiss NS: Epidemiology of endometrial cancer: a review of hormonal and non-hormonal risk factors. *Gynecologic Cancer. Contemporary Issues in Clinical Oncology*, Vol 2. Forastiere AA, Ed. Churchill Livingstone, New York, 1984, p 199
28. The Centers for Disease Control Cancer and Steroid Hormone Study: oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. *JAMA* 249:1600, 1983
29. Fisher B, Constantino JP, Redmond CK, et al: Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 86:527, 1994 [PMID 8133536]
30. Pritchard KI: Screening for endometrial cancer: is it effective? *Ann Intern Med* 110:177, 1989
31. Kong D, Suzuki A, Zou TT, et al: PTEN1 is frequently mutated in primary endometrial carcinomas. *Nat Genet* 17:143, 1997 [PMID 9326929]
32. Lentz SS, Brady MF, Major FJ, et al: High-dose megestrol acetate in advanced or recurrent endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 14:357, 1996 [PMID 8636744]
33. Thigpen T, Blessing J, Homesley H, et al: Phase III trial of doxorubicin +/-cisplatin in advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group (GOG) study (meeting abstr). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 12:261, 1993
34. Cramer DW, Hutchison GB, Welch WR, et al: Determinants of ovarian cancer risk: I. Reproductive experiences and family history. *J Natl Cancer Inst* 71:711, 1983
35. Cramer DW, Welch WR: Determinants of ovarian cancer risk: II. Inferences regarding pathogenesis. *J Natl Cancer Inst* 71:717, 1983
36. Longo DL, Young RC: Cosmetic talc and ovarian cancer. *Lancet* 2:349, 1979 [PMID 89403]
37. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development: The reduction in risk of ovarian cancer associated with oral-contraceptive use. *N Engl J Med* 316:650, 1987
38. Hankinson SE, Hunter DJ, Colditz GA, et al: Tubal ligation, hysterectomy, and risk of ovarian cancer: a prospective study. *JAMA* 270:2813, 1993 [PMID 8133619]
39. Futreal PA, Liu Q, Shattuck Eidens D, et al: BRCA1 mutations in primary breast and ovarian carcinomas. *Science* 266:66, 1994
40. Hosking L, Trowsdale J, Nicolai H, et al: A somatic BRCA1 mutation in an ovarian tumor. *Nat Genet* 9:343, 1995 [PMID 7795636]
41. Rubin SC, Benjamin I, Behbakht K, et al: Clinical and pathological features of ovarian cancer in women with germ-line mutation of BRCA1. *N Engl J Med* 335:1413, 1996 [PMID 8875917]
42. Carlson KJ, Skates SJ, Singer DE: Screening for ovarian cancer (review). *Ann Intern Med* 121:124, 1994
43. American College of Physicians: Screening for ovarian cancer: recommendations and rationale (clinical guideline). *Ann Intern Med* 121:141, 1994
44. NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer: Ovarian cancer: screening, treatment, and follow-up. *JAMA* 273:491, 1995
45. Scambia G, Ferrandina G, Marone M, et al: nm23 in ovarian cancer: correlation with clinical outcome and other clinicopathologic and biochemical prognostic parameters. *J Clin Oncol* 14:334, 1996 [PMID 8636741]
46. Nussbaum SR, Gaz RD, Arnold A: Hypercalcemia and ectopic secretion of parathyroid hormone by an ovarian carcinoma with rearrangement of the gene for parathyroid hormone. *N Engl J Med* 323:1324, 1990 [PMID 2215618]
47. Sekine H, Hayes DF, Ohno T, et al: Circulating DF3 and CA125 antigen levels in serum from patients with epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 3:1355, 1985 [PMID 2413181]

48. Zurawski VR Jr, Orjaseter H, Andersen A, et al: Elevated serum CA-125 levels prior to diagnosis of ovarian neoplasia: relevance for early detection of ovarian cancer. *Int J Cancer* 42:677, 1988 [PMID 3182103]
49. Halila H, Lehtovirta P, Stenman U-H, et al: CA 125 in the follow-up of patients with ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 67:53, 1988 [PMID 3176915]
50. Markman M: Resetting the CA-125 range for a complete response to chemotherapy: why? *Gynecol Oncol* 53:281, 1994
51. Rustin GJS, Nelstrop AE, McClean P, et al: Defining response of ovarian carcinoma to initial chemotherapy according to serum CA-125. *J Clin Oncol* 14:1545, 1996
52. Liu PY, Alberts DS, Federico M, et al: CA-125 concentration 8 weeks after treatment initiation independently predicts survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a southwest oncology group (SWOG) study. *Proc ASCO* 14:266, 1995
53. Rutgers DH, Wils IS, Schaap AH, et al: DNA flow cytometry, histological grade, stage, and age as prognostic factors in human epithelial ovarian carcinomas. *Pathol Res Pract* 182:207, 1987
54. Leake JF, Currie JL, Rosenshein NB, et al: Long-term follow-up of serous ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 47:150, 1992 [PMID 1468692]
55. Ahmed FY, Wiltshaw E, A'Hern A, et al: Natural history and prognosis of untreated stage I epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 14:2698, 1996
56. Bertelsen K, Jakobsen A, Kern M, et al: A randomized trial of six cycles versus twelve cycles of cyclophosphamide, Adriamycin and cis-platinum (CAP) in advanced ovarian cancer (abstr). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 8:150, 1989
57. van Echo DA, Egorin MJ, Aisner J: The pharmacology of carboplatin. *Semin Oncol* 16(suppl 5):1, 1989
58. Wagstaff AJ, Ward A, Benfield P, et al: Carboplatin: a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the treatment of cancer. *Drugs* 37:162, 1989 [PMID 2649354]
59. Canetta R, Bragman K, Smaldone L, et al: Carboplatin: current status and future prospects. *Cancer Treat Rev* 15:17, 1988 [PMID 2841021]
60. Alberts D, Green S, Hannigan E, et al: Improved therapeutic index of carboplatin plus cyclophosphamide vs. cisplatin plus cyclophosphamide: a final report by the Southwest Oncology Group of a phase III, randomized trial in stages II-IV ovarian. *Cancer J Clin Oncol* 10:1505, 1992
61. Swenerton K, Jeffrey J, Stuart G, et al: Cisplatin-cyclophosphamide versus carboplatin-cyclophosphamide in advanced ovarian cancer: a randomized phase III study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 10:718, 1992 [PMID 1569444]
62. Taxol approved by FDA for ovarian cancer; Bristol sets price tier in line with platinum. *Cancer Lett* 19:1, 1993
63. Tishler RB, Schiff PB, Geard CR, et al: Taxol: a novel radiation sensitizer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 22:613, 1992 [PMID 1346533]
64. Bogdan C, Ding A: Taxol, a microtubule-stabilizing antineoplastic agent, induces expression of tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 in macrophages. *J Leukoc Biol* 52:119, 1992
65. Horwitz SB: Mechanism of action of Taxol. *Trends Pharmacol Sci* 13:134, 1992
66. Kelland LR, Abel G: Comparative in vitro cytotoxicity of Taxol and Taxotere against cisplatin-sensitive and -resistant human ovarian carcinoma cell lines. *Cancer Chemother Pharmacol* 30:444, 1992
67. Rose WC: Taxol: a review of its preclinical in vivo antitumor activity. *Anticancer Drugs* 3:311, 1992
68. Einzig AI, Wiernik PH, Sasloff J, et al: Phase II study and long-term follow-up of patients treated with Taxol for advanced ovarian adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 10:1748, 1992 [PMID 1357110]
69. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al: A phase III trial comparing cisplatin/Cytosan and cisplatin/Taxol in advanced ovarian cancer. *Proc Annu Meet Soc Clin Oncol* 12:255, 1993

70. Sarosy G, Kohn E, Stone DA, et al: Phase I study of Taxol and granulocyte colony-stimulating factor in patients with refractory ovarian cancer. *J Clin Oncol* 10: 1165, 1992 [PMID 1376773]
71. Granai CO: Ovarian cancer-unrealistic expectations. *N Engl J Med* 327:197, 1992
72. Creemers GL, Bolis G, Gore M, et al: Topotecan, an active drug in the second-line treatment of epithelial ovarian cancer: results of a large European phase II study. *J Clin Oncol* 14:3056, 1996
73. Kudelka AP, Tresukosol D, Edwards CL, et al: Phase II study of intravenous topotecan as a 5-day infusion for refractory epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 14:1552, 1996
74. Kemp G, Rose P, Lurain J, et al: Amifostine pretreatment for protection against cyclophosphamide-induced and cisplatin-induced toxicities: results of a randomized control trial in patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 14:2101, 1996 [PMID 8683243]
75. van der Burg ME, van Lent M, Kobierska A, et al: Intervention debulking surgery (IDS) does improve survival in advanced epithelial ovarian cancer (EOC): an EORTC Gynecological Cancer Cooperative Group (GCCG) study (meeting abstr). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 12:258, 1993
76. Williams L: The role of secondary cytoreductive surgery in epithelial ovarian malignancies. *Oncology* 6:25, 1992
77. Van der Burg MEL, Van Lent M, Buyse M, et al: The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 332:629, 1995
78. Piver MS, Lele SB, Marchetti DL, et al: Surgically documented response to intraperitoneal cisplatin, cytarabine, and bleomycin after intravenous cisplatin-based chemotherapy in advanced ovarian adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 6:1679, 1988 [PMID 3183700]
79. Howell SB: Intraperitoneal chemotherapy for ovarian carcinoma (editorial). *J Clin Oncol* 6:1673, 1988
80. Walton LA, Blessing JA, Homesley HD: Adverse effects of intraperitoneal fluorouracil in patients with optimal residual ovarian cancer after second-look laparotomy: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 7:466, 1989 [PMID 2926471]
81. Schilder RJ, Ozols RF: New therapies for ovarian cancer. *Cancer Invest* 10:307, 1992 [PMID 1352730]
82. Markman M, Reichman B, Hakes T, et al: Impact on survival of surgically defined favorable responses to salvage intraperitoneal chemotherapy in small-volume residual ovarian cancer. *J Clin Oncol* 10:1479, 1992 [PMID 1517791]
83. Rodriguez GC, Soper JT, Berchuck A, et al: Improved palliation of cerebral metastases in epithelial ovarian cancer using a combined modality approach including radiation therapy, chemotherapy, and surgery. *J Clin Oncol* 10:1553, 1992 [PMID 1383433]
84. Taylor MH, Depetrillo AD, Turner AR: Vinblastine, bleomycin, and cisplatin in malignant germ cell tumors of the ovary. *Cancer* 56:1341, 1985 [PMID 2411377]
85. Slayton RE: Management of germ cell and stromal tumors of the ovary. *Semin Oncol* 11:299, 1984
86. Williams S, Blessing J, Slayton R, et al: Ovarian germ cell tumors: adjuvant trials of the gynecologic oncology group (GOC) (abstr). *Proc Annu Meet Soc Clin Oncol* 8: 150, 1989
87. Kudelka A, Edwards C, Freedman R, et al: An open phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of topotecan administered IV as 5 daily infusions every 21 days to women with advanced epithelial ovarian carcinoma (meeting abstr). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 12:259, 1993
88. Williams SK, Blessing J, Hatch K, et al: Chemotherapy of advanced dysgerminoma: trials of the gynecologic oncology group. *J Clin Oncol* 9:1950, 1991
89. Goldstein DP, Berkowitz RS: Gestational trophoblastic neoplasms. *Clinical Principles of Diagnosis and Management*. WB Saunders Co, Philadelphia, 1982
90. Berkowitz RS, Goldstein DP: Management of molar pregnancy and gestational trophoblastic disease. *Gynecologic Oncology*. Knapp RC, Berkowitz RS, Eds. Macmillan, New York, 1986
91. Jones WB, Lewis JL Jr: Integration of surgery and other techniques in the management of trophoblastic malignancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 15:565, 1988 [PMID 2852335]

92. Bagshawe KD: High-risk metastatic trophoblastic disease. *Obstet Gynecol Clin North Am* 15:531, 1988
93. Morrow CP, Dubuc-Lissoir J: Low-risk metastatic gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol Clin North Am* 15:521, 1988 [PMID 2852332]
94. Rustin GJS, Newlands ES, Lutz J-M, et al: Combination but not single-agent methotrexate chemotherapy for gestational trophoblastic tumors increases the incidence of second tumors. *J Clin Oncol* 14:2769, 1996
95. Skarin A: *Gynecologic Tumors. Atlas of Diagnostic Oncology*. Mosby, St. Louis, 1991
96. SEER Cancer Statistics Review 1973-1994, National Cancer Institute (NIH Publication No 97-2789). Ries LAG, Kosary CL, Hankey BF, et al, Eds. Bethesda, Maryland, 1997
97. Wingo PA, Tong T, Bolden S: Cancer Statistics, 1995. *CA Cancer J Clin* 45:8, 1995 [PMID 7528632]

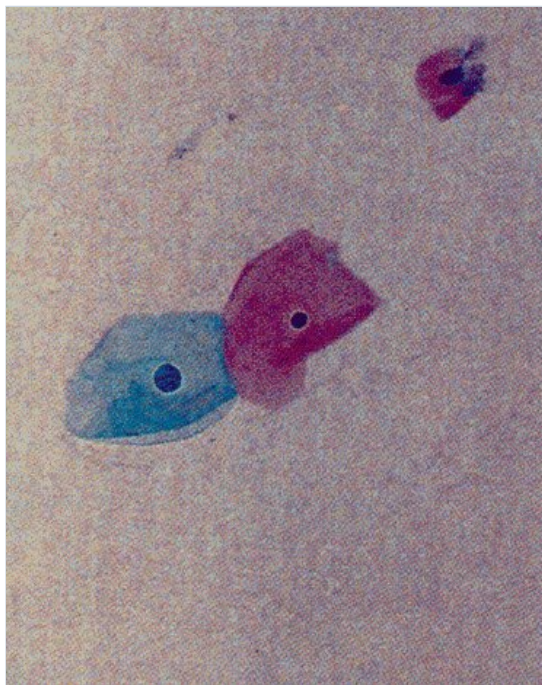


Figura 1a Progresión de la neoplasia cervical intraepitelial Esta serie de frotis de Papanicolaou demuestran la progresión desde la normalidad hasta la neoplasia intraepitelial cervical (NIC). Pueden observarse dos células epidermoides normales con núcleos pequeños picnóticos (a). Se observa una relación núcleo a citoplasma ligeramente mayor en la displasia leve (NIC I) (b). La presencia de células columnares indica que se ha obtenido una muestra adecuada del endocérnix. La displasia moderada (NIC II) se caracteriza por una relación núcleo citoplasma que es mayor que el de la displasia leve (c). En la displasia severa o carcinoma in situ (NIC III) las células tienen núcleos grandes y pueden estar alargadas (d). El carcinoma invasor se caracteriza por células en huso, nucleolos prominentes en núcleos grandes y extensos detritos necróticos acelulares en el fondo (e). 95

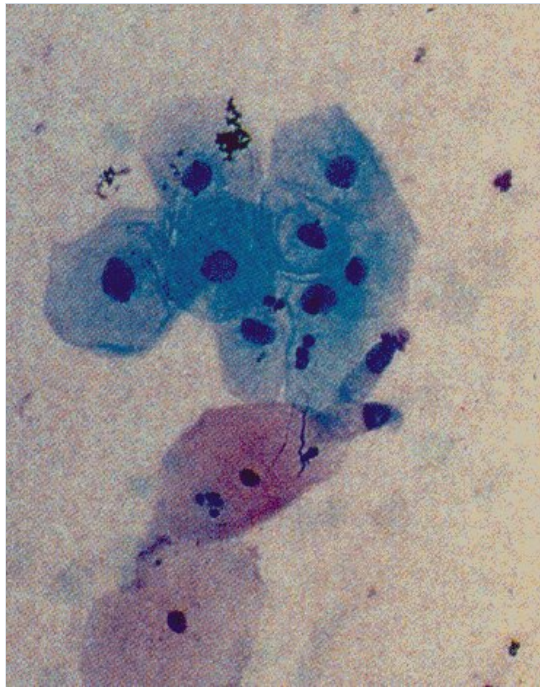


Figura 1b Progresión de la neoplasia cervical intraepitelial Esta serie de frotis de Papanicolaou demuestran la progresión desde la normalidad hasta la neoplasia intraepitelial cervical (NIC). Pueden observarse dos células epidermoides normales con núcleos pequeños picnóticos (a). Se observa una relación núcleo a citoplasma ligeramente mayor en la displasia leve (NIC I) (b). La presencia de células columnares indica que se ha obtenido una muestra adecuada del endocérnix. La displasia moderada (NIC II) se caracteriza por una relación núcleo citoplasma que es mayor que el de la displasia leve (c). En la displasia severa o carcinoma in situ (NIC III) las células tienen núcleos grandes y pueden estar alargadas (d). El carcinoma invasor se caracteriza por células en huso, nucleolos prominentes en núcleos grandes y extensos detritos necróticos acelulares en el fondo (e). 95



Figura 1c Progresión de la neoplasia cervical intraepitelial Esta serie de frotis de Papanicolaou demuestran la progresión desde la normalidad hasta la neoplasia intraepitelial cervical (NIC). Pueden observarse dos células epidermoides normales con núcleos pequeños picnóticos (a). Se observa una relación núcleo a citoplasma ligeramente mayor en la displasia leve (NIC I) (b). La presencia de células columnares indica que se ha obtenido una muestra adecuada del endocérnix. La displasia moderada (NIC II) se caracteriza por una relación núcleo citoplasma que es mayor que el de la displasia leve (c). En la displasia severa o carcinoma in situ (NIC III) las células tienen núcleos grandes y pueden estar alargadas (d). El carcinoma invasor se caracteriza por células en huso, nucleolos prominentes en núcleos grandes y extensos detritos necróticos acelulares en el fondo (e). 95

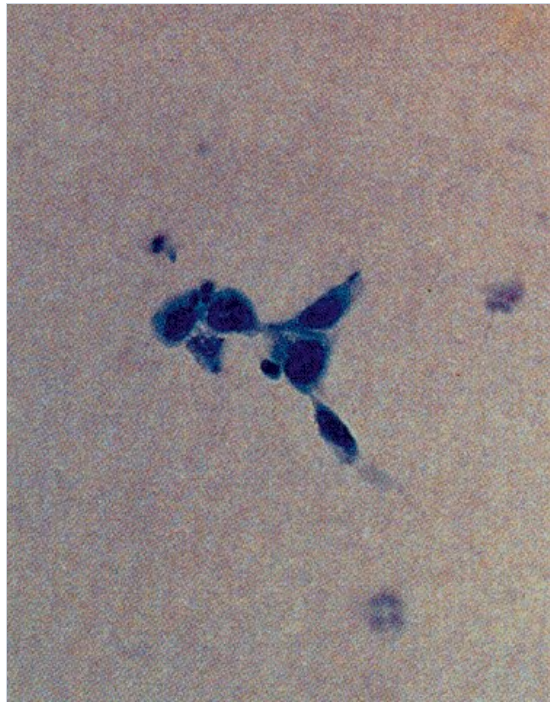


Figura 1d Progresión de la neoplasia cervical intraepitelial Esta serie de frotis de Papanicolaou demuestran la progresión desde la normalidad hasta la neoplasia intraepitelial cervical (NIC). Pueden observarse dos células epidermoides normales con núcleos pequeños picnóticos (a). Se observa una relación núcleo a citoplasma ligeramente mayor en la displasia leve (NIC I) (b). La presencia de células columnares indica que se ha obtenido una muestra adecuada del endocérnix. La displasia moderada (NIC II) se caracteriza por una relación núcleo citoplasma que es mayor que el de la displasia leve (c). En la displasia severa o carcinoma in situ (NIC III) las células tienen núcleos grandes y pueden estar alargadas (d). El carcinoma invasor se caracteriza por células en huso, nucleolos prominentes en núcleos grandes y extensos detritos necróticos acelulares en el fondo (e). 95

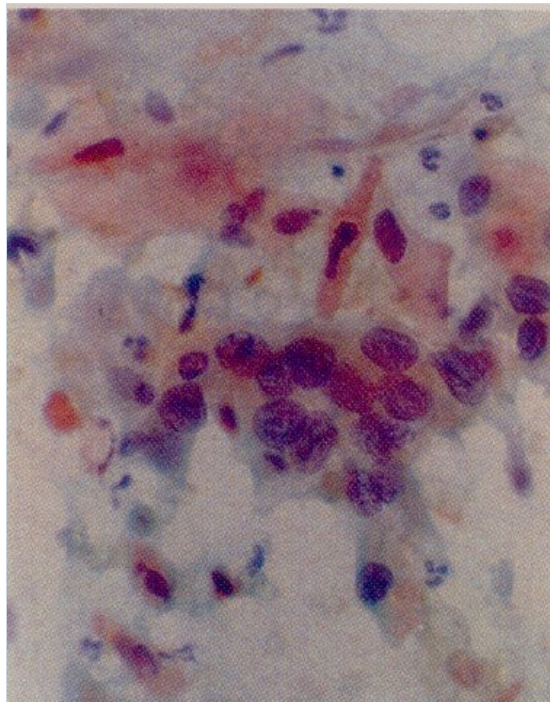


Figura 1e Progresión de la neoplasia cervical intraepitelial Esta serie de frotis de Papanicolaou demuestran la progresión desde la normalidad hasta la neoplasia intraepitelial cervical (NIC). Pueden observarse dos células epidermoides normales con núcleos pequeños picnóticos (a). Se observa una relación núcleo a citoplasma ligeramente mayor en la displasia leve (NIC I) (b). La presencia de células columnares indica que se ha obtenido una muestra adecuada del endocérvix. La displasia moderada (NIC II) se caracteriza por una relación núcleo citoplasma que es mayor que el de la displasia leve (c). En la displasia severa o carcinoma in situ (NIC III) las células tienen núcleos grandes y pueden estar alargadas (d). El carcinoma invasor se caracteriza por células en huso, nucleolos prominentes en núcleos grandes y extensos detritos necróticos acelulares en el fondo (e). 95

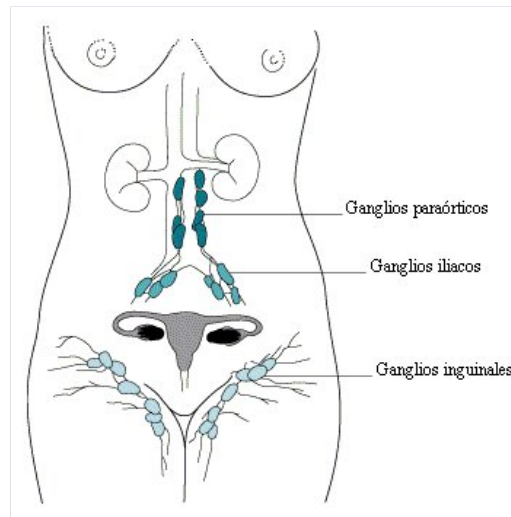


Figura 2 Diseminación linfática del cáncer de ovario El cáncer ovárico produce metástasis a través de los vasos linfáticos que drenan los ovarios y a través de la cavidad peritoneal. Los sitios primarios de metástasis linfáticas son los ganglios retroperitoneales que rodean al hilio renal y los ganglios paraórticos. Los sitios de invasión secundaria son los ganglios linfáticos iliacos y los sitios terciarios son los ganglios inguinales, que rara vez resultan afectados. El cáncer ovárico también se disemina a través de la cavidad abdominal (no mostrada en la figura), hacia la parte posterior de las correderas paracólicas, el diafragma y el epiplón.

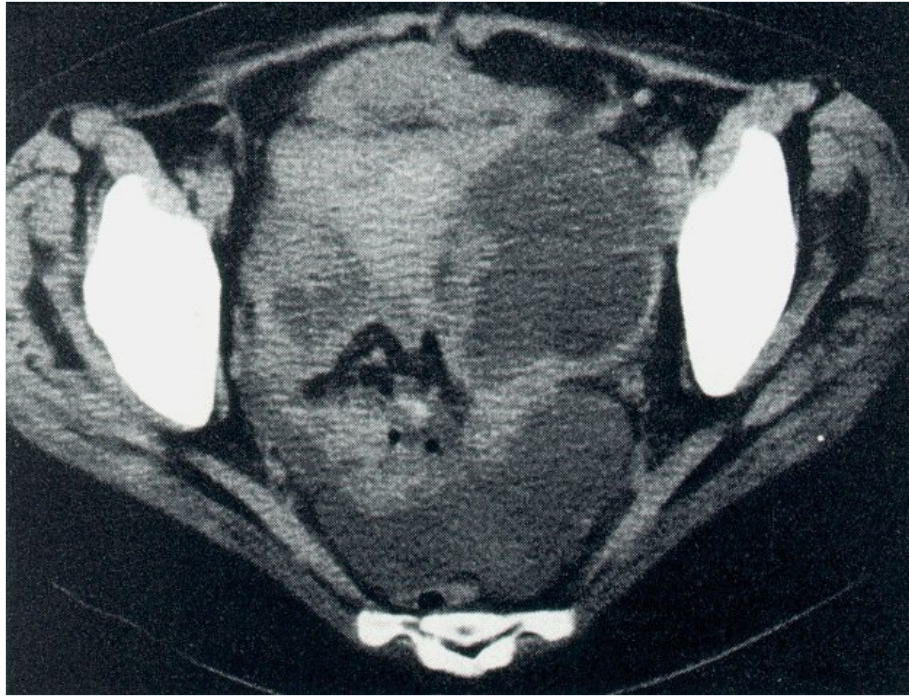


Figura 3a Cáncer de ovario: TC Se muestra la respuesta a la quimioterapia en una mujer de 51 años de edad que presentó incremento rápido en el diámetro abdominal. La TC mostró una masa ovárica de 12 x 8 cm con un componente quístico (a). La afección peritoneal fue extensa y se eliminaron 6 L de líquido de ascitis. El examen patológico demostró un tumor poco diferenciado, no resecable. Después del tratamiento con un ciclo de ciclofosfamida y cisplatino el abdomen de la paciente retornó a su tamaño normal. La TC mostró solo una masa tumoral residual (b). Después de cuatro ciclos de quimioterapia la paciente fue sometida a cirugía sin encontrarse tumor macro o microscópico. Aunque la paciente recibió cuatro ciclos más de quimioterapia, ocurrió recaída con metástasis abdominales un año después. 95



Figura 3b Cáncer de ovario: TC Se muestra la respuesta a la quimioterapia en una mujer de 51 años de edad que presentó incremento rápido en el diámetro abdominal. La TC mostró una masa ovárica de 12 x 8 cm con un componente quístico (a). La afección peritoneal fue extensa y se eliminaron 6 L de líquido de ascitis. El examen patológico demostró un tumor poco diferenciado, no resecable. Después del tratamiento con un ciclo de ciclofosfamida y cisplatino el abdomen de la paciente retornó a su tamaño normal. La TC mostró solo una masa tumoral residual (b). Después de cuatro ciclos de quimioterapia la paciente fue sometida a cirugía sin encontrarse tumor macro o microscópico. Aunque la paciente recibió cuatro ciclos más de quimioterapia, ocurrió recaída con metástasis abdominales un año después. 95

XI LINFOMAS MALIGNOS

Generalidades

Con una incidencia de alrededor de 60,000 casos por año, los linfomas malignos representan el sexto tipo en frecuencia de cáncer en los Estados Unidos. Alrededor del 15 por ciento de los pacientes tienen linfoma de Hodgkin y el resto alguno de los linfomas de tipo no Hodgkin. La incidencia de linfoma no Hodgkin está aumentando, sobre todo en personas ancianas o con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). El enfoque multimodal para el diagnóstico y tratamiento de los linfomas malignos sirve como paradigma del tratamiento exitoso del cáncer. Los efectos a largo plazo del tratamiento anticanceroso pueden ser vigilados debido al mayor número de personas que sobreviven durante períodos prolongados. Los linfomas sirven también como un área de prueba para tratamientos novedosos, como la terapia biológica o los agentes que modulan la resistencia a los medicamentos.

Enfermedad de Hodgkin

ETIOLOGIA Y EPIDEMIOLOGIA

Existen evidencias que apoyan la participación de factores tanto ambientales como genéticos en la etiología de la enfermedad de Hodgkin. En los Estados Unidos y Europa occidental la enfermedad de Hodgkin es más frecuente en varones, y ocurre en una distribución bimodal de edades, con la incidencia máxima en la tercera década y una menor en la séptima década. Es más frecuente en miembros de familias pequeñas, primogénitos, personas criadas en un ambiente higiénico y personas con grados altos de educación. En países en vías de desarrollo la enfermedad de Hodgkin ocurre en la segunda década y predomina en varones. Este padecimiento es extremadamente raro en Japón.

Se ha observado un mayor riesgo en familiares de pacientes con enfermedad de Hodgkin, y este puede ser hasta 10 veces mayor en hermanos del mismo sexo. Se observa una concordancia significativa en los tipos HLA entre los familiares afectados. Las evidencias preliminares indican que algunos antígenos específicos de clase II se asocian con un mayor riesgo en la población, un hallazgo que puede relacionarse además con el subtipo histológico.¹

Se ha postulado la asociación entre la infección por virus Epstein-Barr (VEB) y enfermedad de Hodgkin con base en múltiples líneas de evidencia, incluyendo una mayor incidencia de enfermedad de Hodgkin en individuos con antecedente de mononucleosis infecciosa y un estudio prospectivo y controlado que demostró títulos elevados de VEB en pacientes antes del diagnóstico de enfermedad de Hodgkin.² Además, el genoma del virus Epstein-Barr puede identificarse por técnicas moleculares en las células malignas de alrededor del 50 por ciento de los pacientes con enfermedad de Hodgkin.³ La detección de proteína de membrana latente codificada por el VEB en la enfermedad de Hodgkin indica activación de por lo menos un gen del virus con potencial oncogénico. El genoma del VEB se detecta con más frecuencia en tejidos de enfermedad de Hodgkin en niños pequeños y pacientes que residen en países en vías de desarrollo, además de en enfermedad de Hodgkin subtipo celularidad mixta.

Las investigaciones recientes apoyan el concepto de que las células malignas en la enfermedad de Hodgkin se originan de células B de centros foliculares que sufren un evento de transformación.⁴ La producción resultante de diversas citocinas por las células de Hodgkin es la responsable de las características tisulares, los hallazgos serológicos, los síntomas constitucionales y la inmunodeficiencia asociada. Sin embargo, no es claro cuál es el evento transformador y la etiología de la enfermedad de Hodgkin sigue siendo un enigma. La apariencia tan diferente, las manifestaciones e historia natural de los subtipos histológicos de esta enfermedad sugiere que pudiera tener muchas causas probables, con interacciones complejas entre factores genéticos, ambientales y del sistema inmunológico de los individuos afectados.

PATOLOGIA

La célula de Reed-Sternberg, una célula gigante multinucleada, y sus variantes mononucleares se consideran las células malignas de la enfermedad de Hodgkin. El hecho de que estas células constituyen solo el 1 a 10 por ciento del número total de células en una muestra de patología ha contribuido a la dificultad para su caracterización. Para la nomenclatura histopatológica de la enfermedad de Hodgkin se usa mucho la clasificación de Rye [ver tabla 1]. Se han distinguido cuatro subtipos con características morfológicas muy variadas: predominio de linfocitos, esclerosis nodular, celularidad mixta y depleción linfocitaria. El subtipo de esclerosis nodular es el más frecuente, en especial en pacientes menores de 40 años, seguido de la celularidad mixta [ver figura 1]. El subtipo caracterizado por depleción linfocitaria es bastante raro y debe distinguirse de los linfomas no Hodgkin. Los nombres de los subtipos de enfermedad de Hodgkin describen el medio histológico en el que

se encuentran las células de Reed-Sternberg y sus variantes, así como el grado de infiltración linfocitaria normal. Existen evidencias importantes de que las citocinas participan en el fondo histológico, que se caracteriza por células plasmáticas, eosinófilos, neutrófilos, linfocitos y, en el subtipo de esclerosis nodular, anchas bandas de colágena.

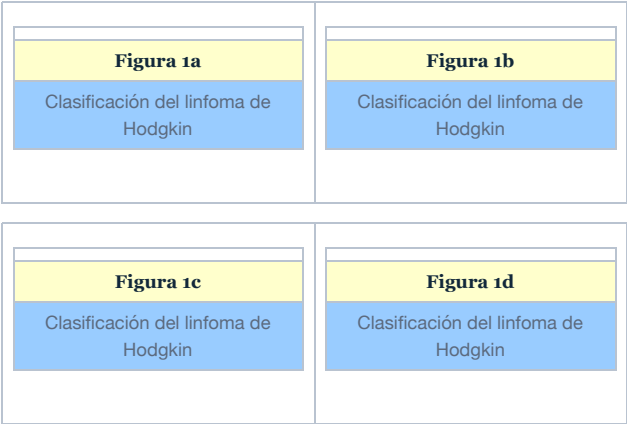


Tabla 1 Clasificación histopatológica y manifestaciones clínicas asociadas de la enfermedad de Hodgkin

Clasificación de Rye	Manifestaciones clínicas
Predominio linfocitario	Enfermedad limitada, afección de ganglios periféricos, los pacientes están asintomáticos, puede transformarse a un linfoma no-Hodgkin.
Esclerosis nodular	Inicio a edad temprana, afección de ganglios mediatinales, enfermedad limitada o extensa.
Celularidad mixta	Inicio a edad avanzada, enfermedad extensa, síntomas B, es el subtipo que suele asociarse con las inmunodeficiencias.
Depleción linfocitaria	Raro, debe distinguirse de los linfomas no-Hodgkin, enfermedad extensa con mal pronóstico.

Los estudios inmunohistoquímicos en la enfermedad de Hodgkin revelan que las células de Reed-Sternberg se tiñen en forma positiva para el CD15 (un marcador de monocitos-macrófagos) y CD3 (un marcador de células activadas). La investigación molecular de la célula de Reed-Sternberg y sus variantes morfológicas se ha dificultado por el hecho de que estas células representan solo una pequeña porción del número total de células en el tejido. Sin embargo, en la actualidad se ha demostrado el linaje de célula B de las células de Reed-Sternberg por medio de análisis de una sola célula. Se ha encontrado una frecuencia excesiva de mutaciones dentro del gen de la región variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina, lo que altera su función.⁵ Debido a que estas células no sufren apoptosis (muerte celular programada) a pesar de sus mutaciones, se ha postulado un evento transformador, como la infección por VEB.⁶ En un subgrupo de casos negativos para VEB se han encontrado mutaciones del gen p53.

Las células malignas del subtipo predominio de linfocitos tienen una apariencia única denominada en palomitas de maíz y expresión aberrante de antígenos. Se tiñen en forma positiva con anticuerpos contra células B y no con anticuerpos dirigidos contra CD15. Los estudios de células únicas indican que el tipo de predominio de linfocitos nodular se origina de la expansión clonal de células B de centros germinales con mutaciones importantes.⁷ Un grupo de estudio internacional ha descrito un nuevo subtipo de enfermedad de Hodgkin como "clásico, rico en linfocitos". Los tejidos de esta categoría provisional tienen algunas características morfológicas del tipo predominio de linfocitos, pero poseen datos inmunohistoquímicos de la enfermedad de Hodgkin típica descrita antes.⁸

El dato de presentación más frecuente en la enfermedad de Hodgkin es el crecimiento no doloroso de los ganglios linfáticos, por lo general uno o más ganglios situados por arriba del diafragma. Es frecuente la adenopatía mediastinal, sobre todo en pacientes entre 15 y 35 años de edad que tienen el subtipo de esclerosis nodular. La afección subdiafragmática es menos común. En ocasiones la enfermedad de Hodgkin se manifiesta por tos, molestia torácica o síndrome de vena cava superior.

La enfermedad de Hodgkin se caracteriza por su diseminación ordenada de una región ganglionar a la contigua. La evolución de la enfermedad no tratada es muy variable. En muchos pacientes jóvenes puede ser indolente, con adenopatía que aumenta y disminuye de tamaño; sin embargo, en otros puede tener una evolución más agresiva. Con frecuencia el bazo y los ganglios linfáticos del tronco celiaco son los primeros sitios de enfermedad subdiafragmática, que se encuentra en el 20 a 30 por ciento de los pacientes con enfermedad que pareciera estar confinada al cuello, axila o tórax. Es típico que los ganglios paraórticos y pélvicos sean los siguientes en afectarse, y ocurre invasión hepática y de la médula ósea después de la afección del bazo. La enfermedad intratorácica es consecuencia de la diseminación hacia el parénquima pulmonar, el pericardio y la pared torácica desde la masa de adenopatía mediastinal. Las lesiones óseas, que son consecuencia de diseminación contigua de ganglios linfáticos o de diseminación hematógena, se manifiestan por cambios radiológicos osteoblásticos. Puede ocurrir compresión de la médula ósea por extensión directa de los ganglios crecidos o por enfermedad vertebral.

Algunos pacientes, en especial los que tienen enfermedad diseminada o con el subtipo de celularidad mixta o depleción linfocitaria, tienen síntomas generales, conocidos como síntomas B. Estos incluyen episodios nocturnos de diaforesis, fiebre y pérdida de peso. En ocasiones los pacientes presentan un patrón de fiebre de Pel-Ebstein, que consiste en episodios intermitentes de fiebres vespertinas que duran varios días y alternan con periodos afebriles. El prurito generalizado, que es muy incómodo y refractario al tratamiento con agentes antipruriginosos, puede ser un síntoma asociado. Otra característica es el dolor inducido en los sitios de adenopatía inmediatamente después de la ingestión de alcohol.

La evolución clínica de la enfermedad de Hodgkin difiere de acuerdo con la edad, geografía e integridad del sistema inmunológico. El subtipo de predominio linfocitario tiene un curso especialmente indolente. Los pacientes típicamente presentan ganglios linfáticos periféricos por arriba o debajo del diafragma y la adenopatía mediastinal es poco común. Los síntomas generales son raros. Los pacientes ancianos, los que pertenecen a países en vías de desarrollo y los enfermos con infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) tienen más probabilidad de sufrir enfermedad diseminada y síntomas generales en el momento del diagnóstico. El subtipo de celularidad mixta es la variable más frecuente observada en este grupo. Los pacientes jóvenes de los Estados Unidos y de Europa occidental presentan con mayor frecuencia enfermedad limitada de subtipo esclerosis nodular.

EVALUACION DIAGNOSTICA

El propósito de la evaluación diagnóstica es investigar la extensión (estadio) de la enfermedad de Hodgkin, y se usa para establecer el pronóstico y el tratamiento. La prueba diagnóstica aislada más útil para un paciente con probable linfoma es una biopsia de ganglio linfático realizada y evaluada en forma adecuada. Debe revisarse la historia del paciente en busca de síntomas generales. Aunque deben considerarse otras causas de adenopatía, como enfermedad por rasguño de gato o infección por VIH, estos diagnósticos pueden excluirse por medio de una revisión patológica correcta, incluyendo estudios inmunohistoquímicos.

El examen físico debe incluir la evaluación cuidadosa de todas las regiones linfáticas para evaluar la extensión de la linfadenopatía periférica. También está indicado revisar la pared torácica, palpar la columna vertebral en busca de dolor y examinar el abdomen para detectar hepatoesplenomegalia.

Siempre está indicado realizar una radiografía de tórax de escrutinio. La mayoría de los pacientes, incluso los que tienen una radiografía normal, deben someterse a una TC del tórax, esta es crucial para planear la radioterapia definitiva porque permite examinar el mediastino y la cavidad intratorácica con detalle, siendo muy valiosa para definir la extensión de la enfermedad y su diseminación a sitios extranodales. Por lo general se solicita una TC de abdomen y pelvis para visualizar el tronco celiaco y detectar la presencia de linfadenopatía retroperitoneal y pélvica. La afección mesentérica no es frecuente en la enfermedad de Hodgkin. La linfangiografía de las extremidades inferiores permite estudiar los ganglios linfáticos con más detalle, y su exactitud diagnóstica es alrededor de 10 por ciento mayor que la de la TC. Además, el medio de contraste se mantiene dentro de los ganglios opacificados durante 1 a 2 años. Sin embargo, en muchos centros médicos no se realizan linfangiografías porque el número de técnicos y radiólogos capaces de realizar e interpretar este estudio ha disminuido. Se ha incorporado la imagen por resonancia magnética (IRM) al protocolo diagnóstico con un éxito variable. La IRM es más sensible que la TC para valorar la enfermedad de la pared torácica, pero se ha encontrado que es poco útil para analizar la afección abdominal. Al parecer el galio, que es captado en forma ávida por el tejido afectado, es útil para evaluar la respuesta al tratamiento. Varios estudios sugieren que el fracaso para transformar un gammagrama positivo con galio en un gammagrama negativo después del tratamiento indica una alta probabilidad de persistencia de la enfermedad de Hodgkin. La tomografía de emisión de positrones (TEP) distingue al tejido neoplásico del normal con base en sus características metabólicas. En la actualidad existen estudios en progreso para determinar la utilidad de la TEP para estadificar la enfermedad o medir la respuesta al tratamiento.

Un problema importante con todas las técnicas radiológicas es la imposibilidad para diagnosticar la afección esplénica. Se ha empleado la laparotomía exploradora como un medio para investigar la diseminación subdiafragmática de la enfermedad de Hodgkin, lo que ha permitido también un mayor conocimiento de la historia natural de este padecimiento. A pesar de los importantes adelantos en las técnicas de imagenología, la laparotomía sigue siendo el método más definitivo para detectar enfermedad nodal, hepática o esplénica ocultas. Sin embargo, en la actualidad su uso se restringe a situaciones en las que los pacientes recibirán quimioterapia. El procedimiento incluye esplenectomía; muestras y extirpación de los ganglios celiacos, del hilio esplénico, de la porta hepatis y paraórticos (poniendo especial atención en las áreas que parecen sospechosas en los estudios radiológicos); muestras del hígado por medio de biopsia en cuña y con aguja bajo visión directa, y biopsia abierta de la médula ósea de la cresta iliaca. La radiografía abdominal durante o después de la laparotomía puede ayudar a extirpar los ganglios sospechosos que se opacifiquen con aceite etiodizado después de la linfangiografía. En este momento se emplea la laparotomía en forma más limitada porque la quimioterapia se incluye en muchas circunstancias clínicas, y porque los estudios retrospectivos proporcionan una base para determinar la probabilidad de enfermedad abdominal según las diferentes presentaciones clínicas.⁹ Un estudio prospectivo demostró que la laparotomía no tuvo un impacto significativo en la supervivencia o el éxito del tratamiento en pacientes con un pronóstico favorable y que fueron distribuidos en forma aleatoria para someterse a estadificación con laparotomía o a estadificación solo clínica.¹⁰ El riesgo de enfermedad subdiafragmática oculta puede calcularse en función del sexo, edad, velocidad de sedimentación globular (VSG), número de sitios ganglionares afectados y subtipo histológico. La biopsia de médula ósea se incluye en la estadificación rutinaria de los pacientes que tienen enfermedad en un estadio avanzado, síntomas generales o ambos.

Los estudios de laboratorio incluyen una citología hemática completa y determinación de química sérica y VSG. La alteración hematológica más frecuente es la anemia normocítica normocrómica, que suele asociarse con enfermedad extensa y sintomática. En pocas ocasiones se observan citopenias secundarias a hiperesplenismo o a enfermedad de la médula ósea. Pueden ocurrir elevaciones discretas de la fosfatasa alcalina en pacientes con enfermedad limitada y los niveles más altos se asocian con afección hepática, ósea o de la médula ósea. La hipercalcemia es una manifestación paraneoplásica poco común. Es frecuente que la VSG se eleve en la enfermedad de Hodgkin y varios estudios han demostrado que el grado de elevación tiene un significado pronóstico en los pacientes con enfermedad temprana.

ESTADIFICACION Y PRONOSTICO

Mientras que el estadio clínico se refiere a la extensión de la enfermedad según lo determinan las biopsias diagnósticas y los estudios radiológicos, el término de estadio patológico suele indicar que se realizó una laparotomía. En 1971 se desarrolló el sistema de estadificación de Ann Arbor para la enfermedad de Hodgkin [ver *tabla 2*], en un momento cuando el principal método de tratamiento era la radioterapia.¹¹ La enfermedad en estadio I se limita a un solo grupo de ganglios linfáticos, el estadio II refleja enfermedad en múltiples regiones ganglionares en un solo lado del diafragma y el estadio III se refiere a linfadenopatía diseminada en ambos lados del diafragma. Los pacientes con enfermedad diseminada a sitios extranodales se clasifican en estadio IV. La extensión de un sitio extranodal a partir de ganglios linfáticos contiguos, en una región anatómica que pueda abarcarse por un solo puerto de radioterapia, se considera como lesión E en lugar de estadio IV. Debido al mayor uso actual de la quimioterapia y al conocimiento de otras variables pronósticas se han propuesto varias modificaciones para este sistema de estadificación. En 1990 se propuso la modificación de Cotswold para los criterios de Ann Arbor [ver *tabla 2*].¹² Esta modificación incorporó el significado pronóstico de la masa tumoral, sobre todo en el mediastino, y los subtipos de estadificación del estadio IIIA.

Tabla 2 Estadificación de la enfermedad de Hodgkin

Estadio*	Clasificación de Ann Arbor	Modificación de Cotswold
I	Afección de una sola región ganglionar (I) o de un solo sitio u órgano extranodal (I _E)	Afección de una sola región ganglionar o linfoide
II	Afección de dos o más regiones ganglionares del mismo lado del diafragma (II), o con afección limitada de un órgano o tejido extralinfático contiguo (II _E)	Afección de dos o más regiones ganglionares del mismo lado del diafragma (el mediastino se considera una sola región, mientras que los ganglios hiliares se consideran bilaterales), el número de sitios anatómicos debe indicarse por medio de un subíndice (v. gr., II ₃)
III	Afección de regiones ganglionares de ambos lados del diafragma (III), que puede incluir el bazo (III _S), o afección limitada de un sitio u órgano extralinfático contiguo (III _E) o ambos (III _{ES})	Afección de regiones ganglionares en ambos lados del diafragma III ₁ (con o sin afección del bazo, hilios, tronco celiaco o ganglios de la porta) III ₂ (con afección de los ganglios paraórticos, ilíacos y mesentéricos)
IV	Afección múltiple o en focos diseminados de uno o más órganos o tejidos extralinfáticos, con o sin afección linfática.	Afección de uno o más sitios extranodales además de un sitio para el que se haya empleado la designación E.

* Todos los casos subclasifican para designar la ausencia (A) o presencia (B) de síntomas generales, como fiebre significativa (>38°C; 100.4°F), diaforesis nocturna y pérdida de peso inexplicable que exceda el 10% del peso corporal normal en los 6 meses previos.

El estadio clínico (EC) denota el estadio determinado por todos los exámenes diagnóstico y una sola biopsia diagnóstica. En la clasificación de Ann Arbor, el término estadio patológico (EP) se usa si se realiza una segunda biopsia de cualquier tipo, ya sea negativa o positiva. En la modificación de Cotswold, el estadio patológico es determinado por el resultado de la laparotomía : X indica enfermedad con una gran masa (ensanchamiento del mediastino en más de un tercio o la presencia de una masa ganglionar >10 cm) y E indica afección de un sitio extranodal que es contiguo o próximo al sitio ganglionar que se conoce afectado.

El análisis de un extenso grupo de datos internacionales reveló siete factores adversos, además del estadio, que pueden predecir la evolución en la enfermedad de Hodgkin avanzada⁴³ [ver tabla 3]. Cada factor contribuyó a una reducción en el número de pacientes vivos y libre de enfermedad de Hodgkin 5 años después del tratamiento. Los factores fueron edad mayor de 45 años, enfermedad en estadio IV, sexo masculino, anemia, hipoalbuminemia, linfocitopenia y neutrofilia. Estos factores se están considerando ya en los estudios clínicos nacionales de enfermedad de Hodgkin avanzada.

Tabla 3 Calificación pronóstica para la enfermedad de Hodgkin avanzada¹³

<i>Calificación pronóstica</i>	<i>Frecuencia (%)</i>	<i>No progresión*</i>	<i>Supervivencia*</i>
0	7	84	89
1	22	77	90
2	29	67	81
3	23	60	78
4	12	51	61
£5	7	42	56

Nota: Los factores de riesgo adversos son edad >45 años, enfermedad en estadio IV, sexo masculino, nivel de albúmina <4 g/dl, nivel de hemoglobina < 10.5 g/dl, leucocitos >15,000/ml y cuenta de linfocitos < 600/ml o 8% de leucocitos.

* Porcentaje a 5 años.

TRATAMIENTO

Una clasificación histopatológica que se acepta en forma general, la estadificación exacta, los mejores esquemas de radioterapia y la existencia de agentes quimioterapéuticos más eficaces, contribuyen al alto porcentaje de curación de la enfermedad de Hodgkin. El éxito dependerá de que la atención sea administrada por un equipo multidisciplinario con experiencia en histopatología, radiología diagnóstica, cirugía, radioterapia y oncología médica. Los nuevos esquemas de tratamiento intentan mantener tasas altas de curación con menos complicaciones a largo plazo.

Tratamiento primario

El tratamiento inicial de la enfermedad de Hodgkin depende de la extensión de la enfermedad, que está determinada por el estadio y los factores pronósticos. Históricamente, la radioterapia era el tratamiento preferido, reservándose la quimioterapia para la enfermedad avanzada o los fracasos de la radioterapia. Sin embargo, el conocimiento de los efectos tardíos de la radioterapia, incluyendo un mayor riesgo de tumores sólidos y enfermedad cardíaca, y el desarrollo de combinaciones de quimioterapia menos tóxicas han originado nuevos enfoques terapéuticos. Los tratamientos actuales tienen por objeto mantener tasas altas de curación y disminuir la toxicidad aguda y crónica.

Enfermedad limitada Durante varias décadas la radioterapia ha sido el tratamiento de elección para los pacientes con enfermedad favorable y limitada, que se define como una presentación sin una masa de gran tamaño, supradiafragmática y sin afección extranodal o solo con afección extranodal en un sitio, en un paciente asintomático.¹⁴ Debido a que la enfermedad de Hodgkin se disemina en forma ordenada a través de los grupos ganglionares adyacentes, se administra radioterapia con megavoltaje dirigida a los ganglios afectados y los no afectados de regiones contiguas. En pacientes estadificados por laparotomía, dosis diarias de radiación de 180 a 200 cGy, hasta un total de 3,500 a 4,400 cGy, produjeron tasas altas (> 80 por ciento) de supervivencia libre de recidivas. Para fines terapéuticos el organismo se divide en campos. El tratamiento de radiación linfóide subtotal se dirige a ciertas áreas localizadas, que incluyen el manto (ganglios cervicales, supraclaviculares, infraclaviculares, axilares, mediastinales e hiliares) y el campo abdominal (ganglios celiacos, porta hepatis, del hilio esplénico y paraórticos, así como el bazo si no se ha extirpado). Sin embargo, los efectos tardíos de la radioterapia extensa han originado nuevos enfoques terapéuticos en los que se emplea radiación, en combinación con quimioterapia, en forma más selectiva y a menor dosis.

Con objeto de disminuir los efectos tardíos, se emplean ahora esquemas de quimioterapia menos tóxica, como VBM (vinblastina, bleomicina y methotrexate), combinado con radioterapia dirigida a campos más limitados.¹⁵ Se han reportado altas tasas de curación usando esquemas breves (dos a cuatro ciclos) de quimioterapia estándar, como ABVD (doxorubicina [Adriamicina], bleomicina, vinblastina, dacarbazina) y radioterapia en campos limitados.¹⁶ A diferencia de los estudios de radioterapia, en estos estudios no se realizó estadificación patológica. Los estudios clínicos que se realizan en la actualidad determinarán la duración óptima de la quimioterapia y la dosis de radioterapia. Además, varios grupos están evaluando la quimioterapia sola en la enfermedad de Hodgkin limitada y favorable (sin datos pronósticos adversos).

La quimioterapia combinada, con o sin radioterapia, es el tratamiento de elección para la enfermedad de Hodgkin estadio IIB. Los pacientes con enfermedad de Hodgkin limitada que se caracteriza por una masa mediastinal voluminosa y afección de múltiples sitios extranodales suelen

tratarse con quimioterapia combinada y radioterapia. La enfermedad mediastinal voluminosa se define como una masa mayor de la tercera parte del diámetro intratorácico máximo en una tele de tórax de pie posteroanterior. La selección del esquema de quimioterapia dependerá de la toxicidad asociada y de la cantidad de radiación cardíaca requerida. La combinación de ABVD y radioterapia fue superior a la combinación de MOPP (metotrexate, vincristina [Oncovin], procarbicina y prednisona) y radioterapia en un estudio aleatorio extenso. Las modalidades terapéuticas combinadas causan un porcentaje de curación mayor al 70 o 75 por ciento en pacientes con enfermedad limitada y no favorable.

Enfermedad avanzada La quimioterapia combinada está indicada para los pacientes con enfermedad en estadio III o IV. La enfermedad en estadio IIIA es curable en muchas ocasiones con diversos esquemas de quimioterapia [ver tabla 4]. Estudios comparativos¹⁷⁻²³ han demostrado que el esquema ABVD es el más tolerado, tiene la mayor tasa de cumplimiento y la menor toxicidad a corto y largo plazo. Estos estudios demuestran que puede lograrse una supervivencia libre de recaídas del 65 al 70 por ciento en pacientes con las presentaciones menos favorables de enfermedad de Hodgkin. En la actualidad se investigan en estudios clínicos nuevas combinaciones farmacológicas, como la Stanford V.^{24,25}

Tabla 4 Esquemas de quimioterapia para la enfermedad de Hodgkin y toxicidad asociada					
Esquema	Agentes	Dosis	Días de administración	Ciclo	Efectos adversos
ABVD	Adriamicina	25 mg/m2 I.V	1 y 15	Repetir cada 28 días	Náusea, vómito
		10 U/m2 I.V	1 y 15		Alopecia
		Bleomicina 6 mg/m2 I.V	1 y 15		Enfermedad pulmonar relacionada con bleomicina
		Vinblastina 350 mg/m2 I.V.	1 y 15		Potencialización de la enfermedad cardiopulmonar causada por radiación
MOPP	Mostaza nitrogenada	6 mg/m2 I.V.	1 y 8	Repetir cada 28 días	Náusea, vómito
		1.4 mg/m2 I.V	1 y 8		Mielosupresión
	Oncovin	100mg/m2 v.o 40	1 - 14		Neuropatía
	Procarbazona	mg/m2 v.o.	1 - 14		Esterilidad
	Prednisoma				Mayor riesgo de leucemia aguda

De los factores pronósticos en la enfermedad de Hodgkin, la edad del paciente es muy significativa. La mala evolución en los pacientes mayores se atribuye tanto a una respuesta menos favorable al tratamiento en comparación con los más jóvenes como a un tratamiento inadecuado.^{26,27} La administración de dosis óptimas de quimioterapia puede beneficiar a esta población. Los estudios intergrupo en los Estados Unidos emplearán a los factores pronósticos dentro de los criterios de inclusión. Por ejemplo, los pacientes con un pronóstico menos favorable (tres o más factores adversos) serán distribuidos a ABVD o ABVD seguido de quimioterapia de dosis intensivas y trasplante autólogo de células hematopoyéticas tronco,¹³ y los que tengan un pronóstico más favorable (menos de dos factores adversos) recibirán ABVD o Stanford V solo o con radioterapia.

Tratamiento para las recaídas

Los pacientes que sufren recaídas después del tratamiento primario de radiación pueden tener una evolución posterior libre de recaídas cuando son tratados con alguno de los esquemas de quimioterapia descritos para la enfermedad no favorable (i.e., MOPP, ABVD o esquemas híbridos). Las recaídas después de la quimioterapia combinada o de los tratamientos con modalidades mixtas representan un reto importante. Si la duración de la remisión inicial es mayor de 12 meses, el retratamiento con quimioterapia, sea con la misma combinación o con una combinación que no tenga resistencia cruzada, permite una supervivencia libre de recidivas de alrededor del 50 por ciento a los 5 años.^{28,29} Los pacientes que no alcanzan la remisión completa con la quimioterapia inicial o que recaen antes de pasado un año de la quimioterapia inicial tienen un

pronóstico menos favorable.²⁸⁻³⁰ En los pacientes menores de 60 años muchos clínicos indican el tratamiento en dosis altas (quimioterapia o quimioterapia combinada con radioterapia), facilitada por trasplante autólogo de células tronco.³¹ Los siguientes factores predicen una evolución favorable con el trasplante autólogo de células hematopoyéticas tronco: ausencia de síntomas generales, ausencia de enfermedad extranodal al recaer y persistencia de sensibilidad al tratamiento convencional.³¹ Como en el caso del tratamiento convencional, los pacientes que progresan durante el tratamiento primario de inducción, que tienen enfermedad persistente o que progresan en 6 a 12 meses después del tratamiento tienen menos probabilidad de curarse con el trasplante. Con base en estos factores pronósticos, la supervivencia libre de enfermedad varía de 20 a más de 80 por ciento a 2 a 5 años después de la terapia con dosis altas combinada con trasplante de células tronco. Sin embargo, debido a la naturaleza indolente de la enfermedad de Hodgkin recurrente en algunos pacientes, la tasa absoluta de curación después del tratamiento con dosis intensivas no se conoce con claridad.

El seguimiento de los pacientes retratados con quimioterapia por enfermedad de Hodgkin recurrente ha revelado que ocurren muchas defunciones por efectos secundarios tardíos. Al final, la elección del tratamiento secundario, como en el caso del tratamiento primario, debe basarse en la eficacia y la toxicidad aguda y crónica de los esquemas.

EFFECTOS AGUDOS Y CRONICOS DEL TRATAMIENTO

Los efectos agudos de la radioterapia dependen del campo, de las fracciones y de la dosis total. El tratamiento subtotal es bien tolerado, con pocos efectos agudos. Debido a que es probable que la toxicidad tardía por radioterapia no se presente sino hasta 2 o más décadas después, hasta ahora se está conociendo el perfil tóxico completo. Se ha detectado un aumento de 7 veces en el riesgo de tumores sólidos específicos, del pulmón, estómago, tejidos blandos, piel y mama.^{32,33} El cáncer de mama se asocia con radioterapia torácica y axilar y se observa un riesgo relativo aumentado en las pacientes tratadas antes de los 30 años de edad.³² Las adolescentes tienen mayor riesgo. Se ha reportado también mayor mortalidad por afección cardíaca.^{32,33} Los factores técnicos tienen un papel importante en la toxicidad cardíaca. Las dosis de radiación de menos de 3,000 cGy no parecen implicar mayor riesgo de complicaciones cardíacas diferentes a la enfermedad arterial coronaria.^{34,35} Por desgracia, los largos periodos de latencia hacen difícil definir las complejas relaciones entre dosis total, fracciones factores técnicos. Sin embargo, datos recientes de la Universidad de Stanford sugieren que el exceso de mortalidad relacionada a la radioterapia en pacientes con enfermedad de Hodgkin ha disminuido en los últimos 16 años, quizá como resultado de modificaciones en la técnica aunado al tratamiento combinado.³⁶

Los efectos colaterales de la quimioterapia se relacionan con las dosis acumuladas de los fármacos individuales en un esquema de combinación [ver *tabla 4*]. Los efectos adversos agudos de la mayoría de los esquemas incluyen náusea y vómito. Por fortuna, los nuevos antieméticos son muy eficaces. Ocurre mielosupresión en todos los esquemas de quimioterapia eficaces, pero pueden usarse factores de crecimiento hematopoyético para disminuir la incidencia y duración de la neutropenia febril. La alopecia temporal sigue siendo un problema con algunos esquemas. La leucemia y la esterilidad se encuentran entre los efectos tardíos más temidos, ambos se relacionan con las dosis acumuladas de agentes alquilantes como la mostaza nitrogenada y la procarbazona en el esquema MOPP.³⁷⁻³⁹ Ocurre esterilidad en el 90 por ciento o más de los varones tratados con un esquema completo de MOPP. En las mujeres tratadas con este esquema, las mayores de 25 años tienen un riesgo de 80 por ciento de esterilidad y menopausia temprana, pero las de menor edad tienen más probabilidad de conservar sus periodos menstruales y tener hijos. La administración de 2 a 4 ciclos de MOPP, como en los esquemas alternantes e híbridos, se asocia con menor incidencia de esterilidad, aunque persiste cierto riesgo. No existe un mayor riesgo de defectos al nacimiento en los hijos de los pacientes tratados con radioterapia, quimioterapia o ambos.

La incidencia de mielodisplasia o de leucemia aguda después de 6 ciclos de MOPP alcanza una meseta de 1 a 3 por ciento a los 10 años. Aunque existen algunas controversias respecto al mayor riesgo de leucemia por las modalidades combinadas de tratamiento, un gran estudio de población demostró que no había mayor riesgo cuando se empleaba radioterapia y MOPP.³⁷ El riesgo de leucemia aguda disminuye, aunque no se elimina, por el uso de 2 a 4 ciclos de MOPP.

La ABVD se asocia con una incidencia de esterilidad en ambos sexos de 10 a 20 por ciento, que es mucho menor que la asociada con el esquema MOPP.^{40,41} En raras ocasiones se ha reportado leucemia aguda en los pacientes tratados con ABVD. Aunque los estudios no han publicado un aumento importante en los riesgos de enfermedad cardiopulmonar, las dos principales preocupaciones con este esquema son la posibilidad tardía de enfermedad cardíaca, que se relaciona con el uso de doxorubicina, y de enfermedad pulmonar, que se relaciona con la bleomicina. Los niños parecen tener mayor riesgo tanto de toxicidad por bleomicina como de toxicidad por doxorubicina.^{42,43} Aunque la combinación de ABVD y radioterapia se ha asociado en forma anecdótica con toxicidad pulmonar severa en adultos, esta no se ha reportado en estudios aleatorios grandes.¹⁸

La toxicidad aguda de los nuevos esquemas de tratamiento para la enfermedad de Hodgkin, como el Stanford V, son semejantes a la de otras combinaciones de quimioterapia: náusea y vómito, alopecia temporal y mielosupresión. Aún es demasiado pronto para describir sus efectos tardíos.

Linfoma no-Hodgkin

PATOLOGIA Y CLASIFICACION

Los linfomas no-Hodgkin han sido clasificados sobre todo desde el punto de vista morfológico. En 1994 un grupo internacional de estudio del linfoma propuso la clasificación europea-americana revisada para el linfoma.⁴⁴ Posteriormente un grupo internacional de patólogos, con apoyo de médicos clínicos, desarrolló una clasificación del linfoma para la Organización Mundial de la Salud. La nueva clasificación divide a los linfomas no Hodgkin de acuerdo con la célula de origen (usando anticuerpos que reconocen antígenos de células B y T), las manifestaciones clínicas y los datos morfológicos. Otros marcadores inmunohistoquímicos, datos citogenéticos y caracterización genotípica de los rearrreglos de receptores de las células B y T pueden ayudar en el diagnóstico. El significado clínico y la posibilidad de reproducción de la clasificación propuesta se ha corroborado en un estudio internacional.⁴⁵

Clasificación histopatológica

Diversos patólogos expertos desarrollaron en forma independiente esquemas de clasificación para los linfomas no Hodgkin. Para facilitar la traducción de un esquema de clasificación a otro, el Instituto Nacional del Cáncer patrocinó el desarrollo de una Fórmula de Trabajo [ver tabla 5], en la que los linfomas se clasifican por sus características morfológicas, sobre todo por la presencia o ausencia de un patrón folicular y por la descripción de las células malignas.⁴⁶ El grado bajo indica una supervivencia promedio mayor, y el grado alto una supervivencia más breve.

Tabla 5 Fórmula de trabajo internacional para los linfomas no-Hodgkin	
Grado	Clasificación
Grado bajo	A. Linfocítico de células pequeñas (SL) B. Folicular, con predominio de células hendidas pequeñas (FSC) C. Folicular mixto, con células hendidas pequeñas y grandes (FM)
Grado intermedio	D. Folicular, con predominio de células grandes (FL) E. Difuso de células pequeñas hendidas (DSC) F. Difuso mixto, con células pequeñas hendidas y grandes (DM) G. Difuso, inmunoblástico de células grandes (IBL)
Grado alto	H. Difuso, inmunoblástico de células grandes I. Linfoblástico (LL), de células apelotonadas o no J. De células pequeñas no hendidas (SNC): Burkitt o no Burkitt
Diversos	Histiocítico Micosis fungoides Plasmacitoma extramedular Compuesto Linfoma de Lennert (epiteliode) No clasificables

La Fórmula de Trabajo se usó en forma amplia en la práctica clínica en los Estados Unidos, mientras que la clasificación de Kiel modificada por Lennert fue más popular en Europa. La clasificación de la Organización Mundial de la Salud incluye varios linfomas que se han descrito en forma más exacta o que representan nuevas entidades. Entre estos linfomas se encuentran el linfoma de células en manto, el linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT), el linfoma de células B monocitoides, el linfoma anaplásico K-1 y el linfoma de células T periféricas [ver tabla 6].

Tabla 6 Clasificación de la Organización Mundial de la Salud de las neoplasias linfoides*

<i>Neoplasias de células B</i>	<i>Neoplasias de células T/NK</i>
Linfoma linfoblástico B de precursores ⁺	Linfoma/leucemia linfoblástico de T precursores ⁺
Linfoma folicular ⁺⁺	Linfoma de células T periféricas no clasificable
Linfoma de células en manto	Linfoma de células grandes anaplásico
<i>Linfoma linfocítico de células pequeñas</i>	Linfoma angioinmunoblástico de células T
Linfoma linfoplasmacítico	Linfomas de células T extranodales
Linfoma de células B en la zona marginal	Micosis fungoides
Extranodal tipo MALT ^{&}	Tipo nasal de células NK/T
Esplénico	Tipo enteropatía
Nodal	Tipo paniculitis subcutánea
Linfoma difuso de células B grandes	Tipo hepatoesplénico gd
Linfoma de Burkitt	Linfoma de células T de adulto ⁺

+ Limitado a linfomas, los subtipos en itálicas son los más comunes.

+ Puede ocurrir como presentación leucémica.

++ Se incluyen tres grados: predominio de células pequeñas hendidas, de células mixtas y de células grandes.

& MALT- Tejido linfóide asociado a mucosas

Los linfomas con arquitectura mixta, con elementos tanto foliculares como difusos, son frecuentes. Hasta el 20 o 30 por ciento de los pacientes tienen más de un subtipo histológico si se realizan varias biopsias para el diagnóstico. Es muy común el patrón discordante que se caracteriza por diferentes subtipos histológicos en tejidos diversos, en especial un patrón difuso de células grandes en los ganglios linfáticos y un patrón de células pequeñas hendidas en la médula ósea. El linfoma compuesto, que se caracteriza por más de un subtipo histológico en una sola biopsia, no es frecuente. Los linfomas foliculares no-Hodgkin tienen una gran propensión a sufrir, con el tiempo, transformación histológica a linfomas de mayor grado.

Inmunohistoquímica

En general los linfomas no-Hodgkin corresponden a subpoblaciones de células B y T que están activadas o en proliferación. La mayoría se originan de células B. Su origen monoclonal está indicado por la expresión de cadenas ligeras, que se restringe a cadenas kappa o lambda. Los linfomas de células B se clasifican a su vez en expansiones de células malignas del centro germinal, zona del manto o zona marginal de los ganglios linfáticos normales. Los anticuerpos monoclonales dirigidos contra determinantes antigénicos específicos son parte integral del diagnóstico diferencial. Además, la detección inmunohistoquímica de productos genéticos, como *bcl-2*, una proteína que inhibe la apoptosis, y *bcl-1*, una proteína que promueve la progresión a través del ciclo celular, se ha vuelto de rutina en el análisis patológico del linfoma.

Menos del 20 por ciento de los casos de linfoma maligno en los Estados Unidos se originan de células T. Los linfomas de células T pueden clasificarse en forma amplia con base en su expresión antigénica como de origen precursor (tímico) o maduro (periférico). Desde el punto de vista clínico estas clasificaciones se traducen en linfoma linfoblástico precursor o en el grupo heterogéneo de linfomas de células T periféricas. El patrón de expresión de los antígenos de superficie celular en los linfomas no-Hodgkin de células T no recuerda los fenotipos de las células T normales en forma tan constante como en el caso de los linfomas no-Hodgkin de células B.

La relación entre la expresión de marcadores de superficie y el pronóstico en los linfomas no-Hodgkin ha sido examinada en varios estudios. Estos marcadores de superficie incluyen marcadores de líneas celulares T o B, antígenos asociados con células normales activadas o en proliferación, expresión de *bcl-2*, antígenos de histocompatibilidad, moléculas de adhesión celular y linfocitos infiltrantes de tumores.

Análisis molecular

El rearreglo de genes somáticos es un aspecto integral de la diferenciación de las células T y B. Los genes de las regiones variable y constante de las cadenas ligeras y pesadas de las inmunoglobulinas no son continuos en el ADN de las células B de línea germinal, y se combinan por medio de rearreglos somáticos para producir una molécula de anticuerpo funcional. El gen del receptor de la célula T tiene una estructura semejante a la de la molécula de inmunoglobulina en relación a que los segmentos no continuos de este gen sufren rearreglos somáticos en etapas tempranas del desarrollo de las células T. El análisis de hibridización del ADN usando sondas adecuadas permite reconocer una banda de movimiento

electroforético que sirve como indicador de una población monoclonal de células de linfoma. En todos los subtipos clínicos de linfoma no-Hodgkin se han observado rearrreglos genéticos, y el análisis de hibridización de ADN puede servir para confirmar el diagnóstico de un linfoma que puede ser ambiguo desde el punto de vista histológico o fenotípico.

En la mayoría de los linfomas no-Hodgkin de células B se han detectado alteraciones cariotípicas. Las traslocaciones más prevalentes incluyen: t(8;14), t(14;18) y t(11;14). Cada traslocación afecta al locus genético de la cadena pesada de la inmunoglobulina en el cromosoma 14 (14q32). La identificación y clonación de los puntos de ruptura ha identificado a 8q24 como *myc*, un oncogén bien caracterizado que tiene asociación evidente con las neoplasias. Las regiones 18q21 y 11q13 han sido designadas como los sitios de los oncogenes putativos asociados a linfoma de células B *bcl-2* y *bcl-1*, respectivamente. La proximidad de estos oncogenes al gen de la inmunoglobulina causa desregulación y mayor expresión del producto del gen. Alrededor de la tercera parte de los linfomas difusos de células grandes demuestran traslocación de 3q27, que ha sido designada como *bcl-6*.⁴⁷ Las traslocaciones de 3q27 incluyen diversas parejas cromosómicas, incluyendo el cromosoma 14.

El oncogén *bcl-2*, que está presente en la mayoría de los linfomas foliculares, codifica una proteína de membrana que bloquea la apoptosis cuando se expresa en forma exagerada.⁴⁸ Se ha propuesto que la expresión o ausencia de la traslocación *bcl-2*, evaluada por el muy sensible método de reacción en cadena de la polimerasa (detección de una célula de linfoma en una población de un millón de células) indica si existe un estado de remisión en los pacientes con linfomas caracterizados por esta traslocación. Esto se basa en reportes de pacientes tratados con quimioterapia combinada sola o seguida de tratamiento mieloablativo y trasplante.^{49,50} Sin embargo, se han encontrado células que contienen t(14;18) en la sangre de pacientes con linfoma que han tenido remisión continua por muchos años y en las amígdalas y linfocitos de sangre periférica de personas normales.

En la mayoría de las neoplasias humanas se han detectado mutaciones en el gen supresor de tumores *p53*. Se ha reportado que existe relación entre las mutaciones en el gen *p53* y un pronóstico no favorable en los linfomas no Hodgkin agresivos.⁵¹

EVALUACION DIAGNOSTICA

Como en la enfermedad de Hodgkin, la prueba diagnóstica aislada más útil en el linfoma no-Hodgkin es una biopsia realizada y evaluada en forma correcta. La historia clínica debe dirigirse hacia la detección de síntomas relacionados tanto con afección extranodal como sistémicos. El examen físico debe incluir la evaluación cuidadosa de todas las regiones ganglionares (incluyendo el anillo de Waldeyer) y de hepatoesplenomegalia, y debe estar dirigida por la historia del paciente (por ejemplo, por la presencia de dolor en sitios específicos o de lesiones cutáneas).

La evaluación radiológica es crucial para el diagnóstico y estadificación adecuados. Además de una radiografía de tórax de escrutinio, es necesario realizar TC del tórax, abdomen y pelvis. La adenopatía mesentérica, que no ocurre con frecuencia en la enfermedad de Hodgkin, sí es común en los linfomas no-Hodgkin. La necesidad de estudios adicionales, como estudios gastrointestinales con medio de contraste o IRM del cerebro o de la columna, depende de las manifestaciones clínicas y del subtipo histológico.

Los estudios de laboratorio incluyen una biometría hemática completa y la determinación de químicas séricas. El parámetro más significativo es la lactato deshidrogenasa sérica, que es un factor predictor importante de la evolución. La punción lumbar está indicada en pacientes seleccionados que se considera tienen un alto riesgo de afección del sistema nervioso central. También se realiza biopsia de médula ósea.

ESTADIFICACION Y PRONOSTICO

El sistema de estadificación de Ann Arbor para enfermedad de Hodgkin se aplica mucho a los linfomas no-Hodgkin, aunque existen ciertas deficiencias importantes por la gran heterogeneidad de los linfomas no Hodgkin, la presencia de afección extranodal en la mayoría de los pacientes y la mala correlación entre el estadio por Ann Arbor y el pronóstico.

Esta falta de exactitud en el sistema de estadificación de Ann Arbor ha originado un gran esfuerzo internacional por lograr un consenso en relación con los factores pronósticos en los linfomas difusos de células grandes.⁵² Los grupos de riesgo se determinan de acuerdo con la presencia o ausencia de los siguientes factores adversos de riesgo: edad mayor de 60 años, enfermedad avanzada (estadio Ann Arbor III o IV), pobre condición funcional, niveles anormales de lactato deshidrogenasa, y 2 o más sitios de afección extranodal [ver tabla 7]. El estadio, el estado funcional y la concentración de lactato deshidrogenasa determinan el pronóstico en los pacientes menores de 60 años, y estos factores han sido ya incorporados a los nuevos programas de tratamiento para todos los pacientes con mal pronóstico. Es importante recordar que estos factores clínicos indican factores pronósticos biológicos, algunos de los cuales ya se mencionaron antes. Varios estudios han indicado que algunos de estos factores biológicos, especialmente el linaje de células T y la mayor expresión de *bcl-2*, son de importancia pronóstica además del uso del índice internacional.⁵³⁻⁵⁵

Tabla 7 Proyecto internacional de factores pronósticos del linfoma no-Hodgkin: índice pronóstico⁵²			
<i>Factores de riesgo (N)</i>	<i>Categoría de riesgo</i>	<i>Remisión completa (%)</i>	<i>Supervivencia a 5 años (%)</i>
0,1	Bajo	87	73
2	Bajo-intermedio	67	51
3	Alto-intermedio	55	43
4	Alto	44	26

Nota: Factores adversos de riesgo: edad mayor de 60 años, estadio de Ann Arbor III-IV, dos o más sitios de enfermedad extranodal, estado funcional del paciente >-2, lactato deshidrogenasa (DHL) > aumentada.

Los factores pronósticos para otros subtipos histológicos de linfoma no han sido estudiados en forma tan extensa, pero el índice internacional se aplica a la mayoría de los subtipos de linfoma no Hodgkin [ver tabla 8].

Tabla 8 Datos de supervivencia en linfoma no Hodgkin de acuerdo con el subtipo y con un índice internacional⁴⁵					
Subtipo	Frecuencia (%)	Supervivencia libre de fracaso a 5 años		Efectos adversos	
		Índice 0,1	Índice 4,5	Índice 0,1	Índice 4,5
Folicular					
Linfocítico pequeño	22	55	6	84	17
Células de manto	7	35	13	76	38
Zona marginal	6	27	0	57	0
MALT	8	83	0	89	40
Monocitoide	2	30	0	76	50
Difuso de células grandes	31	63	19	73	22
Grado alto semejante a Burkitt	2	71	0	71	0
Linfoblástico	2	29	40	29	40
De células T periféricas, todos los tipos	7	27	10	36	15
Anaplástico	2	49	83	81	83

SUBTIPOS DE LINFOMA NO HODGKIN

Linfoma folicular

Grados I y II (células hendidas pequeñas y mixto de células hendidas pequeñas y células grandes) El linfoma folicular fue el segundo subtipo histológico más prevalente en el estudio de clasificación internacional [ver figura 1].⁴⁵ Por lo general el linfoma folicular de grado bajo se manifiesta como una adenopatía difusa asintomática en un individuo de edad media. En la mayoría de los pacientes se presenta afección de la médula ósea. Es frecuente que las adenopatías tengan una evolución oscilante, y en el 20 a 30 por ciento de los pacientes se ha observado regresión espontánea de la enfermedad objetiva.⁵⁶ Existe un riesgo real de transformación a un grado histológico más agresivo, que aumenta en forma constante después del diagnóstico y alcanza un 40 a 50 por ciento entre los 8 y 10 años de evolución.

El tratamiento habitual incluye la administración de agentes alquilantes como la ciclofosfamida y la prednisona, que suelen lograr un porcentaje global de respuesta mayor del 80 por ciento. Aunque el 50 a 75 por ciento de los pacientes logran la llamada remisión completa, los linfomas foliculares de bajo grado se caracterizan por un patrón continuo de recaídas con un tiempo promedio entre el tratamiento y la recaída de 1.5 a 3 años. En la actualidad estos linfomas no se consideran curables con tratamiento convencional. El análisis molecular de la traslocación *bcl-2* sugiere que muy pocos, si es que alguno, de estos pacientes logran la remisión completa con el tratamiento estándar.⁵⁷ Debido a que los linfomas foliculares de bajo grado no Hodgkin tienen un comportamiento indolente, aparecen hacia la mitad de la vida o en edad avanzada y no son curables, en algunos pacientes seleccionados se ha propuesto observar y diferir el tratamiento.⁵⁶ En la actualidad se investigan métodos para modificar la historia natural de los linfomas foliculares de bajo grado no Hodgkin, y éstos incluyen el uso de interferón con quimioterapia combinada, una estrategia que ha producido resultados preliminares promisorios. En varios centros se estudia el uso de la quimioterapia en dosis altas combinada con radioterapia y trasplante autólogo de células hematopoyéticas tronco como parte del tratamiento inicial o como tratamiento para las recidivas. Aunque se logran remisiones más prolongadas con este método, no se ha definido en estos estudios no controlados que la supervivencia sea mayor. En esquemas de fármacos múltiples se está evaluando el análogo de nucleósidos fludarabina, que es muy activo en el linfoma de bajo grado.^{58,59}

Los anticuerpos monoclonales contra el antígeno de células B CD20 han demostrado tener actividad antitumoral y el anticuerpo quimérico (murino-humano) rituximab ha sido autorizado para usarse en linfomas de bajo grado con base en estudios de fase I y II que sugieren una tasa de respuesta de alrededor del 50 por ciento pero que no implican cambio en la supervivencia.⁶⁰ El objetivo de múltiples estudios clínicos en progreso consiste en incorporar este anticuerpo a las estrategias primarias de manejo, combinándolo con terapias citotóxicas. La conjugación de un anticuerpo anti-CD20 a los radioisótopos yodo-131 e itrio-90 representa una estrategia promisoriosa porque los linfomas foliculares son especialmente sensibles a la radiación.^{61,62} Por último, el idiotipo (determinante molecular de la región variable de la inmunoglobulina de superficie) de la célula B del linfoma puede funcionar como marcador específico del tumor. Se han inducido respuestas inmunes contra el idiotipo por medio de vacunas dirigidas.⁶³ Estas vacunas contra linfomas se preparan aislando la proteína idiotipo de los tejidos del linfoma, conjugándola in vitro con una proteína transportadora y mezclándola con un adyuvante inmunológico. Nuevas estrategias incluyen la exposición del idiotipo a células dendríticas ex vivo para una presentación más eficaz al sistema inmune del huésped.⁶⁴

Grado III (linfoma de células grandes) Como otros linfomas foliculares, el subtipo de células grandes suele caracterizarse al inicio por adenopatía difusa y asintomática. La afección de la médula ósea es menos prevalente. El tratamiento con quimioterapia combinada que contenga doxorubicina puede causar una remisión inicial prolongada. La supervivencia promedio es de 6 a 8 años. Desde el punto de vista histológico se caracteriza por su presentación discordante con linfoma folicular de grado bajo y coexistencia con linfoma difuso de células grandes.⁶⁵

Linfoma linfocítico de células pequeñas

El linfoma linfocítico de células pequeñas es un padecimiento indolente muy relacionado con la leucemia linfocítica crónica. Suele presentarse en pacientes de edad avanzada con adenopatía difusa y afección esplénica y de la médula ósea. En una proporción importante de los pacientes ocurre progresión a la fase leucémica. El linfoma linfocítico de células pequeñas se trata en forma muy semejante a los linfomas foliculares de grado bajo y con resultados parecidos. Los análogos de nucleósidos representan una alternativa terapéutica nueva e importante para estos linfomas, en algunos estudios las tasas de respuesta han sido superiores a las alcanzadas con agentes alquilantes. Es importante distinguir el linfoma linfocítico de células pequeñas del linfoma de células en manto porque su historia natural es muy distinta [ver tabla 8].

Linfoma de células en manto

El linfoma de células en manto, antes conocido como linfoma linfocítico intermedio, se compone principalmente de células linfoides pequeñas con bordes nucleares irregulares, es más común en varones de edad avanzada y se presenta con adenopatía y hepatoesplenomegalia. Un subtipo diferente de pacientes tiene afección de la médula ósea y de sangre periférica. Se ha asociado un pronóstico menos favorable con la afección hepática, edad avanzada, patrón histológico difuso y expresión aumentada de *p53*. Una variante blástica que se caracteriza por rasgos morfológicos distintivos, alta frecuencia de mitosis, hiperploidía y mutaciones de *p53* es especialmente agresiva. La traslocación t(11;14) se observa en más del 50 por ciento de los casos sometidos a análisis citogenético. Sin embargo, un anticuerpo monoclonal dirigido contra la ciclina D1 (*bcl-1*) tiñe los tejidos embebidos en parafina y este anticuerpo se emplea en la actualidad en los análisis estándar de patología para confirmar el diagnóstico de linfoma de células en manto. Por lo tanto, el diagnóstico se basa en criterios morfológicos con confirmación por tinción de *bcl-1*.

La inmunohistoquímica para p53 y la tasa de proliferación pueden proporcionar información pronóstica adicional. El linfoma de células en manto típicamente es más refractario al tratamiento que los linfomas de grado bajo, la supervivencia promedio en pacientes con linfoma de células en manto es de 3 a 5 años.⁶⁶ Los agentes alquilantes y la prednisona han sido la base del tratamiento. Este es difícil porque el linfoma de células en manto parece ser incurable incluso con quimioterapia agresiva. Los datos respecto a remisiones prolongadas o curación con tratamiento en dosis altas y trasplante autólogo de células hematopoyéticas tronco son conflictivos. En un reporte con seguimiento prolongado, se observó un patrón continuo de recaída en los pacientes que fueron sometidos a trasplante durante la primera remisión o remisiones subsecuentes.⁶⁷

Linfoma de la zona marginal

Linfoma del tejido linfoide asociado a mucosas Los linfomas MALT pueden originarse en el estómago, pulmones, piel, glándulas parótidas, tiroides, mamas y otros sitios extranodales, en donde se caracterizan por alinearse con células epiteliales.⁶⁸ Antes del uso de técnicas para determinar la clonalidad y definir sus datos histológicos, los linfomas MALT se clasificaban como pseudolinfomas. Desde el punto de vista clínico, estos linfomas tienden a ser indolentes y permanecen localizados por periodos prolongados. Los linfomas MALT tienen propensión para afectar múltiples sitios extranodales, mientras que otros linfomas de grado bajo característicamente afectan los ganglios linfáticos periféricos. Recientemente se ha establecido una asociación casi constante entre los linfomas gástricos MALT y la infección por *Helicobacter pylori*. Se ha reportado resolución de las características clínicas e histológicas del linfoma en una alta proporción de pacientes con enfermedad de I_E [ver tabla 2] tratada con antibióticos eficaces contra *H. pylori*.⁶⁹ Hasta la fecha estas respuestas han sido duraderas. Sin embargo, un linfoma MALT indolente puede coexistir con un MALT de alto grado, de modo que se recomienda que un oncólogo sea quien trate esta enfermedad. Además, se ha notado aumento en la incidencia de tumores sólidos secundarios en pacientes con linfoma MALT.

Linfoma monocitoide de células B En la nueva clasificación de los linfomas se considera que el linfoma monocitoide de células B es la contraparte nodal del linfoma MALT. Los linfomas monocitoides de células B ocurren en pacientes femeninas de edad avanzada y suelen presentarse con crecimiento no masivo y asintomático de los ganglios linfáticos periféricos y afección de los ganglios paraparótidos o intraparótidos.⁷⁰ Existe una fuerte asociación con el síndrome de Sjögren y otros padecimientos del tejido conjuntivo. Aunque la afección esplénica y de la médula ósea son frecuentes en otros linfomas de bajo grado, esta no es común en los linfomas monocitoides de células B. Puede ocurrir transformación a un linfoma de grado medio o alto. Debido a la falta de certeza en relación con el diagnóstico y al curso muy indolente de la enfermedad, muchos pacientes reportados en la literatura no recibieron nunca tratamiento antineoplásico. Se recomienda un manejo semejante al de otros linfomas de grado bajo.

Linfoma difuso de células grandes

El linfoma difuso de células grandes fue el subtipo más prevalente de linfoma no-Hodgkin en el estudio internacional descrito antes. La enfermedad afecta una gran variedad de pacientes, variando de niños a ancianos. Las formas de presentación se distribuyen en forma equitativa entre enfermedad limitada (estadios I a II) y enfermedad avanzada, de acuerdo con el sistema de estadificación de Ann Arbor. Alrededor de la tercera parte de los casos presentan afección extranodal, sobre todo la cabeza y el cuello, el estómago, la piel, el hueso, los testículos y el sistema nervioso. Como se mencionó antes, el pronóstico se relaciona con el estadio de la enfermedad y con otros factores [ver tabla 5].

El tratamiento inicial en todos los estadios es la quimioterapia. Los pacientes en estadio I y II tienen una supervivencia libre de recidivas alta (más del 85 por ciento para el estadio I y 70 a 80 por ciento para el estadio II).^{71,72} La consolidación de la respuesta inducida por la quimioterapia por medio de radioterapia logró mejores resultados en un estudio clínico aleatorio y extenso de pacientes con enfermedad limitada.⁷¹ En los pacientes con enfermedad avanzada los porcentajes de supervivencia libre de recidivas varían de menos del 20 por ciento a más del 50 por ciento con la quimioterapia combinada. Además de la quimioterapia, está indicada la profilaxis contra la afección del sistema nervioso central para algunos casos de linfoma difuso de células grandes, como cuando existe afección de la médula ósea (sobre todo con células circulantes), enfermedad epidural, linfoma testicular bilateral e invasión de senos paranasales.

La búsqueda de la quimioterapia combinada óptima para los linfomas difusos de células grandes ha ocupado un papel central en la investigación clínica durante más de dos décadas. Un estudio multi-institucional dirigido por el *Southwestern Oncology Group* probó cuatro esquemas principales. A pesar de los indicios preliminares de superioridad de los nuevos esquemas en estudios pilotos de una sola institución, ninguno de estos esquemas demostró ser mejor que el CHOP (ciclofosfamida, doxorribidina [hidroxidaunomicina], vincristina [Oncovin], prednisona) cuando se evaluó en el estudio multi-institucional; además, los nuevos esquemas se asociaron con mayor toxicidad.⁶⁷ Aunque este estudio define al CHOP como el tratamiento de elección para el linfoma difuso de células grandes, es claro que se requieren tratamientos más eficaces para los pacientes con mal pronóstico.

La disponibilidad de factores de crecimiento hematopoyético y, en menor grado, la introducción de antieméticos muy eficaces, hace posible administrar fármacos en dosis mayores, una modificación que se ha asociado con mejoría de la evolución en varios estudios retrospectivos. La

reducción de los efectos mielotóxicos graves de la quimioterapia por medio de rescate con células tronco y factores de crecimiento permite aumentar la intensidad de los esquemas terapéuticos. Debido a que el tratamiento en dosis altas y el autotrasplante es superior a la quimioterapia de salvamento en las recaídas del linfoma de células grande difuso sensible a quimioterapia, existe gran interés en extender este tipo de manejo a pacientes sin tratamiento previo y con alto riesgo de fracaso terapéutico.⁷³ Los análisis retrospectivos de pacientes con riesgo alto que fueron sometidos a trasplante durante la primera remisión completa mostraron un beneficio significativo del trasplante en dos estudios clínicos.^{74,75} Por el contrario, un estudio aleatorio y prospectivo de este subgrupo no encontró beneficio.⁷⁶ Debido a estos datos contradictorios, aún está en duda el papel de la intensificación de la dosis en el paciente en su primera remisión. Un enfoque novedoso de intensificación de dosis, el uso de agentes quimioterápicos secuenciales en su dosis máxima tolerada, mostró resultados promisorios en un pequeño estudio aleatorio realizado en Italia.⁷⁷

El linfoma de células grandes puede manifestarse en cualquiera de varios sitios extranodales, en especial el tubo digestivo y la cabeza y cuello. Se han observado manifestaciones únicas en sitios seleccionados, como el sistema nervioso central, los senos paranasales y los testículos.

El linfoma tímico de células B merece atención especial como una entidad clinicopatológica distinta compuesta de células grandes y con frecuencia asociada a esclerosis. En el momento del diagnóstico el timo siempre está afectado. Los pacientes, que casi siempre son mujeres, tienen una masa mediastinal grande, localmente invasiva y que puede causar compromiso de las vías respiratorias o síndrome de vena cava superior. Puede existir enfermedad extranodal en el momento del diagnóstico o si existe recaída. El tratamiento agresivo con quimio y radioterapia permite tasas de curación que son semejantes a las obtenidas en pacientes con linfoma difuso de células grandes.⁴⁵

Dos de los subtipos histológicos en la Fórmula de Trabajo, el linfoma de células pequeñas hendidas y el linfoma difuso mixto, de células pequeñas hendidas y grandes, no se reconocen en forma independiente en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud. Con los mejores métodos diagnósticos y el reconocimiento morfológico la mayoría de los linfomas colocados en la actualidad en estas categorías podrían reclasificarse.

Linfoma de Burkitt y no Burkitt

Las características patológicas monomórficas distinguen al linfoma de Burkitt, una enfermedad que ocurre en población joven y que tiene alta incidencia de afección al intestino y médula ósea. En comparación con casos estudiados en África, en donde la enfermedad es endémica, los pacientes de los Estados Unidos tienen una menor incidencia de afección aislada de la mandíbula y de asociación con el virus de Epstein-Barr. El pronóstico se relaciona con la masa tumoral. Los tratamientos agresivos y en dosis altas son curativos en la mayoría de los pacientes pediátricos, incluyendo los que tienen afección al SNC. Son componentes importantes del tratamiento la ciclofosfamida en dosis altas, el metotrexate, la citarabina y la profilaxis intensiva al SNC. Los adultos que presentan una masa tumoral importante y aumento en la concentración de deshidrogenasa láctica tienen mal pronóstico. Se ha reportado que el tratamiento pediátrico ha sido útil en adultos.^{78,79} La enfermedad caracterizada por una gran masa tumoral puede asociarse con un síndrome hipermetabólico que empeora con el tratamiento, cuando el tumor sufre lisis súbita. Esto puede causar hipercalemia que pone en peligro la vida, hiperfosfatemia, hipocalcemia y tetania. Además de la hidratación vigorosa y la diuresis, puede requerirse hemodiálisis para controlar la hipercalemia.

En algunas instituciones se trata al linfoma parecido al Burkitt de la misma manera que al linfoma de Burkitt, mientras que en otras se administra el tratamiento del linfoma difuso de células grandes.

Linfoma linfoblástico

Un linfoma linfoblástico idéntico desde el punto de vista citológico a la leucemia linfoblástica aguda ocurre con más frecuencia en varones adolescentes o adultos jóvenes. Los datos de presentación incluyen una masa mediastinal y adenopatía periférica; puede existir afección de la médula ósea y del SNC en el momento del diagnóstico o durante la evolución de la enfermedad. Los estudios en adultos y niños indican que el tratamiento apropiado para la leucemia aguda, que consiste en quimioterapia combinada y profilaxis para el SNC, da los mejores resultados.⁸⁰ Los pacientes con mal pronóstico incluyen los que tienen enfermedad en estadio IV (en especial con afección a la médula ósea o del SNC), los mayores de 40 años y los que tienen concentraciones aumentadas de deshidrogenasa láctica.

Linfoma de células T periféricas

Se han logrado grandes adelantos en la última década sobre el conocimiento de los linfomas de células T periféricas, muchos de los cuales se consideraban no clasificables o no se reconocían como neoplasias al usar la Fórmula de Trabajo. Los linfomas de células T periféricas son muy diversos en sus características morfológicas y clínicas, que incluyen una gran variedad de fenómenos paraneoplásicos. Gran parte de la dificultad para caracterizar a los linfomas de células T se basa en su diversidad y su relativa poca frecuencia. En el proyecto de Clasificación Internacional, estos linfomas de células T periféricas, junto con los linfomas de células en manto, tuvieron el pronóstico menos favorable entre todos los

linfomas no Hodgkin.⁴⁵

En la clasificación actual se describen diversas entidades individuales, con características clínicas y patológicas distintivas [ver tabla 8]. Los linfomas cutáneos de células T, que incluyen a las micosis fungoides y al síndrome de Sézary (una forma de micosis fungoide) se analizan en otro capítulo.

Los linfomas nasales T/NK típicamente afectan las vías respiratorias superiores. Desde el punto de vista histórico, las presentaciones aerodigestivas superiores se denominaron enfermedad destructiva de la línea media idiopática o reticulosis polimórfica. Existe un padecimiento clínico muy agresivo que puede afectar otros sitios anatómicos.

La linfadenopatía angioinmunoblástica (LAIB) es una entidad clínica definida que se caracteriza por erupción cutánea, síntomas generales, linfadenopatía generalizada, hepatoesplenomegalia y anemia hemolítica autoinmune. Suele afectar individuos de edad avanzada y puede desarrollarse pronto después de la exposición a un agente viral o un fármaco. El pronóstico es malo y la supervivencia promedio es menor de 2 años. Aunque algunos patólogos han intentado distinguir el cuadro histológico denominado premaligno en este padecimiento de un linfoma franco de células T, la distinción es difícil porque la histología es muy semejante y la mayoría de los pacientes con LAIB tienen poblaciones clonales de células T. Los pacientes más jóvenes con lesiones muy proliferativas son candidatos para quimioterapia combinada agresiva, mientras que los pacientes de mayor edad con enfermedad relativamente hipocelular pueden tratarse con esteroides solos o en combinación con ciclofosfamida.

La leucemia/linfoma de células T del adulto, es una enfermedad agresiva caracterizada por adenopatía generalizada, hipercalcemia, hipergamaglobulinemia policlonal, lesiones óseas líticas y células muy anormales en la médula ósea y la sangre periférica.

Linfoma anaplásico de células grandes (células T y nulas)

Los linfomas anaplásicos de células grandes constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias caracterizadas por la proliferación de células muy atípicas que expresan el antígeno CD30. El término de linfoma anaplásico Ki-1 deriva del anticuerpo monoclonal Ki-1 que reacciona con el CD30. La inmunotipificación confirma el diagnóstico y permite diferenciar a estos trastornos de las neoplasias epiteliales. Se ha identificado una traslocación cromosómica recurrente, t(2;5)(p23;q35), que causa una proteína de fusión NPM-ALK, en los linfomas anaplásicos Ki-1. La expresión de la proteína ALK resultante, que está característicamente limitada al tejido del sistema nervioso central, en las muestras de linfoma, define un subtipo favorable de linfoma anaplásico.⁸¹ Estos pacientes con frecuencia son niños o adultos jóvenes que tienen alta probabilidad de curación con la quimioterapia combinada estándar. El cuadro clínico de los linfomas anaplásicos de células grandes puede ser indistinguible de los linfomas difusos agresivos típicos. Se observa enfermedad extranodal que afecta al tubo digestivo, pulmones, tejidos blandos, hueso y bazo. Es probable que la expresión de la proteína ALK se vuelva una parte indispensable del proceso diagnóstico.

Linfoma anaplásico primario de la piel

Este tipo de linfoma tiene un pronóstico favorable, aunque se caracteriza por recaídas crónicas limitadas a la piel. La papulomatosis linfomatoide, un proceso linfomatoso que se resuelve solo, y los linfomas anaplásicos de células grandes limitados a la piel son clínicamente semejantes y se traslapan desde el punto de vista morfológico. Debido a su naturaleza indolente y de recurrencias crónicas, estos linfomas pueden manejarse con tratamiento local.⁸²

LINFOMAS NO-HODGKIN EN EL SIDA

Los linfomas no-Hodgkin ocurren con mayor frecuencia en la población con riesgo de SIDA. Existen varias características clínicas y patológicas que distinguen a los linfomas no-Hodgkin en los pacientes con SIDA. El linfoma relacionado al SIDA suele ser avanzado, y 65 a 98 por ciento de los pacientes tienen enfermedad extranodal, que con frecuencia afecta el aparato digestivo, el hígado y el SNC. Desde el punto de vista de patología, estos linfomas son difusos de linaje B, Burkitt o semejantes a Burkitt. A pesar del uso de factores de crecimiento hematopoyético y medicamentos antirretrovirales, la administración de la quimioterapia combinada se complica por las citopenias e infecciones oportunistas relacionadas al SIDA. El pronóstico es malo, con una supervivencia promedio de menor de 1 año, y la menor longevidad se relaciona con frecuencia con la severidad de la inmunodeficiencia subyacente.

Bibliografía

1. Kitz W, Aldrich CL, Fildes N, et al: Localization of predisposition to Hodgkin disease in the HLA class II region. *Am J Hum Genet* 54:497, 1994
2. Mueller N, Evans A, Harris NL, et al: Hodgkin's disease and Epstein-Barr virus: altered antibody pattern before diagnosis. *N Engl J Med* 320:689, 1989
3. Weiss LM, Chen YY, Liu XF, et al: Epstein-Barr virus and Hodgkin's disease: a correlative in situ hybridization and polymerase chain reaction study. *Am J Pathol* 139:1259, 1991
4. Küppers R, Rajewsky K: The origin of Hodgkin and Reed/Sternberg cells in Hodgkin's disease. *Annu Rev Immunol* 16:471, 1998
5. Kanzler H, Kuppers R, Hansmann ML, et al: Hodgkin and Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease represent the outgrowth of a dominant tumor clone derived from (crippled) germinal center B cells. *J Exp Med* 184:1495, 1996
6. Stein H, Hummel M, Marafioti T, et al: Molecular biology of Hodgkin's disease. *Cancer Surv* 30:107, 1997
7. Marafioti T, Hummel M, Anagnostopoulos I, et al: Origin of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's disease from a clonal expansion of highly mutated germinal-center B cells. *N Engl J Med* 337:453, 1997
8. Sextro M, Diehl V, Franklin J, et al: Lymphocyte predominant Hodgkin's disease-a workshop report. European Task Force on Lymphoma. *Ann Oncol* 7 (suppl 4):61, 1996
9. Leisenhaut MH, Hoppe RT, Efron B, et al: Prognostic indicators of laparotomy findings in clinical stage I-II supradiaphragmatic Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 7:81, 1989
10. Carde P, Hagenbeek A, Hayat M, et al: Clinical staging versus laparotomy and combined modality with MOPP versus ABVD in early-stage Hodgkin's disease: the H6 twin randomized trials from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group. *J Clin Oncol* 11:2258, 1993
11. Carbone P, Kaplan H, Musshoff K: Report of the committee on the Hodgkin's disease staging. *Cancer Res* 31:1860, 1971
12. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al: Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 7:1630, 1989
13. Hasenclever D, Diehl V: A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 339:1506, 1998
14. Mauch PM: Controversies in the management of early stage Hodgkin's disease. *Blood* 83:318, 1994
15. Horning SJ, Hoppe RT, Mason J, et al: Stanford-Kaiser Permanente G1 study for clinical stage I to IIA Hodgkin's disease: subtotal lymphoid irradiation versus vinblastine, methotrexate, and bleomycin chemotherapy and regional irradiation. *J Clin Oncol* 15:1736, 1997
16. Connors JM, Reece DE, Diehl V, et al: Evaluation and treatment of early stage Hodgkin's lymphoma. *Hematology* 1:274, 1998

17. Bonfante V, Santoro A, Viviani S, et al: ABVD in the treatment of Hodgkin's disease. *Semin Oncol* 19(suppl 5):38, 1992
18. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, et al: Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med* 327:1478, 1992
19. Connors JM, Klimo P, Adams G, et al: Treatment of advanced Hodgkin's disease with chemotherapy-comparison of MOPP/ABV hybrid regimen with alternating courses of MOPP and ABVD: a report from the National Cancer Institute of Canada clinical trials group. *J Clin Oncol* 15:1638, 1997
20. Viviani S, Bonadonna G, Santoro A, et al: Alternating versus hybrid MOPP and ABVD combinations in advanced Hodgkin's disease: ten-year results. *J Clin Oncol* 14:1421, 1996
21. Duggan D, Petroni G, Johnson J, et al: MOPP/ABV vs ABVD for advanced Hodgkin's disease: a preliminary report of CALGB 8952 (with SWOG, ECOG, NCIC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 16:12a, 1997
22. Diehl V, Franklin J, Hasenclever D, et al: BEACOPP, a new dose-escalated and accelerated regimen, is at least as effective as COPP/ABVD in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: interim report from a trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 16:3810, 1998
23. Tesch H, Diehl V, Lathan B, et al: Moderate dose escalation for advanced stage Hodgkin's disease using the bleomycin, etoposide, Adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, and prednisone scheme and adjuvant radiotherapy: a study of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Blood* 92:4560, 1998
24. Bartlett NL, Rosenberg SA, Hoppe RT, et al: Brief chemotherapy, Stanford V, and adjuvant radiotherapy for bulky or advanced-stage Hodgkin's disease: a preliminary report. *J Clin Oncol* 13:1080, 1995
25. Horning SJ, Rosenberg SA, Hoppe RT, et al: Brief chemotherapy (Stanford V) and adjuvant radiotherapy for bulky or advanced Hodgkin's disease: an update. *Ann Oncol* 7 (suppl 4):105, 1996
26. Kennedy BJ, Loeb VJ, Peterson V, et al: Survival in Hodgkin's disease by stage and age. *Med Pediatr Oncol* 20:100, 1992
27. Enblad G, Glimelius B, Sundstrom C: Treatment outcome in Hodgkin's disease in patients above the age of 60: a population-based study. *Ann Oncol* 2:297, 1991
28. Lohri A, Barnett M, Fairey RN, et al: Outcome of treatment of first relapse of Hodgkin's disease after primary chemotherapy: identification of risk factors from the British Columbia experience 1970 to 1988. *Blood* 77:2292, 1991
29. Viviani S, Santoro A, Negretti E, et al: Salvage chemotherapy in Hodgkin's disease: results in patients relapsing more than twelve months after first complete remission. *Ann Oncol* 1:123, 1990
30. Yuen AR, Rosenberg SA, Hoppe RT, et al: Comparison between conventional salvage therapy and high-dose therapy with autografting for recurrent or refractory Hodgkin's disease. *Blood* 89:814, 1997
31. Horning SJ, Chao NJ, Negrin RS, et al: High-dose therapy and autologous hematopoietic progenitor cell transplantation for recurrent or refractory Hodgkin's disease: analysis of the Stanford University results and prognostic indices. *Blood* 89:801, 1997
32. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT: Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 85:25, 1993

33. Tucker MA, Coleman CN, Cox RS, et al: Risk of second cancers after treatment for Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 318:76, 1988
34. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT: Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. *JAMA* 270:1949, 1993
35. Boivin JF, Hutchison GB, Lubin JH, et al: Coronary artery disease mortality in patients treated for Hodgkin's disease. *Cancer* 69:1241, 1992
36. Hancock SL, Hoppe RT: Long-term complications of treatment and causes of mortality after Hodgkin's disease. *Semin Radiat Oncol* 6:225, 1996
37. Kaldor JM, Day NE, Clarke EA, et al: Leukemia following Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 322:7, 1990
38. Horning SJ, Hoppe RT, Kaplan HS, et al: Female reproductive potential after treatment for Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 304:1377, 1981
39. Chapman RM, Sutcliffe SB, Malpas JS: Male gonadal dysfunction in Hodgkin's disease: a prospective study. *JAMA* 245:1323, 1981
40. Anselmo AP, Cartoni C, Bellantuono P, et al: Risk of infertility in patients with Hodgkin's disease treated with ABVD vs MOPP vs ABVD/MOPP. *Haematologica* 75:155, 1990
41. Viviani S, Santoro A, Ragni G, et al: Gonadal toxicity after combination chemotherapy for Hodgkin's disease: comparative results of MOPP vs ABVD. *Eur J Cancer Clin Oncol* 21:601, 1985
42. Fryer CJ, Hutchinson RJ, Krailo M, et al: Efficacy and toxicity of 12 courses of ABVD chemotherapy followed by low-dose regional radiation in advanced Hodgkin's disease in children: a report from the Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 8:1971, 1990
43. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, et al: Female sex and drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Engl J Med* 332: 1738, 1995
44. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al: A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 84:1361, 1994
45. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project: A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 89:3909, 1997
46. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project: National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer* 49:2112, 1982
47. Ye BH, Lista F, Lo Coco F, et al: Alterations of a zinc finger-encoding gene, BCL-6, in diffuse large-cell lymphoma. *Science* 262:747, 1993
48. Hockenbery D, Nunez G, Millman C, et al: Bcl-2 is an inner mitochondrial membrane protein that blocks programmed cell death. *Nature* 348:334, 1990
49. Gribben JG, Neuberg D, Freedman AS, et al: Detection by polymerase chain reaction of residual cells with the bcl-2 translocation is associated with increased risk of relapse after autologous bone marrow transplantation for B-cell lymphoma. *Blood* 81:3449, 1993
50. López-Guillermo A, Cabanillas F, McLaughlin P, et al: The clinical significance of molecular response in indolent follicular lymphomas. *Blood* 91:2955, 1998
51. Ichikawa A, Kinoshita T, Watanabe T, et al: Mutations of the *p53* gene as a prognostic factor in aggressive B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 337:529, 1997
52. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project: A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 329:987, 1993
53. Gascoyne RD, Adomat SA, Krajewski S, et al: Prognostic significance of Bcl-2 protein expression and *bcl-2* gene rearrangement in diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 90:244, 1997
54. Hermine O, Haioun C, Lepage E, et al: Prognostic significance of bcl-2 protein expression in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA)*. *Blood* 87:265, 1996
55. Gisselbrecht C, Gaulard P, Lepage E, et al: Prognostic significance of T-cell phenotype in aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte (GELA)*. *Blood* 92:76, 1998

56. Horning SJ, Rosenberg SA: The natural history of initially untreated low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *N Engl J Med* 311:1471, 1984
57. Gribben JG, Freedman AS, Woo SD, et al: All advanced stage non-Hodgkin's lymphomas with a polymerase chain reaction amplifiable breakpoint of bcl-2 have residual cells containing the bcl-2 rearrangement at evaluation and after treatment. *Blood* 78:3275, 1991
58. McLaughlin P, Hagemeister FB, Romaguera JE, et al: Fludarabine, mitoxantrone, and dexamethasone: an effective new regimen for indolent lymphoma. *J Clin Oncol* 14:1262, 1996
59. Hochster H, Oken M, Winter J, et al: Prolonged time to progression in patients with low-grade lymphoma treated with cyclophosphamide and fludarabine (ECOG 1491). *Proc Am Soc Clin Oncol* 17:17a, 1998
60. McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, et al: Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 16:2825, 1998
61. Kaminski MS, Zasadny KR, Francis IR, et al: Iodine-131-anti-B1 radioimmunotherapy for B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 14:1974, 1996
62. Knox SJ, Goris ML, Trisler K: Yttrium-90-labeled anti-CD20 monoclonal antibody therapy of recurrent B-cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 2:457, 1996
63. Kwak LW, Campbell MJ, Czerwinski DK, et al: Induction of immune responses in patients with B-cell lymphoma against the surface-immunoglobulin idiotype expressed by their tumors. *N Engl J Med* 327:1209, 1992
64. Hsu FJ, Benike C, Fagnoni F, et al: Vaccination of patients with B-cell lymphoma using autologous antigen-pulsed dendritic cells. *Nat Med* 2:52, 1996
65. Bartlett NL, Rizeq M, Dorfman RF, et al: Follicular large-cell lymphoma: intermediate or low grade? *J Clin Oncol* 12:1349, 1994
66. Fisher RI, Dahlberg S, Nathwani BN, et al: A clinical analysis of two indolent lymphoma entities: mantle cell lymphoma and marginal zone lymphoma (including the mucosa-associated lymphoid tissue and monocytoid B-cell subcategories): a Southwest Oncology Group study. *Blood* 85:1075, 1995
67. Freedman AS, Neuberg D, Gribben JG, et al: High-dose chemoradiotherapy and anti- B-cell monoclonal antibody-purged autologous bone marrow transplantation in mantle-cell lymphoma: no evidence for long-term remission. *J Clin Oncol* 16:13, 1998
68. Isaacson PG: Lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT). *Histopathology* 16:617, 1990
69. Neubauer A, Thiede C, Morgner A, et al: Cure of *Helicobacter pylori* infection and duration of remission of low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 89:1350, 1997
70. Ngan BY, Warnke RA, Wilson M, et al: Monocytoid B-cell lymphoma: a study of 36 cases. *Hum Pathol* 22:409, 1991
71. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, et al: Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 339:21, 1998
72. Glick JH, Kim K, Earle J, et al: An ECOG randomized phase III trial of CHOP vs CHOP + radiotherapy for intermediate grade early stage non-Hodgkin's lymphoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 14:391, 1995
73. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al: Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 333:1540, 1995
74. Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, et al: Benefit of autologous bone marrow transplantation over sequential chemotherapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: updated results of the prospective study LNH87-2. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 15:1131, 1997
75. Santini G, Salvagno L, Leoni P, et al: VACOP-B versus VACOP-B plus autologous bone marrow transplantation for advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma: results of a prospective randomized trial by the non-Hodgkin's Lymphoma Cooperative Study Group. *J Clin Oncol* 16:2796, 1998
76. Reyes F, Lepage D, Morel P, et al: Failure of first-line inductive high-dose chemotherapy in poor-risk patients with aggressive lymphoma: updated results of the randomized LNH93-3 study. *Blood* 90 (suppl 1):594a, 1997

77. Gianni AM, Bregni M, Siena S, et al: High-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation compared with MACOP-B in aggressive B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 336:1290, 1997
78. Magrath I, Adde M, Shad A, et al: Adults and children with small non-cleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen. *J Clin Oncol* 14:925, 1996
79. Soussain C, Patte C, Ostronoff M, et al: Small noncleaved cell lymphoma and leukemia in adults: a retrospective study of 65 adults treated with the LMB pediatric protocols. *Blood* 85:664, 1995
80. Bouabdallah R, Xerri L, Bardou VJ, et al: Role of induction chemotherapy and bone marrow transplantation in adult lymphoblastic lymphoma: a report on 62 patients from a single center. *Ann Oncol* 9:619, 1998
81. Benharroch D, Meguerian-Bedoyan Z, Lamant L, et al: ALK-positive lymphoma: a single disease with a broad spectrum of morphology. *Blood* 91:2076, 1998
82. Paulli M, Berti E, Rosso R, et al: CD30/Ki-1-positive lymphoproliferative disorders of the skin-clinicopathologic correlation and statistical analysis of 86 cases: a multicentric study from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Cutaneous Lymphoma Project Group. *J Clin Oncol* 13:1343, 1995

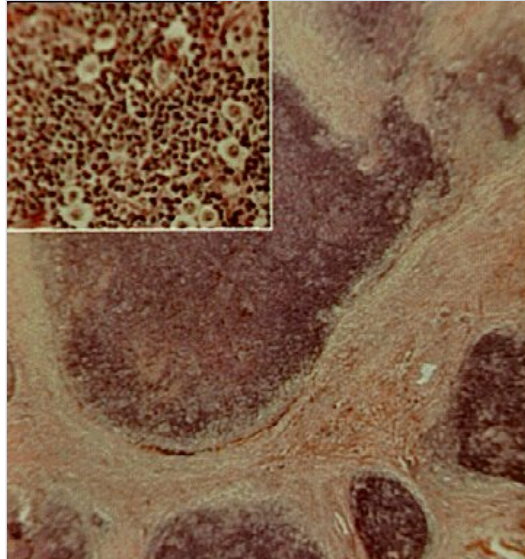


Figura 1a Clasificación del linfoma de Hodgkin Los hallazgos histológicos constituyen la base para la clasificación de la enfermedad de Hodgkin y de otros linfomas. (a) El tipo esclerosis nodular de la enfermedad de Hodgkin se caracteriza por bandas anchas de fibrosis que separan nódulos discretos. La imagen a mayor aumento (cuadro inserto) demuestra células gigantes de Reed-Sternberg en lagunas artificiales. (b) Microfotografía a seco fuerte de la enfermedad de Hodgkin con celularidad mixta, que demuestra una proliferación celular mucho más variada. (c) Las características del linfoma no-Hodgkin folicular de células pequeñas hendidas consisten en células linfoides pequeñas irregulares o con muescas (imagen a seco fuerte). (d) En el tipo folicular de células grandes predominan células foliculares centrales de gran tamaño.

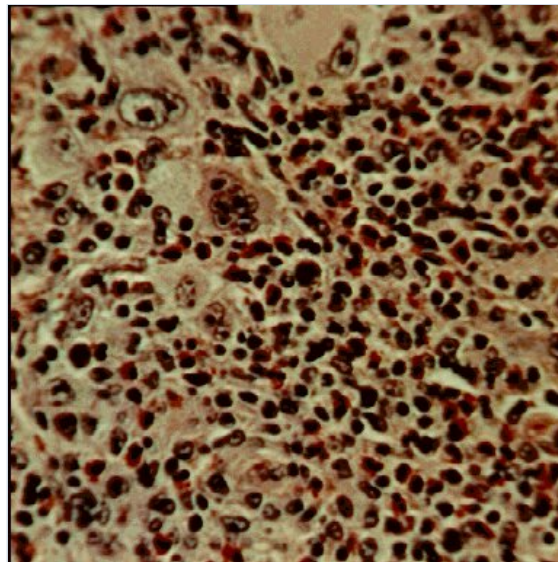


Figura 1b Clasificación del linfoma de Hodgkin Los hallazgos histológicos constituyen la base para la clasificación de la enfermedad de Hodgkin y de otros linfomas. (a) El tipo esclerosis nodular de la enfermedad de Hodgkin se caracteriza por bandas anchas de fibrosis que separan nódulos discretos. La imagen a mayor aumento (cuadro inserto) demuestra células gigantes de Reed-Sternberg en lagunas artificiales. (b) Microfotografía a seco fuerte de la enfermedad de Hodgkin con celularidad mixta, que demuestra una proliferación celular mucho más variada. (c) Las características del linfoma no-Hodgkin folicular de células pequeñas hendidas consisten en células linfoides pequeñas irregulares o con muescas (imagen a seco fuerte). (d) En el tipo folicular de células grandes predominan células foliculares centrales de gran tamaño.

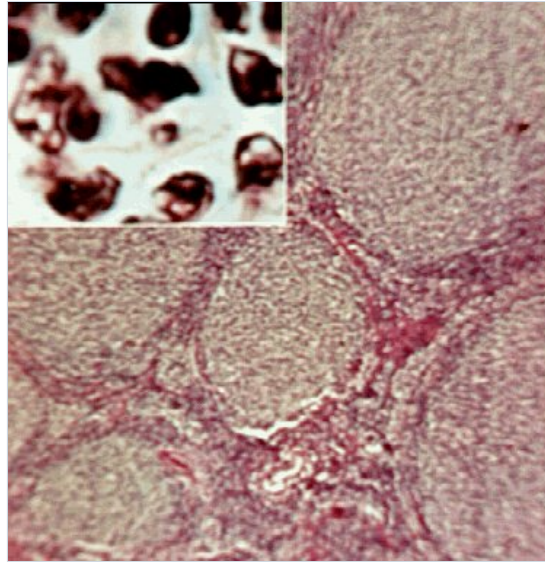


Figura 1c Clasificación del linfoma de Hodgkin Los hallazgos histológicos constituyen la base para la clasificación de la enfermedad de Hodgkin y de otros linfomas. (a) El tipo esclerosis nodular de la enfermedad de Hodgkin se caracteriza por bandas anchas de fibrosis que separan nódulos discretos. La imagen a mayor aumento (cuadro inserto) demuestra células gigantes de Reed-Sternberg en lagunas artificiales. (b) Microfotografía a seco fuerte de la enfermedad de Hodgkin con celularidad mixta, que demuestra una proliferación celular mucho más variada. (c) Las características del linfoma no-Hodgkin folicular de células pequeñas hendidas consisten en células linfoides pequeñas irregulares o con muescas (imagen a seco fuerte). (d) En el tipo folicular de células grandes predominan células foliculares centrales de gran tamaño.

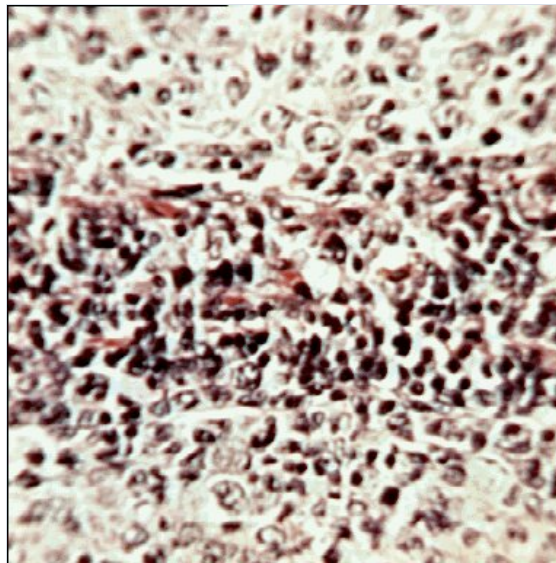


Figura 1d Clasificación del linfoma de Hodgkin Los hallazgos histológicos constituyen la base para la clasificación de la enfermedad de Hodgkin y de otros linfomas. (a) El tipo esclerosis nodular de la enfermedad de Hodgkin se caracteriza por bandas anchas de fibrosis que separan nódulos discretos. La imagen a mayor aumento (cuadro inserto) demuestra células gigantes de Reed-Sternberg en lagunas artificiales. (b) Microfotografía a seco fuerte de la enfermedad de Hodgkin con celularidad mixta, que demuestra una proliferación celular mucho más variada. (c) Las características del linfoma no-Hodgkin folicular de células pequeñas hendidas consisten en células linfoides pequeñas irregulares o con muescas (imagen a seco fuerte). (d) En el tipo folicular de células grandes predominan células foliculares centrales de gran tamaño.

XII URGENCIAS ONCOLÓGICAS

DR. ROBERT W. CARLSON

Tanto las neoplasias como su tratamiento pueden provocar diversas complicaciones. Muchas de éstas son relativamente específicas del tipo de cáncer (v.gr., leucoestasis en la leucemia mieloide crónica) o de una clase de agentes quimioterápicos (v.gr., cardiomiopatía crónica con las antraciclinas). Sin embargo, las complicaciones que ponen en peligro la vida asociadas con neoplasias son comunes a diversos tipos de tumores. Además, muchos quimioterápicos citotóxicos pueden causar complicaciones fatales, dependiendo del agente y el esquema empleado.

Urgencias cardiovasculares

ENFERMEDAD PERICÁRDICA Y TAMPONADE

La enfermedad pericárdica neoplásica suele asociarse con cáncer de pulmón, cáncer de mama, leucemia o linfoma, con afección pericárdica por extensión directa o por diseminación a través de los vasos linfáticos mediastinales.^{1,2} La enfermedad pericárdica, con o sin tamponade, puede ser también ocasionada por toxicidad quimio o radioterapéutica. Los pacientes que tienen afección neoplásica del pericardio visceral y los que han recibido radiación mediastinal tienen riesgo de sufrir pericarditis con derrame y constrictiva, un síndrome que es causado por derrame pericárdico asociado con constricción del corazón por el pericardio visceral.³ Los pacientes que reciben quimioterapia con antraciclinas y ciclofosfamida también tienen riesgo de enfermedad pericárdica con tamponade, que puede manifestarse como un síndrome de pericarditis/miocarditis agudas.^{4,5} Estos síndromes ocurren sobre todo cuando los esquemas de quimioterápicos se administran en dosis muy altas.

Diagnóstico

Los síntomas de presentación más comunes de enfermedad pericárdica neoplásica con tamponade son la disnea progresiva, la molestia torácica inespecífica y la tos.^{1,2} La presión arterial y los resultados del examen físico cardiovascular pueden ser normales. Con frecuencia no existen frotos de fricción pericárdica. Aunque la presión venosa central está siempre elevada en los pacientes con tamponade, puede detectarse hipertensión venosa clínica en solo la mitad de los casos por las variaciones anatómicas y la ausencia de pulsaciones venosas. El pulso paradójico puede ser el único signo específico de tamponade pericárdico. Debido a que los signos y síntomas del tamponade pericárdico en pacientes con cáncer son inespecíficos, debe pensarse en esta posibilidad en cualquier paciente con cáncer que tenga disnea, dolor torácico inespecífico, elevación de la presión venosa yugular, cardiomegalia reciente e inexplicable en la radiografía de tórax o pulso paradójico. La electrocardiografía no suele ser de utilidad en el diagnóstico de enfermedad pericárdica maligna.

La ecocardiografía es el método no invasor más útil para evaluar la enfermedad o tamponade pericárdicos en pacientes con cáncer. Los derrames pericárdicos secundarios a enfermedad neoplásica suelen ser importantes y no producen ecos internos. La presencia de tamponade está indicada por un colapso diastólico temprano de la aurícula derecha o de la pared ventricular o por cambios demostrados en la ecocardiografía Doppler en la variación respiratoria de la velocidad del flujo sanguíneo a través de las válvulas tricúspide o mitral.

La medición de la presión pericárdica de líquido durante la pericardiocentesis puede ayudar a distinguir el tamponade pericárdico del síndrome de la vena cava superior (SVCS). En el tamponade la presión del líquido pericárdico está elevada al inicio, pero se normaliza al retirar el líquido; sin embargo, en el SVCS la presión pericárdica de líquido es normal y la presión venosa yugular no se afecta por la pericardiocentesis. En los pacientes con pericarditis por derrame y constrictiva, la pericardiocentesis produce solo mejoría parcial de la alteración hemodinámica.^{3,6}

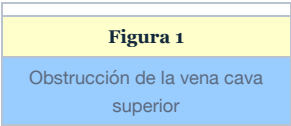
Tratamiento

El tratamiento del tamponade pericárdico incluye pericardiocentesis o pericardiectomía. La pericardiocentesis con cateterización concomitante del lado derecho del corazón suele ser un método razonable porque permite realizar el diagnóstico definitivo del tamponade cardiaco, retirar el líquido pericárdico para resolver el tamponade, practicar estudios citológicos y microbiológicos del líquido, y colocar un catéter intrapericárdico para evitar reacúmulo del mismo. Con frecuencia el drenaje durante varios días a través de un catéter causa menor velocidad en el acúmulo de líquido pericárdico y tiene un efecto benéfico a largo plazo.⁷ La instilación intrapericárdica de bleomicina o talco es un método seguro y eficaz de esclerosar el espacio pericárdico para evitar la recurrencia del tamponade.^{8,9} Los pacientes en los que los derrames recurren con rapidez y los que tienen pericarditis constrictiva con derrame pueden requerir de una pericardiectomía parcial.^{3,7}

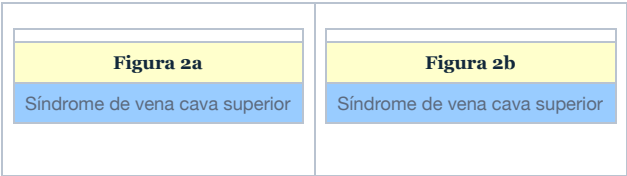
La quimioterapia sistémica o el tratamiento hormonal pueden ser benéficos para los pacientes en los que el tumor es responsable en forma directa. También la radioterapia cardiaca puede ser paliativa, en especial en pacientes con tumores radiosensibles. Sin embargo, la supervivencia de los pacientes con cáncer y afección pericárdica secundaria suele ser breve por la naturaleza sistémica de la enfermedad .

SINDROME DE LA VENA CAVA SUPERIOR

La compresión extrínseca o la obstrucción intrínseca de la vena cava superior [ver figura 1] puede causar aumento en la presión venosa en las extremidades superiores, la cabeza, el cuello, aumento secundario en la presión intracraneana, edema de tejidos blandos, distensión venosa y formación de red venosa colateral. Pueden ocurrir variaciones en este síndrome si la compresión o la obstrucción ocurren en una vena mediastinal superior grande o en una vena cervical baja. El síndrome puede desarrollarse con rapidez durante un periodo de varios días o en forma lenta en meses.



La causa más frecuente de SVCS es la compresión extrínseca de la delgada pared de la vena cava superior por una masa mediastinal maligna. En alrededor del 85 por ciento de los pacientes este síndrome es la primera manifestación de un carcinoma broncogénico, en especial del cáncer pulmonar de células pequeñas [ver la figura 2], o de un linfoma no Hodgkin. Otras causas malignas de SVCS son el carcinoma tímico, los tumores mediastinales de células germinales y los carcinomas metastásicos. El diagnóstico diferencial incluye trombosis de la vena cava superior (en especial en pacientes que tienen catéteres venosos centrales durante periodos prolongados), bocio, fibrosis mediastinal, mediastinitis tuberculosa, histoplasmosis y aneurismas de la aorta descendente.



En el pasado se consideraba al SVCS como una urgencia oncológica que requería del inicio inmediato de radioterapia mediastinal. Esto se debía a la suposición de que el cáncer de pulmón era el diagnóstico subyacente más probable y a la creencia errónea de que debido a las presiones venosas aumentadas los procedimientos diagnósticos serían más riesgosos. Sin embargo, la experiencia reciente en adultos sugiere que el SVCS no representa una urgencia verdadera y que es adecuado establecer un diagnóstico histológico lo más pronto posible e iniciar el tratamiento.¹⁰⁻¹² Antes de establecer el diagnóstico histológico, aún se justifica el tratamiento urgente con radioterapia mediastinal en niños y en algunos adultos con alteraciones del estado mental, otras manifestaciones graves de hipertensión intracraneana, colapso cardiovascular o evidencia de obstrucción de las vías respiratorias superiores.

Diagnóstico

Debe sospecharse SVCS en cualquier paciente que tenga sensación de plenitud facial, plétora, disnea, edema facial, distensión de las venas del cuello o red venosa colateral del cuello o del tórax. También pueden existir cefalea, trastornos visuales, alteración del estado mental, tos y dolor torácico. Casi todos los pacientes con SVCS tienen una radiografía de tórax anormal que demuestra ensanchamiento mediastinal superior, una masa hiliar o del lóbulo superior o derrame pleural. La tomografía computada del tórax es el estudio aislado más útil para el diagnóstico. Este confirma el diagnóstico clínico, localiza la alteración, proporciona información sobre sitios de biopsia e identifica trombosis coexistente. Debe suponerse diagnóstico de SVCS si el paciente tiene manifestaciones clínicas del mismo y existe evidencia radiográfica de una enfermedad mediastinal.

En el paciente sin antecedente de cáncer debe realizarse una evaluación detallada y dirigida para identificar alteraciones que puedan biopsiarse y que proporcionen un diagnóstico histológico. Entre los procedimientos que pueden ser de utilidad se incluyen la citología de expectoración, la aspiración con aguja fina de ganglios linfáticos patológicos, el examen citológico del líquido pleural y la aspiración y biopsia de la médula ósea. Debido a que el carcinoma broncogénico es la causa más frecuente de SVCS, la broncoscopia, que puede realizarse con seguridad en la mayoría de los pacientes, suele ser un procedimiento muy necesario. La combinación de citología de esputo, broncoscopia y biopsia de los ganglios palpables proporciona el diagnóstico histológico definitivo en alrededor del 70 por ciento de los pacientes.¹³ Aunque se ha establecido que los

procedimientos pueden realizarse con seguridad en los pacientes con SVCS, es prudente, cuando es posible, realizar las biopsias en sitios de enfermedad que se encuentren fuera de la región de hipertensión venosa.

Tratamiento

El tratamiento del SVCS depende de su etiología. Es preferible emplear quimioterapia combinada en pacientes con cáncer pulmonar de células pequeñas¹¹ o linfoma¹⁴, lo que produce respuesta y mejoría del síndrome en la mayor parte de los pacientes. Para evitar el mayor riesgo de extravasación de las venas con presión aumentada, la quimioterapia debe administrarse en una vena de la extremidad inferior o en la vena femoral.

La radioterapia mediastinal es el tratamiento de elección para los pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas u otros tumores que son relativamente resistentes a la quimioterapia. La ocurrencia de trombosis de la VCS en muchos pacientes que tienen SVCS apoya el uso rutinario de anticoagulantes. Sin embargo, no existen datos convincentes que corroboren esta actitud, y en una serie pequeña la anticoagulación se asoció con una frecuencia de 10 por ciento de hemorragia intracraneal fatal.¹⁵ Debe sospecharse trombosis de la VCS en los pocos pacientes que no responden a la quimio o radioterapia. En los enfermos con trombosis demostrada puede ser adecuado el tratamiento con anticoagulantes o fibrinolíticos. Los enfermos con estridor o compromiso importante de las vías respiratorias deben recibir esteroides. También puede ser necesario intubar al enfermo para el manejo agudo de las vías respiratorias.

En el 10 a 20 por ciento de los pacientes, el SVCS recurre después de la radio o quimioterapia. El uso de férulas intravasculares puede brindar una paliación adecuada en la mayoría de estos casos.¹⁶ En los enfermos con SVCS secundario a neoplasias el pronóstico general está determinado por la neoplasia subyacente, más que por la presencia del síndrome.

Urgencias hematológicas

COAGULACION INTRAVASCULAR DISEMINADA

La coagulación intravascular diseminada (CID) consiste en la activación sistémica del proceso de coagulación.¹⁷⁻²¹ El sistema fibrinolítico suele afectarse en forma secundaria, y pocas veces lo hace en forma primaria (fibrinólisis primaria) sin CID asociada. Los pacientes con neoplasias con frecuencia tienen alteraciones asintomáticas del sistema de la coagulación. Estas alteraciones incluyen aumento en la concentración de factor VIII, fibrinógeno y plaquetas, o evidencia de mayor fibrinólisis medida por aumento en los niveles de monómeros de fibrina, fibrinopéptido A y productos de degradación de la fibrina.¹⁹ Los pacientes con adenocarcinomas (en especial de páncreas o próstata) o leucemia promielocítica, tienen un riesgo especial. La CID puede ser aguda o crónica y la coagulopatía puede variar en gravedad desde difícil de detectar, incluso por laboratorio, hasta una diátesis hemorrágica fulminante.

Diagnóstico

CID crónica Ocurre CID crónica de baja intensidad en la mayoría de los pacientes con una neoplasia diseminada. Por lo general el organismo la compensa y las determinaciones de laboratorio pueden ser normales o casi normales. Sin embargo, otros pacientes con CID crónica sufren trombosis venosas profundas, síndrome de Trousseau, endocarditis trombótica no bacteriana o embolias sin hemorragia.¹⁷ Los pacientes que tienen trombosis y ninguna evidencia de hemorragia deben recibir tratamiento anticoagulante inmediato y por largo tiempo con heparina. La warfarina proporciona una protección inadecuada contra las trombosis recurrentes en los pacientes con CID crónica.²²

CID aguda Los pacientes con CID aguda suelen tener evidencia clínica de coagulopatía por consumo, una cuenta baja de plaquetas y activación de los factores de la coagulación, que causan prolongación de los tiempos de protrombina, tromboplastina parcial y trombina, reducción del nivel de fibrinógeno y aumento en los productos de degradación de la fibrina.¹⁷ Entre los signos frecuentes de CID aguda se incluyen hemorragia de las heridas quirúrgicas, de los sitios de venopunción, epistaxis, hemorragia de la boca y del tubo digestivo, equimosis, Petequias, púrpura y eventos cerebrovasculares. En los pacientes con neoplasias la pérdida simultánea de sangre de tres o más sitios suele indicar CID aguda grave. La hemorragia asociada con CID puede ser fulminante y causar estado de choque, disfunción en órganos terminales y la muerte.

Tratamiento

El tratamiento de la CID aguda incluye la eliminación de la causa precipitante subyacente, como una infección o neoplasia. La utilidad de la transfusión de plaquetas, remplazo de factores de la coagulación y administración de heparina sigue siendo tema de controversia.^{17,18,21} Suele ser adecuado reponer las plaquetas y los factores de la coagulación consumidos, y transfundir eritrocitos en los pacientes con pérdidas hemáticas importantes. La administración de heparina puede ser útil para inhibir la CID y mantener los niveles de los factores de coagulación, pero conlleva el riesgo de aumentar las hemorragias. Cuando se administra heparina, debe usarse la dosis más baja que permita mantener la cuenta

de plaquetas ($>50,000/\text{mm}^3$) y los niveles de los factores de la coagulación (fibrinógeno $> 150 \text{ mg/dl}$).¹⁸ En los pacientes con fibrinolisis primaria el tratamiento consiste en remplazo vigoroso de los factores consumidos por medio de crioprecipitados o plasma fresco congelado.

HEMORRAGIA POR TROMBOCITOPENIA

La trombocitopenia en pacientes con cáncer es causada principalmente por menor producción de plaquetas por infiltración de la médula ósea por el tumor o por toxicidad de la quimio o radioterapia. En ocasiones se observa mayor destrucción de los elementos en sangre periférica, como ocurre en el hipersplenismo, la CID y los trastornos inmunológicos. En los enfermos que reciben quimioterapia mielosupresiva y en los que tienen trombocitopenia, debe evitarse el uso de los agentes que inhiben la función plaquetaria, como la aspirina y los antiinflamatorios no esteroides.

El tiempo de hemorragia aumenta cuando la cuenta de plaquetas disminuye por debajo de $100,000/\text{mm}^3$, y el riesgo de hemorragia espontánea aumenta en forma significativa cuando la cuenta de plaquetas es menor de $10,000/\text{mm}^3$.^{23,24} El uso de transfusiones profilácticas de plaquetas en pacientes con menor producción es motivo de controversia. Un método consiste en mantener la cuenta de plaquetas por arriba de $20,000/\text{mm}^3$, otro incluye administrar las plaquetas hasta que la cuenta de las mismas sea menor de $5,000/\text{mm}^3$. Para evitar la alosensibilización, no deben realizarse transfusiones profilácticas de plaquetas en los pacientes que tienen mayor destrucción de los elementos sanguíneos.

El tratamiento de las hemorragias en los pacientes con trombocitopenia secundaria a baja producción consiste en transfusiones de plaquetas y eritrocitos y control local del sitio de sangrado. Los pacientes que se sensibilizan a las plaquetas transfundidas pueden beneficiarse de transfusiones con plaquetas de un solo donador y con HLA compatible.

ANEMIA HEMOLITICA MICROANGIOPATICA

La hemólisis intravascular de los eritrocitos es un trastorno poco frecuente que se observa en pacientes con neoplasias, uremia y púrpura trombocitopénica trombótica.¹⁷ Debe pensarse en este diagnóstico en los pacientes que tienen anemia y esquistocitos en el frotis de sangre periférica. Como en el caso de otras anemias hemolíticas, la gravedad de la enfermedad varía mucho, variando de una anemia mínima con pocos esquistocitos hasta una anemia de rápida evolución y gran número de esquistocitos. Los pacientes con carcinoma gástrico tienen un riesgo especial de desarrollar anemia hemolítica microangiopática. Los enfermos con este tipo de anemia suelen tener una neoplasia diseminada y muchos sufren CID asociada.

El tratamiento de la neoplasia subyacente es la medida más eficaz para los pacientes con anemia hemolítica microangiopática. Aunque algunos médicos sugieren la administración de heparina, los beneficios de esta medida no se han confirmado del todo.

Síndrome hemolítico-urémico

El síndrome hemolítico-urémico es un trastorno muy relacionado con la anemia hemolítica microangiopática, consiste en anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y uremia, y se asocia con diversos tumores, incluyendo adenocarcinomas y carcinomas de células epidermoides. Sin embargo, a diferencia de la anemia hemolítica microangiopática, este síndrome puede ocurrir en pacientes sin evidencia de enfermedad activa, y se observa sobre todo después de quimioterapia con mitomicina, aunque también posterior a la administración de bleomicina, cisplatino, dacarbicina, fluorouracilo, lomustina, alcaloides de la vinca y quimioterapia en dosis altas con trasplante autólogo de células tronco.²⁵⁻²⁷ En una serie aleatoria, el síndrome se desarrolló en alrededor del cuatro por ciento de los pacientes tratados con mitomicina.²⁸ La mortalidad es alta y no existe un tratamiento eficaz. En una serie se reportó que la inmunoadsorción extracorpórea del plasma produjo mejoría en el 45 por ciento de los pacientes tratados.²⁹ También se han notificado casos tratados con éxito por medio de plasmaféresis y esteroides.³⁰

FIEBRE Y NEUTROPENIA

Los pacientes con cáncer pueden sufrir periodos transitorios o persistentes de neutropenia que se relacionan con la enfermedad o su tratamiento. Los enfermos con neutropenia (cuentas de leucocitos polimorfonucleares más bandas $< 500/\text{mm}^3$) sufren infecciones con mayor frecuencia y severidad, que se relacionan tanto con el nivel como con la duración de la neutropenia.³¹ Estos pacientes tienen especial riesgo de infecciones graves si la neutropenia es profunda (cuentas de leucocitos polimorfonucleares más bandas $< 100/\text{mm}^3$). En una serie, la mortalidad a las 48 horas por bacteremia por *Pseudomonas* no tratada en pacientes neutropénicos fue de 70 por ciento.³² Otros factores, además de la neutropenia, aumentan el riesgo de los pacientes con cáncer de sufrir infecciones. Entre ellos destacan la función fagocítica deficiente por el tratamiento citotóxico, la ruptura de las barreras cutánea y mucosa por la quimioterapia, la presencia de equipos de acceso intravascular y la alta frecuencia de procedimientos invasores.³³ Aunque algunos estudios han demostrado que los pacientes con bajo riesgo que sufren fiebre y

neutropenia pueden manejarse fuera del hospital,³⁴⁻³⁶ la mayoría de los enfermos deben hospitalizarse hasta que se disponga de más estudios confirmatorios.

Prevención

Las dosis y esquemas óptimos de quimioterapia antitumoral para diversas neoplasias producen niveles esperados y reproducibles de neutropenia, y la modificación de los mismos para evitar la neutropenia puede comprometer la eficacia antitumoral del tratamiento. Además, es difícil prevenir la infección porque la mayoría de las fuentes de infección en el huésped neutropénico consisten en flora microbiana endógena. Entre los métodos para minimizar la infección en pacientes con neutropenia se incluyen mantener una buena higiene por medio del tratamiento agresivo de las abrasiones y mucositis, el lavado cuidadoso de las manos del personal médico antes del contacto con los pacientes, no colocar flores y plantas en la habitación del enfermo, usar dietas con cuentas bajas de microorganismos, uso de antibióticos profilácticos y empleo de factores estimuladores de colonias. Sin embargo, el uso de antibióticos profilácticos tiene poca utilidad, es caro y aumenta el riesgo de infecciones resistentes a antimicrobianos. Además, el factor estimulador de colonias de granulocitos (FEC-G) y el factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (FEC-GM) pueden disminuir la duración de la neutropenia inducida por quimioterapia, pero se requiere la inyección subcutánea diaria de estos factores, que son bastante caros.^{37,38}

Diagnóstico

En los pacientes con neutropenia debe suponerse que existe una infección grave si se encuentra en una ocasión una temperatura corporal de 38.5 °C (101.3 °F) o mayor, o mediciones repetidas de 38 °C (100.4 °F) o más altas en 24 horas.³³ Con frecuencia el paciente neutropénico con una infección grave se ve bien en la evaluación inicial y puede no tener signos o síntomas que localicen la infección.^{31,38} Cuando existen, los signos y síntomas pueden ser sutiles porque no existe una respuesta inflamatoria adecuada, por lo que son necesarios los exámenes repetidos durante el día. El examen físico debe enfocarse a sitios frecuentes de infección, incluyendo senos paranasales, oídos, boca, orofaringe, piel, tórax, abdomen, región perianal y sitios de inserción de catéteres. Deben obtenerse cultivos de sangre y orina, y en los pacientes con equipos de acceso venoso colocados por periodos largos, hemocultivos de cada luz del cateter al mismo tiempo que cultivos de sangre venosa periférica. Los cultivos de expectoración, faringe, heces, líquido pleural o peritoneal y sitios de inserción de catéteres se indicarán cuando existan signos o síntomas de infección en esos sitios. Debe realizarse también una radiografía de tórax, que puede ser normal en pacientes neutropénicos con neumonía.

A pesar de las evaluaciones cuidadosas, se identifica el sitio de origen de la infección en solo el 30 a 40 por ciento de los pacientes con fiebre y neutropenia.³³ Los organismos gram negativos, en especial *Escherichia coli*, *Klebsiella* y *P. aeruginosa*, son los organismos que se identifican con más frecuencia. Cada vez se detectan más bacterias gram positivas, en especial en enfermos con catéteres intravenosos colocados por tiempo prolongado, predominan *Staphylococcus epidermidis* y *S. aureus*. La incidencia de infección micótica también está aumentada en los huéspedes neutropénicos. Los organismos causales más frecuentes son *Candida*, *Aspergillus* y *Zygomycetes*.

Tratamiento

Selección de antibióticos El tratamiento antibiótico en pacientes neutropénicos con fiebre es diferente al de los pacientes febriles sin neutropenia.^{31,33} Los antibióticos deben administrarse por vía intravenosa y en dosis altas (después de realizar ajustes para la función renal y hepática). Si se ha identificado un organismo infeccioso específico, el esquema antibiótico debe modificarse para asegurar que se cubra el organismo, idealmente con dos antibióticos diferentes. Además, el espectro de cobertura no debe reducirse. Los pacientes neutropénicos que tienen una fuente identificable de infección deben recibir tratamiento por lo menos durante el mismo tiempo que los pacientes no neutropénicos con una infección similar. Aunque la duración del tratamiento es motivo de controversia, éste debe continuarse mientras persista la neutropenia, incluso si no se identifica una fuente de infección y si ocurre resolución pronta de la fiebre.

Los agentes antimicrobianos que se elijan en un principio para tratar a los pacientes con fiebre y neutropenia deben administrarse de inmediato y deben ser de amplio espectro para proteger contra organismos gram negativos (incluyendo *P. aeruginosa*) y gram positivos. Varios esquemas de antibióticos intravenosos son eficaces.^{31,33,36,39-41} Uno de ellos consiste en un aminoglucósido antipseudomona combinado con una penicilina antipseudomona o una cefalosporina antipseudomona de amplio espectro. Otra alternativa se basa en dos antibióticos β-lactámicos (v.gr., una penicilina antipseudomona y una cefalosporina de amplio espectro) o monoterapia de amplio espectro (v.gr., imipenem-cilastatina o una cefalosporina antipseudomona de espectro extendido). Es posible que en un principio los pacientes graves deban recibir doble cobertura antibiótica. La adición de vancomicina al esquema es conveniente en los pacientes con equipos de acceso vascular que han estado colocados por tiempo prolongado o en enfermos que se encuentran en instituciones con porcentajes altos de infección por *S. aureus* resistente a metilicina.

Con frecuencia la infección secundaria, la resistencia antimicrobiana o la cobertura inicial inadecuada obligan a modificar el esquema antibiótico. Para disminuir la toxicidad, deben vigilarse los niveles séricos de aminoglucósidos y vancomicina, ajustando las dosis. Las evidencias

sugieren que la nefrotoxicidad asociada con aminoglucósidos aumenta en los ancianos y en los pacientes que han recibido tratamiento con cisplatino o anfotericina B.

Los pacientes neutropénicos que tienen fiebre persistente a pesar de recibir antibióticos de amplio espectro por una semana o que sufren recurrencia de la fiebre después de la respuesta inicial a los antibióticos, quizá deban recibir tratamiento antimicótico empírico.^{31,33,39,42} El agente antimicótico más eficaz y más usado es la anfotericina B.

Catéteres intravenosos Los pacientes con catéteres de acceso intravenoso que sufren fiebre con o sin neutropenia constituyen un problema especial. Estos catéteres se asocian con infecciones del sitio de salida, del tunel del catéter y de la luz. Diversos organismos causan infecciones asociadas con catéteres, el más frecuente es *S. epidermidis*. Las infecciones de la luz del catéter o del sitio de salida causadas por este organismo pueden tratarse en forma eficaz administrando antibióticos a través de la luz del catéter y sin retirarlo. Sin embargo, en los pacientes con infecciones micóticas debe retirarse el catéter. Del mismo modo, las infecciones del tunel subcutáneo requieren del retiro del catéter independientemente del organismo causal. Para asegurar la erradicación de todos los organismos los antibióticos deben administrarse en forma rotatoria a través de todas las luces de los catéteres múltiples.

Factores estimuladores de colonias Los factores estimuladores de colonias son factores de crecimiento hematopoyético que estimulan el crecimiento y la maduración de las células progenitoras de la médula ósea. En la actualidad se dispone de dos de estos factores estimuladores de colonias: el FEC-G y el FEC-GM. El tratamiento con FEC-G antes de que se desarrolle neutropenia reduce la duración de la misma y la frecuencia de episodios de infección en los pacientes que reciben quimioterapia citotóxica mielosupresora.^{37,43} Estudios aleatorios y prospectivos tanto de FEC-G como de FEC-GM han demostrado un valor limitado en el tratamiento de la fiebre y la neutropenia.⁴⁴⁻⁴⁶ El FEC-G disminuye la duración de la neutropenia y la hospitalización, pero no los días con fiebre o la mortalidad.⁴⁴ El alto costo de estos factores impide su uso profiláctico excepto en los pacientes que reciben tratamiento altamente mielosupresor o en los que tienen antecedente de fiebre y neutropenia.

PIEBRE Y ESPIENECTOMIA REAL O FUNCIONAL

El bazo es un órgano importante en la producción de anticuerpos y en la destrucción de bacterias no opsonizadas o poco opsonizadas.⁴⁷ Los pacientes sometidos a esplenectomía quirúrgica (v.gr., por enfermedad de Hodgkin) o que tienen un bazo afuncional por radioterapia, tienen mayor riesgo de sufrir infecciones por bacterias encapsuladas, incluyendo *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*.⁴⁸ Estos pacientes pueden sufrir sepsis rápidamente progresiva al infectarse con estos organismos. Por lo tanto, los individuos con asplenia real o funcional deben recibir antibióticos con actividad contra bacterias encapsuladas ante cualquier enfermedad febril, además de someterse a una evaluación médica inmediata.

En los pacientes con enfermedad de Hodgkin el tratamiento con vacuna antineumocócica durante o después de la quimioterapia la radioterapia o la esplenectomía, se ha asociado con reducción en los niveles previos de anticuerpos, con una menor respuesta a los mismos o con ambos.⁴⁹ Por lo tanto, los pacientes con esta neoplasia no deben recibir la vacuna antineumocócica profiláctica a menos de que pueda administrarse antes de la esplenectomía o del inicio del tratamiento.

Urgencias metabólicas

HIPERCALCEMIA ASOCIADA A NEOPLASIAS

La hipercalcemia asociada a neoplasias se presenta en el 10 a 20 por ciento de los pacientes con cáncer en algún momento de su padecimiento y puede variar desde un aumento ligero en la concentración de calcio hasta una urgencia que ponga en peligro la vida. Con frecuencia la hipercalcemia es una manifestación de enfermedad avanzada y se observa en pacientes con neoplasias hematológicas, tumores sólidos sin metástasis óseas y tumores sólidos con metástasis óseas.⁵⁰⁻⁵² El cáncer de pulmón de células no pequeñas, el cáncer de mama, el cáncer de cabeza y cuello, el cáncer de células renales, el mieloma y el linfoma de células T son los tumores que se asocian con más frecuencia con hipercalcemia. Las enfermas con cáncer metastásico de mama pueden sufrir hipercalcemia al iniciar el tratamiento con estrógenos, andrógenos, progestinas o antiestrógenos. Algunas neoplasias, como el cáncer de pulmón de células pequeñas, el cáncer de colon y las neoplasias ginecológicas, se asocian poco con hipercalcemia.

Fisiopatología

La homeostasis normal del calcio consiste en un equilibrio entre la absorción intestinal del mismo, la resorción y formación ósea y la excreción renal.⁵⁰⁻⁵³ En el individuo normal, la resorción y formación óseas están equilibradas, por lo que la excreción renal de calcio equivale casi en forma exclusiva al calcio absorbido en el intestino. La resorción ósea se estimula por la hormona paratiroidea (PTH) y se inhibe por la calcitonina. La absorción intestinal de calcio ocurre tanto en forma activa como pasiva. La absorción activa de calcio por el intestino es saturable

y está regulada sobre todo por la 1,25-dihidroxitamina D_3 [$1,25-(OH)_2D_3$]. Otras hormonas, como la PTH y los esteroides, participan en forma indirecta en la regulación de la absorción intestinal activa del calcio al modular la producción renal de $1,25-(OH)_2D_3$. La reabsorción renal de calcio aumenta por la PTH.

Tanto el hueso trabecular como el cortical sufren un proceso dinámico: resorción ósea por los osteoclastos seguida de formación ósea mediada por osteoblastos. El balance temporal y espacial entre la resorción y formación ósea limita la capacidad del hueso para participar en la regulación del calcio en situaciones normales. La vía final común de los mecanismos de la hipercalcemia en las neoplasias consiste en un desequilibrio en el balance temporal y espacial de la resorción y formación óseas, por lo que ocurre resorción ósea con mayor rapidez que formación. Disminuye la absorción intestinal de calcio, el volumen extracelular se contrae y la excreción urinaria de este elemento disminuye, produciendo hipercalcemia.

Los mecanismos responsables de este desequilibrio en la resorción y formación ósea están mediados tanto por factores humorales liberados por los tumores sin metástasis óseas, como por factores parácrinos liberados por los depósitos metastásicos en el hueso. Los mediadores de la hipercalcemia en las neoplasias que tienen efectos directos sobre el metabolismo óseo incluyen a la proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP), el factor transformador de crecimiento-alfa (FTC-alfa), los factores estimuladores de colonias, la interleucina-1, los factores de necrosis tumoral y las prostaglandinas.⁵⁰⁻⁵⁴

La PTHrP es un péptido homólogo a la PTH en ocho de 13 aminoácidos a nivel del dominio fijador del receptor de PTH.^{50-52,54} La PTHrP se asocia sobre todo con epitelios y se encuentra en concentraciones muy altas en la leche. En la hipercalcemia humoral de las neoplasias la PTHrP parece activar al receptor de PTH, ocasionando aumento en la reabsorción renal de calcio y en la reabsorción ósea pero, a diferencia de la PTH, no nueva formación de hueso.

Puede ocurrir un síndrome de aumento en los niveles de $1,25-(OH)_2D_3$ en los pacientes con enfermedad de Hodgkin y linfoma no Hodgkin (en especial linfoma/leucemia de células T positivas para virus linfotrópico de células T humanas tipo I).^{53,54} En los pacientes afectados, los niveles elevados de $1,25-(OH)_2D_3$ causan aumento en la absorción intestinal de calcio y en la resorción ósea, provocando hipercalcemia.

Muchos pacientes con hipercalcemia asociada a neoplasias tienen destrucción ósea diseminada secundaria a lesiones metastásicas, evolución especialmente frecuente en pacientes con cáncer de mama y mieloma múltiple. En estos pacientes la destrucción ósea local parece ser la responsable de la hipercalcemia. Las células metastásicas liberan factores parácrinos como el FTC-alfa y prostaglandinas en forma directa o inducen a las células normales circundantes para liberarlos, lo que desequilibra la resorción y formación óseas al activar a los osteoclastos locales.

Diagnóstico

El diagnóstico diferencial de la hipercalcemia asociada a neoplasias debe tener en cuenta varios otros padecimientos.^{53,55} Sin embargo, el cáncer avanzado es la causa más frecuente de hipercalcemia en pacientes hospitalizados y el diagnóstico diferencial no suele ser difícil. El otro diagnóstico frecuente es el hiperparatiroidismo primario, y la diferencia puede facilitarse al clasificar a la PTH sérica como aumentada, normal o disminuida. Los ensayos inmunoradiométricos de PTH intacta parecen distinguir entre los pacientes con concentraciones aumentadas de PTH (hiperparatiroidismo) y los que tienen concentraciones disminuidas (hipercalcemia asociada a neoplasias).

Los pacientes con hipercalcemia asociada a neoplasias tienen síntomas inespecíficos.⁵⁵ Son síntomas tempranos la polidipsia, la poliuria, la anorexia, la fatiga y la constipación. También se observan dolor y distensión abdominal, náusea y cambio en el estado mental. Entre las manifestaciones tardías se encuentran el estado de coma y las arritmias cardíacas. Puede o no presentarse dolor óseo.

Tratamiento

La hipercalcemia asociada a neoplasias suele ser una manifestación del cáncer avanzado. En los pacientes con hipercalcemia sintomática en los que no existen opciones eficaces de tratamiento antitumoral la supervivencia promedio es de menos de 30 días. Por este motivo, evitar el tratamiento activo de la hipercalcemia puede ser la actitud más humana, compasiva y adecuada en estos casos.^{56,57} En los pacientes para los que existen tratamientos anticancerosos eficaces, es adecuado el manejo de la hipercalcemia, que incluye repleción de volumen, inhibición de la resorción ósea y tratamiento de la neoplasia subyacente [ver tabla 1].

Tabla 1 Intervenciones farmacológicas para el tratamiento de la hipercalcemia asociada a neoplasias

<i>Intervención</i>	<i>Mecanismo</i>	<i>Tiempo del efecto</i>	<i>Duración habitual del efecto</i>	<i>Toxicidad</i>	<i>Comentarios</i>
Infusión salina	La rehidratación aumenta la velocidad de filtración glomerular y disminuye la reabsorción de calcio asociada al sodio	Horas	Variable	Sobrecarga de volumen	Siempre se requiere repleción de volumen, suele coexistir deficiencia de potasio
Diuréticos de asa	Aumenta la excreción renal de calcio por un efecto natriurético	Horas	Variable	Deshidratación y alteraciones electrolíticas	Ineficaz si el paciente no está bien hidratado
Pamidronato	Inhibe la resorción ósea	1-3 días	1-4 semanas	Fiebre, flebitis, hipocalcemia hipofosfatemia, hipomagnesemia, nefrotoxicidad	Superior al etidronato en estudios comparativo aleatorios
Etidronato	Inhibe la resorción ósea	1-3 días	1-3 semanas	Náusea, hipofosfatemia, hipomagnesemia, alteraciones en la función hepática, nefrotoxicidad, crisis convulsivas	-
Plicamicina	Inhibe la síntesis de ARN	24 hr	Días a semanas	Náusea, hepatotoxicidad, nefrotoxicidad, mielosupresión acumulada	-
Calcitonina	Inhibe la resorción ósea	2 hr	24-72 horas	Náusea, hipersensibilidad	Con frecuencia se desarrolla el llamado fenómeno de escape
Nitrato de galio	Inhibe la resorción ósea	2-3 días	1-2 semanas	Toxicidad renal	Evitar en pacientes con disfunción renal o que reciban en forma concomitante agentes nefrotóxicos
Esteroides	-	1-7 días	Días	Escasa a corto plazo, múltiple a largo plazo	Es eficaz sobre todo en tumores que responden a esteroides

En todos los pacientes con hipercalcemia sintomática asociada a neoplasias existe deficiencia de volumen extracelular. La medida aislada más importante y urgente del tratamiento es la infusión de solución salina normal para corregir esta deficiencia, aumentar la velocidad de filtración glomerular (VFG) y aumentar en forma secundaria la excreción renal de calcio. Con frecuencia se observa alcalosis metabólica hipocalémica a pesar de la reducción concomitante en la VFG. Por lo tanto, debe remplazarse cualquier deficiencia coexistente de potasio, en especial en los pacientes que reciben digitálicos.

Es necesario evitar el uso de diuréticos hasta que se haya corregido del todo la deficiencia de volumen. Los diuréticos de asa producen calciuresis, por lo que pueden ser útiles para reducir la concentración de calcio en forma aguda después de la reposición de volumen. Los diuréticos tiazídicos disminuyen la excreción de calcio y deben evitarse.

La reciente disponibilidad de los bifosfonatos ha mejorado y simplificado el tratamiento de la hipercalcemia asociada a neoplasias. Los bifosfonatos tienen una gran afinidad por áreas de recambio óseo acelerado, como las zonas de metástasis ósea, e interfieren con la resorción ósea. Entre los bifosfonatos estudiados sobresalen el pamidronato, el etidronato y el clodronato. Los tres pueden ser muy eficaces para controlar la hipercalcemia asociada a neoplasias. Una comparación aleatoria de los tres bifosfonatos demostró la superioridad del pamidronato sobre tanto en velocidad como en duración de la respuesta.⁵⁸ Otros estudios comparativos aleatorios han comprobado la superioridad del pamidronato sobre el etidronato,⁵² el clodronato,⁵⁹ la plicamicina,⁶⁰ y la combinación de prednisolona y calcitonina.⁶¹ Existe una relación dosis-respuesta con el pamidronato, y la administración de 90 mg es superior a 30 o 60 mg.⁶² Las infusiones de cuatro horas parecen ser tan eficaces como las de 24.⁶³ Los efectos tóxicos de los bifosfonatos incluyen fiebre temporal, reacciones locales en el sitio de infusión, hipomagnesemia, hipofosfatemia y en ocasiones un síndrome de tipo catarral.

Otros agentes empleados en el tratamiento de segunda línea de la hipercalcemia de las neoplasias incluyen a la plicamicina, la calcitonina, el nitrato de galio y los esteroides.⁶⁴⁻⁶⁸

La inmovilización causa un aumento rápido en la resorción ósea. Por lo tanto, la movilización es un componente importante y al que se le presta poca atención en el tratamiento de la hipercalcemia asociada a neoplasias. Excepto en el raro caso de hipercalcemia relacionada con neoplasias y secundaria a aumento en los niveles de $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$, la absorción intestinal de calcio está disminuida. Por lo tanto, los esfuerzos por reducir aún más la absorción de este ión por medio de restricción dietética tienen muy poco valor.

Un enfoque adecuado para el tratamiento de la hipercalcemia asociada a neoplasias incluye la rehidratación rápida con solución salina, con corrección de cualquier deficiencia electrolítica, la inhibición de la resorción ósea con pamidronato, plicamicina o nitrato de galio, y el inicio de tratamiento activo para la neoplasia subyacente.

SÍNDROME DE LISIS TUMORAL

Los pacientes con tumores de gran tamaño o de proliferación rápida pueden presentar un síndrome de lisis tumoral espontáneo o postratamiento que consiste en la liberación rápida de electrolitos y ácidos nucleicos intracelulares. El síndrome suele ocurrir en seis a 72 horas después del inicio del tratamiento y se caracteriza por hipercalemia, hiperuricemia e hiperfosfatemia con hipocalcemia secundaria. El síndrome de lisis tumoral se observa con más frecuencia en pacientes con linfoma o leucemia, pero también en enfermos con diversos tumores sólidos.^{69,70} La presencia de un gran volumen tumoral, una fracción de crecimiento alto, aumento en la concentración de deshidrogenasa láctica o ácido úrico previo al tratamiento, o insuficiencia renal preexistente, aumentan la posibilidad de que el paciente desarrolle síndrome de lisis tumoral.⁷⁰⁻⁷² El aumento en las concentraciones de ácido úrico, xantina y fosfato puede causar precipitación de estas sustancias en el riñón. El bloqueo renal y la insuficiencia renal aguda agravan aún más la alteración metabólica.

La hipercalemia asociada al síndrome de lisis tumoral puede acentuarse si existe insuficiencia renal y puede provocar alteraciones electrocardiográficas y arritmias cardíacas potencialmente mortales. La principal manifestación de la hiperfosfatemia es la hipocalcemia secundaria causada por precipitación de fosfato de calcio en los tejidos blandos y el riñón. La hipocalcemia puede originar alteraciones en el estado mental, irritabilidad neuromuscular, espasmo carpopedal y crisis convulsivas.

Tratamiento

La anticipación y manejo para controlar la lisis tumoral son las claves para evitar que se desarrolle el síndrome.^{68,69,72} Los pacientes que tienen riesgo deben hospitalizarse e hidratarse, manteniendo la diuresis antes, durante y después del tratamiento, y deben ser sometidos a vigilancia electrolítica estrecha. La diuresis sirve para minimizar el bloqueo renal por las altas cargas urinarias de ácido úrico, xantinas y fosfato. El

tratamiento previo con alopurinol evita la conversión de hipoxantina y xantina a ácido úrico y disminuye la precipitación de ácido úrico en el riñón causada por los cristales de xantina. La alcalinización de la orina con una infusión de bicarbonato de sodio aumenta la solubilidad del ácido úrico urinario y disminuye el riesgo de nefropatía por uratos.

Los pacientes que tienen riesgo de síndrome de lisis tumoral no deben recibir suplementos de potasio y deben ser vigilados por si desarrollan hipercalemia. La hipercalemia grave debe tratarse en forma agresiva con diuresis, sales fijadoras de potasio y diálisis renal si es necesario. Los enfermos que tienen hipocalcemia sintomática o cambios electrocardiográficos asociados con hipocalcemia deben recibir infusiones de gluconato de calcio. La hipocalcemia puede persistir incluso después de corregida la hiperfosfatemia.

En su forma más severa el síndrome de lisis tumoral provoca alteraciones profundas y rápidas en los líquidos y electrolitos e insuficiencia renal aguda. Por lo general es iatrogénico y temporal, indicando eficacia del tratamiento, por lo que el manejo de sostén suele ser el adecuado. Este incluye vigilancia estrecha de los líquidos y electrolitos, monitoreo cardíaco y hemodiálisis en caso necesario.

Urgencias neurológicas

METASTASIS EN EL PARENQUIMA CEREBRAL

Se presentan metástasis intracranéas en el 20 a 30 por ciento de los pacientes con cáncer sistémico.⁷³ Los cánceres primarios que con más frecuencia provocan este tipo de lesiones son el cáncer pulmonar, el de mama, el gastrointestinal, el genitourinario y el melanoma. La mayoría de las metástasis se localizan en la unión córtico-medular, se asocian con edema vasogénico y ocurren con igual frecuencia como metástasis únicas o múltiples.^{74,75}

Diagnóstico

Las metástasis intracranéas, que son lesiones que ocupan espacio dentro del cráneo óseo no distensible, tienden a causar alteración por comprimir el parénquima cerebral adyacente y por aumentar la presión intracranéa. El aumento en la presión intracranéa se asocia con síntomas inespecíficos como cefalea que con frecuencia es retrorbitaria, náusea y vómito, síntomas que suelen ser más intensos por la mañana. También son comunes las alteraciones de los pares craneales, incluyendo visión borrosa, diplopia y defectos en los campos visuales.

La TC y la resonancia magnética con contraste son los métodos de diagnóstico preferidos en los pacientes con sospecha de metástasis intracranéas. No se han realizado estudios que comparen en forma directa estas dos modalidades, pero en general se acepta como preferible la IRM con contraste.⁶⁶

En el paciente que tiene una neoplasia primaria conocida y que desarrolla metástasis intraparenquimatosas múltiples no suele estar justificado el diagnóstico histológico de estas lesiones. Sin embargo, las metástasis intraparenquimatosas pueden ser la primera manifestación de algunas neoplasias, y en estos pacientes se requiere una evaluación cuidadosa para detectar el tumor primario, considerando como primeras opciones el cáncer de pulmón, el cáncer de mama y el melanoma. Si se identifica el tumor primario se realizará biopsia del mismo. Si no, será adecuado realizar una biopsia de las metástasis intracranéas. Para ayudar a distinguir entre un tumor primario del SNC y un tumor metastásico en un paciente que no tiene diagnóstico previo de cáncer y que presenta una lesión intracranéa única, es de especial utilidad la biopsia o biopsia excisional.

Tratamiento

En el tratamiento de las metástasis intracranéas debe tenerse en cuenta la edad del paciente, si existe control de otros sitios de enfermedad sistémica, el estado funcional y el número de metástasis intraparenquimatosas. La supervivencia de los pacientes con metástasis intraparenquimatosas no tratadas suele ser de alrededor de un mes.⁷⁶ El tratamiento suele proporcionar paliación importante y puede prolongar la supervivencia.

Deben administrarse esteroides a los pacientes con metástasis intraparenquimatosas ya diagnosticadas. En la mayoría de los enfermos se administra dexametasona, en dosis de 16 mg/día en dosis divididas, lo que causa mejoría de los síntomas en horas a días.⁷⁷ Las dosis más altas pueden incrementar el porcentaje de respuesta, pero aumentan la toxicidad. La duración óptima de la administración de esteroides no se conoce, pero éstos deben reducirse en forma gradual cuando se instale un tratamiento más específico.

Los pacientes con crisis convulsivas deben recibir medicamentos antiepilépticos. Puede ocurrir síndrome de Stevens Johnson en pacientes tratados con fenitoína y radioterapia craneal cuando se disminuye en forma gradual la dosis de dexametasona.⁷⁸ Por lo tanto, debe evitarse el uso de fenitoína a menos de que no exista otro antiepiléptico alternativo adecuado.

Dos estudios aleatorios demostraron la superioridad de la resección quirúrgica seguida de radioterapia comparada con la radioterapia sola en el tratamiento de los pacientes con metástasis cerebrales intraparenquimatosas únicas.^{73,79} El primer estudio demostró que la resección quirúrgica temprana aumento la supervivencia promedio de 15 a 40 semanas, el segundo indicó un aumento de seis a 10 meses. En caso de enfermedad sistémica no controlada, la cirugía inicial proporciona muy escaso o ningún beneficio en comparación con la radioterapia sola. Otro estudio, un análisis retrospectivo de gran tamaño en pacientes con metástasis cerebrales solitarias, comparó la cirugía como único procedimiento con la cirugía seguida de radioterapia cerebral total.⁸⁰ En este trabajo se encontró que los pacientes con enfermedad sistémica controlada tuvieron beneficio en la supervivencia al añadir radioterapia a la cirugía, aunque este beneficio no existió en los enfermos con enfermedad no controlada. Por lo tanto, los pacientes que tienen metástasis cerebrales solitarias y enfermedad sistémica controlada deben someterse a resección quirúrgica siempre que sea posible, seguida de radioterapia. Los enfermos con metástasis cerebrales solitarias que no son resecables o que tienen enfermedad sistémica no controlada deben recibir radioterapia cerebral total.

La radioterapia cerebral total proporciona paliación importante y aumenta la supervivencia en los pacientes que tienen metástasis intraparenquimatosas múltiples. Algunos estudios han sugerido que la cirugía inicial en pacientes con metástasis intraparenquimatosas múltiples proporciona cierto beneficio,⁸¹ pero otros no han encontrado ventajas con este procedimiento.⁸² En vista de que no existen datos de estudios clínicos prospectivos, los pacientes con dos o más metástasis intraparenquimatosas deben recibir tratamiento con radioterapia cerebral total, y no con resección quirúrgica inicial.

En la actualidad existen técnicas para administrar dosis altas de radiación ionizante dirigida en forma estereotáctica a volúmenes tumorales definidos respetando en forma relativa el tejido normal circundante. Estas técnicas se han usado con éxito en series pequeñas de pacientes para tratar metástasis cerebrales solitarias o metástasis cerebrales recurrentes.^{83,84} En el tratamiento primario de las metástasis intraparenquimatosas la radioterapia con dirección estereotáctica debe ser seguida de radiación cerebral total.⁸⁵

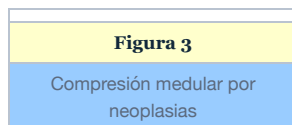
COMPRESION EPIDURAL DE LA MEDULA ESPINAL

La compresión epidural de la médula espinal o de la cola de caballo ocurre durante la evolución de la enfermedad en el cinco a 10 por ciento de los pacientes con neoplasias. Los enfermos con cáncer de mama, de pulmón, de próstata, linfoma, carcinoma renal o sarcoma tienen un mayor riesgo.⁸⁶⁻⁸⁹ El sitio de compresión epidural es torácico en el 70 por ciento de los pacientes, lumbar en el 20 por ciento y cervical en el 10 por ciento.^{87,88} Más del 30 por ciento de los enfermos tienen compresión epidural en varios niveles.

Fisiopatología

El espacio epidural se encuentra entre la duramadre de la médula espinal y el canal óseo. Las lesiones ocupativas en el espacio epidural pueden causar lesión a la médula o a la cola de caballo por distorsión mecánica directa y lesión a la médula o por compromiso vascular con edema, isquemia e infarto.

Casi todas las masas epidurales son resultado de extensión de metástasis de la columna vertebral, en especial de los cuerpos vertebrales. También puede ocurrir afección del espacio epidural por extensión a través del foramen intervertebral o del plexo venoso de Batson en pacientes con aumento de la presión intrabdominal [ver figura 3].



Presentación

Más del 95 por ciento de los pacientes con compresión epidural causada por una neoplasia tienen dolor, local o radicular, como primer síntoma y en el momento del diagnóstico [ver tabla 2].^{89,90,91} El dolor suele ser constante y progresivo, y aumenta con la maniobra de Valsalva o al elevar las extremidades inferiores en forma recta.^{89,91} A diferencia del dolor por lesión discal, el dolor por compresión epidural típicamente empeora al recostarse. Con frecuencia existe dolor a la percusión vertebral. Es frecuente la pérdida sensorial en una distribución distal al sitio de compresión, que puede ser rápidamente progresivo, pero este síntoma tienen poco valor para localizar el nivel de compresión.

Tabla 2 Signos y síntomas asociados con la compresión epidural de la médula espinal¹⁹⁰

<i>Signo o síntoma</i>	<i>Primer síntoma (%)</i>	<i>Síntomas en el momento del diagnóstico (%)</i>
Dolor	96	96
Debilidad	2	76
Disfunción autonómica	0	57
Pérdida sensorial	0	51
Ataxia	2	3
Herpes zoster	0	2
Espasmos flexores	0	1

Existe debilidad, que suele ser bilateral, simétrica, y rápidamente progresiva, en el 75 por ciento de los pacientes en el momento del diagnóstico.^{87,90} La disfunción autonómica de la vejiga o del intestino es un signo tardío. La duración y severidad de la disfunción neurológica antes del inicio del tratamiento son factores predictores de si la función neurológica puede mantenerse o restablecerse.^{87,89}

Diagnóstico

Debido a que el pronóstico para la recuperación de las deficiencias neurológicas secundarias a compresión medular se relaciona con la duración y gravedad de los trastornos al inicio del tratamiento, son indispensables un alto grado de sospecha y realizar un diagnóstico pronto. Las radiografías de la columna y los gammagramas óseos suelen ser anormales en los pacientes con compresión epidural, pero no son lo suficiente sensibles ni específicos para realizar el diagnóstico definitivo o localizar la lesión.⁸⁹

Aún no es claro cuál es el método de evaluación radiográfica más adecuado. La mielografía y la IRM de la columna son los métodos más sensibles y específicos de evaluación.^{92,93} La mielografía tiene la ventaja de que puede observarse toda la columna vertebral en un solo estudio, además, es muy sensible y accesible. Sin embargo, es un estudio invasor y puede ser molesto para el paciente con dolor óseo severo. La IRM de la columna, en especial con adición de gadolinio, es muy sensible, no invasora y más útil que la mielografía para detectar metástasis intramedulares. La RM de la columna debe incluir su totalidad, por lo que puede ser muy tardada y costosa. Por lo general no se indica la TC porque la capacidad de este estudio para evaluar toda la columna con eficacia y la sensibilidad para detectar enfermedad epidural son inferiores a las de la TC con mielografía, la mielografía sola o la IRM.^{88,89,94}

Las recomendaciones actuales para el estudio radiográfico de un paciente con posible compresión epidural consisten en realizar radiografía simple de columna seguida de mielografía, TC-mielografía o IRM con contraste de gadolinio, estudios que deben abarcar toda la columna.

Tratamiento

El tratamiento de la compresión de la epidural de la médula debe iniciarse de inmediato, en especial en pacientes con inicio reciente o progresión de disfunción neurológica. La dexametasona alivia el dolor en muchos pacientes y puede disminuir el edema localizado en el área de compresión.⁷⁷ Se ha sugerido una dosis de dexametasona de 4 a 100 mg cada seis horas. Independientemente de la dosis elegida, esta debe disminuirse en forma gradual para reducir la toxicidad por esteroides.⁹⁵

La clave del tratamiento en la radioterapia a nivel del sitio de compresión con un margen de tejido normal por arriba y debajo del mismo. La tolerancia de la médula espinal a la radioterapia se relaciona tanto con el tamaño de la fracción como con la dosis total acumulada. Cuando existen metástasis múltiples sincrónicas o metacrónicas se requiere un plan de tratamiento muy cuidadoso para minimizar la necesidad de tratar en forma seriada áreas adyacentes de la médula. Con el tratamiento seriado es especialmente difícil establecer campos de radiación evitando superponer sus límites.

La cirugía para la compresión epidural puede aliviar el dolor, detener la progresión de las deficiencias neurológicas, estabilizar la columna y

proporcionar un diagnóstico tisular de la neoplasia en el paciente sin un tumor primario identificado. Sin embargo, la mayoría de los enfermos con compresión epidural tienen enfermedad diseminada y un riesgo quirúrgico aumentado. Debido a la velocidad de recurrencia local cuando se usa cirugía en forma aislada, está justificado aplicar radioterapia local. Estudios recientes sobre tratamiento de la compresión epidural de la médula por medio de un enfoque quirúrgico agresivo han reportado resultados alentadores.^{96,97} Sin embargo, la mayoría de los estudios comparativos de cirugía más radioterapia o radioterapia aislada, no han demostrado diferencias significativas en el retorno de la función neurológica y de la supervivencia.

El paciente típico con una neoplasia conocida y compresión epidural de la médula debe recibir tratamiento inmediato con dexametasona y radioterapia local. Se tomará en cuenta la opción quirúrgica en los enfermos sin diagnóstico histológico de la neoplasia, que tienen una columna ósea inestable, cuyos síntomas han progresado durante la radioterapia o cuyos síntomas han progresado a pesar de la administración de la dosis de radioterapia máxima tolerada.

METASTASIS INTRAMEDULARES

Las metástasis intramedulares son poco frecuentes, y ocurren sobre todo en pacientes con cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de colon o linfoma.⁹⁸ Las manifestaciones iniciales son semejantes a las de compresión epidural de la médula, excepto porque se asocian con debilidad motora que suele ser unilateral.⁹⁸ Las metástasis intramedulares deben diferenciarse de la compresión epidural, de las metástasis leptomeníngeas, de la mielopatía por radiación, de los tumores intramedulares primarios y de la mielopatía necrosante.⁹⁹ La mielografía puede revelar edema fusiforme de la médula espinal, pero con frecuencia es normal. La TC de alta resolución o la IRM con contraste con gadolinio es superior a la mielografía para identificar las metástasis intramedulares. Los principios de tratamiento son semejantes a los de la compresión epidural de la médula.^{98,99}

METASTASIS LEPTOMENINGEAS

Las metástasis leptomeníngeas son raras. Se observan sobre todo en pacientes con cáncer de pulmón, cáncer de mama, melanoma o linfoma, y se asocian con mal pronóstico.¹⁰⁰

Los signos y síntomas de las metástasis leptomeníngeas pueden referirse al cerebro, los pares craneales o la columna. En los pacientes con neoplasias, la presencia de signos o síntomas que indican más de una localización dentro del eje craneoespinal deben siempre sugerir la posibilidad de metástasis leptomeníngeas. La cefalea, los cambios en el estado mental, la ataxia, la náusea, el vómito, la diplopia, la paresia facial, la debilidad de miembros inferiores, las parestesias, la asimetría en los reflejos y el dolor de la columna son especialmente frecuentes. El examen del líquido cefalorraquídeo suele ser anormal, y destacan el aumento en los niveles de proteínas y la citología positiva.¹⁰⁰ La pleocitosis en el LCR puede considerarse como una manifestación de afección leptomeníngea en pacientes con leucemia o linfoma. La TC con medio de contraste o la IRM con gadolinio pueden ser anormales, pero son frecuentes los estudios falsos negativos.^{101,102}

Pueden alcanzarse concentraciones terapéuticas de metotrexate, citarabina y tiotepa en el LCR por medio de la aplicación lumbar o por instilación intraventricular. El uso de reservorios subcutáneos comunicados por un catéter que se inserta en el ventrículo lateral (reservorio de Ommaya) es un método seguro y conveniente para administrar la quimioterapia intratecal, y permite una distribución uniforme del medicamento en el LCR.¹⁰³ La respuesta al tratamiento depende sobre todo del tipo de tumor, el tratamiento previo y la extensión de la enfermedad. La administración sistémica de la quimioterapia suele asociarse con niveles muy bajos en LCR. Puede administrarse en los sitios especialmente sintomáticos o peligrosos. Los pacientes que desarrollan afección leptomeníngea por leucemias, linfomas o cáncer de mama pueden presentar paliación importante y mejoría en la supervivencia con el tratamiento inmediato y agresivo.¹⁰³ Como en el caso de otras urgencias del SNC, el grado de disfunción neurológica en el momento del inicio del tratamiento predice el grado de mejoría que puede alcanzarse.

Reconocimientos

Figuras 1 y 3 Carol Donner.

Bibliografía

1. Hancock EW: Neoplastic pericardial disease. *Cardiol Clin* 8:673, 1990
2. Kralstein J, Frishman WH: Malignant pericardial diseases: diagnosis and treatment. *Cardiol Clin* 5:583, 1987 [PMID 3135936]
3. Hancock EW: Subacute effusive-constrictive pericarditis. *Circulation* 43: 183, 1971
4. Braverman AC, Antin JH, Plappert MT, et al: Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation: a prospective evaluation of new dosing regimens. *J Clin Oncol* 9:1215, 1991 [PMID 2045862]
5. Bristow MR, Thompson PD, Martin RP, et al: Early anthracycline cardiotoxicity. *Am J Med* 65:823, 1978 [PMID 707541]
6. Mann T, Brodie BR, Grossman W, et al: Effusive-constrictive hemodynamic pattern due to neoplastic involvement of the pericardium. *Am J Cardiol* 41:781, 1978 [PMID 645585]
7. Kopecky SL, Callahan JA, Tajik AJ, et al: Percutaneous pericardial catheter drainage: report of 42 consecutive cases. *Am J Cardiol* 58:633, 1986 [PMID 3751934]
8. Davis S, Rambotti P, Grignani F: Intrapericardial tetracycline sclerosis in the treatment of malignant pericardial effusion: an analysis of thirty-three cases. *J Clin Oncol* 2:631, 1984
9. Walker-Renard PB, Vaughan LM, Sahn SA: Chemical pleurodesis for malignant pleural effusions. *Ann Intern Med* 120:56, 1994 [PMID 8250457]
10. Bell DR, Woods RL, Levi JA: Superior vena caval obstruction: a 10-year experience. *Med J Aust* 145:566, 1986 [PMID 3796366]
11. Sculier JP, Evans WK, Feld R, et al: Superior vena caval obstruction syndrome in small cell lung cancer. *Cancer* 57:847, 1986 [PMID 3002590]
12. Ahmann FR: A reassessment of the clinical implications of the superior vena caval syndrome. *J Clin Oncol* 2:961, 1984
13. Perez CA, Presant CA, Van Amburg AL III: Management of superior vena cava syndrome. *Semin Oncol* 5:123, 1978 [PMID 209564]
14. Perez-Soler R, McLaughlin P, Velasquez WS, et al: Clinical features and results of management of superior vena cava syndrome secondary to lymphoma. *J Clin Oncol* 2:260, 1984
15. Adelstein DJ, Hines SG, Carter SF, et al: Thromboembolic events in patients with malignant superior vena cava syndrome and the role of anticoagulation. *Cancer* 62: 2258, 1988 [PMID 3179939]
16. Oudkerk M, Heystraten FMJ, Stoter G: Stenting in malignant vena caval obstruction. *Cancer* 71:142, 1993 [PMID 8416711]
17. Colman RW, Rubin RN: Disseminated intravascular coagulation due to malignancy. *Semin Oncol* 17:172, 1990 [PMID 2183359]
18. Rosen PJ: Bleeding problems in the cancer patient. *Hematol Oncol Clin North Am* 6:1315, 1992
19. Zacharski LR, Wojtukiewicz MZ, Costantini V, et al: Pathways of coagulation/fibrinolysis activation in malignancy. *Semin Thromb Hemost* 18:104, 1992 [PMID 1574711]
20. Heimburger N, Paques E-P, Romisch J: Coagulation and fibrinolysis in cancer. *Behring Inst Mitt* 91:169, 1992 [PMID 1388019]
21. Bick RL: Coagulation abnormalities in malignancy: a review. *Semin Thromb Hemost* 18:353, 1992
22. Chan A, Woodruff RK: Complications and failure of anticoagulation therapy in the treatment of venous thromboembolism in patients with disseminated malignancy. *Aust N Z J Med* 22:119, 1992 [PMID 1530532]
23. Belt RJ, Leite C, Haas CD, et al: Incidence of hemorrhagic complications in patients with cancer. *JAMA* 239:2571, 1978 [PMID 660790]
24. Dutcher JP, Schiffer CA, Aisner J, et al: Incidence of thrombocytopenia and serious hemorrhage among patients with solid tumors. *Cancer* 53:557, 1984 [PMID 6692260]

25. Proia AD, Harden EA, Silberman HR: Mitomycin-induced hemolytic-uremic syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 108:959, 1984 [PMID 6210069]
26. Poch E, Gonzales-Clemente JM, Torras A, et al: Silent renal microangiopathy after mitomycin C therapy. *Am J Nephrol* 10:514, 1990 [PMID 2127509]
27. van der Lelie H, Baars JW, Rodenhuis S, et al: Hemolytic uremic syndrome after high dose chemotherapy with autologous stem cell support. *Cancer* 76:2338,1995 [PMID 8635040]
28. Fielding JWL, Fagg SL, Jones BG, et al: An interim report of a prospective, randomized, controlled study of adjuvant chemotherapy in operable gastric cancer: British Stomach Cancer Group. *World J Surg* 7:390, 1983
29. Snyder HW Jr, Mittelman A, Oral A, et al: Treatment of cancer chemotherapy-associated thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome by protein A immunoadsorption of plasma. *Cancer* 71:1882, 1993 [PMID 8448753]
30. Lyman NW, Michaelson R, Viscuso RL, et al: Mitomycin-induced hemolytic-uremic syndrome: successful treatment with corticosteroids and intense plasma exchange. *Arch Intern Med* 143:1617, 1983 [PMID 6870446]
31. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al: Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *J Infect Dis* 161: 381, 1990 [PMID 2179420]
32. Bodey GP, Jadeja L, Elting L: *Pseudomonas* bacteremia: retrospective analysis of 410 episodes. *Arch Intern Med* 145:1621, 1985 [PMID 3927867]
33. Pizzo PA: Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 328:1323, 1993
34. Malik IA, Abbas Z, Karim M: Randomised comparison of oral ofloxacin alone with combination of parenteral antibiotics in neutropenic febrile patients. *Lancet* 339: 1092, 1992 [PMID 1349112]
35. Rubenstein EB, Rolston K, Benjamin RS, et al: Outpatient treatment of febrile episodes in low-risk neutropenic patients with cancer. *Cancer* 71:3640, 1993 [PMID 8490912]
36. Malik IA, Khan WA, Karim M, et al: Feasibility of outpatient management of fever in cancer patients with low-risk neutropenia: results of a prospective randomized trial. *Am J Med* 98:224,1995 [PMID 7872337]
37. Morstyn G, Campbell L, Lieschke G, et al: Treatment of chemotherapy-induced neutropenia by subcutaneously administered granulocyte colony-stimulating factor with optimization of dose and duration of therapy. *J Clin Oncol* 7:1554, 1989 [PMID 2789274]
38. Gianni AM, Bregni M, Siena S, et al: Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor reduces hematologic toxicity and widens clinical applicability of high-dose cyclophosphamide treatment in breast cancer and non-Hodgkin's lymphom *J Clin Oncol* 8:768, 1990
39. Lazarus HM, Creger RJ, Gerson SL: Infectious emergencies in oncology patients. *Semin Oncol* 16:543, 1989 [PMID 2688114]
40. DePauw BE, Deresinski SC, Feld R, et al: Ceftazidime compared with piperacillin and tobramycin for the empiric treatment of fever in neutropenic patients with cancer: a multicenter randomized trial. *Ann Intern Med* 120:834,1994
41. Freifeld AG, Walsh T, Marshall D, et al: Monotherapy for fever and neutropenia in cancer patients: a randomized comparison of ceftazidime versus imipenem. *J Clin Oncol* 13:165,1995 [PMID 7799016]
42. Sugar AM: Empiric treatment of fungal infections in the neutropenic host: review of the literature and guidelines for use. *Arch Intern Med* 150:2258, 1990
43. Crawford J, Ozer H, Stoller R, et al: Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 325:164, 1991 [PMID 1711156]
44. Maher DW, Lieschke GJ, Green M, et al: Filgrastim in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 121:492,1994
45. American Society of Clinical Oncology recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 12:2471,1994

46. Anaissie EJ, Vartivarian S, Bodey GP, et al: Randomized comparison between antibiotics alone and antibiotics plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (*Escherichia coli*-derived) in cancer patients with fever and neutropenia. *Am J Med* 100:17,1996
47. Bohnsack JF, Brown EJ: The role of the spleen in resistance to infection. *Annu Rev Med* 37:49, 1986 [PMID 3518612]
48. Notter DT, Grossman PL, Rosenberg SA, et al: Infections in patients with Hodgkin's disease: a clinical study of 300 consecutive adult patients. *Rev Infect Dis* 2: 761, 1980 [PMID 6763305]
49. Siber GR, Weitzman SA, Aisenberg AC, et al: Impaired antibody response to pneumococcal vaccine after treatment for Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 299:442, 1978 [PMID 28483]
50. Mundy GR: Pathophysiology of cancer-associated hypercalcemia. *Semin Oncol* 17(suppl 5):10, 1990
51. Theriault RL: Hypercalcemia of malignancy: pathophysiology and implications for treatment. *Oncology* 7:47, 1993
52. Gucaip R, Ritch P, Wiernik PH, et al: Comparative study of pamidronate disodium and etidronate disodium in the treatment of cancer-related hypercalcemia. *J Clin Oncol* 10:134, 1992
53. Mosekilde L, Eriksen EF, Charles P: Hypercalcemia of malignancy: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Crit Rev Oncol Hematol* 11:1, 1991 [PMID 1883526]
54. Martin TJ, Grill V: Hypercalcemia in cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 43: 123, 1992 [PMID 1525053]
55. Bajorunas DR: Clinical manifestations of cancer-related hypercalcemia. *Semin Oncol* 17(suppl 5):16, 1990
56. Ralston SH, Gallacher SJ, Patel U, et al: Cancer-associated hypercalcemia: morbidity and mortality: clinical experience in 126 treated patients. *Ann Intern Med* 112: 499, 1990 [PMID 2138442]
57. Boisaubin EV, Lynch GR, Dresser R: Hypercalcemia of advanced malignancy: decision making and the quality of death. *Am J Med Sci* 301:314, 1991 [PMID 2021154]
58. Ralston SH, Gallacher SJ, Patel U, et al: Comparison of three intravenous bisphosphonates in cancer-associated hypercalcaemia. *Lancet* 2:1180, 1989 [PMID 2572902]
59. Purohit OP, Radstone CR, Anthony C, et al: A randomised double-blind comparison of intravenous pamidronate and clodronate in the hypercalcemia of malignancy. *Br J Cancer* 72:1289,1995 [PMID 7577484]
60. Thurlimann B, Waldburger R, Senn HJ, et al: Plicamycin and pamidronate in symptomatic tumor-related hypercalcemia: a prospective randomized crossover trial. *Ann Oncol* 3:619, 1992
61. Ralston SH, Gardner MD, Dryburgh FJ, et al: Comparison of aminohydroxypropylidene diphosphonate, mithramycin, and corticosteroids/calcitonin in treatment of cancer-associated hypercalcemia. *Lancet* 2:907, 1985 [PMID 2865417]
62. Nussbaum SR, Younger J, VandePol CJ, et al: Single-dose intravenous therapy with pamidronate for treatment of hypercalcemia of malignancy: comparison of 30-, 60-, and 90-mg dosages. *Am J Med* 95:297,1993 [PMID 8368227]
63. Gucaip R, Theriault R, Gill I, et al: Treatment of cancer-associated hypercalcemia: double-blind comparison of rapid and slow intravenous infusion regimens of pamidronate disodium and saline alone. *Arch Intern Med* 154:1935,1994 [PMID 8074597]
64. Ritch PS: Treatment of cancer-related hypercalcemia. *Semin Oncol* 17(suppl 5):26, 1990
65. Hosking DJ, Stone MD, Foote JW: Potentiation of calcitonin by corticosteroids during the treatment of the hypercalcaemia of malignancy. *Eur J Clin Pharmacol* 38:37, 1990
66. Warrell RP Jr, Israel R, Frisone M, et al: Gallium nitrate for acute treatment of cancer-related hypercalcemia: a randomized, double-blind comparison to calcitonin. *Ann Intern Med* 108:669, 1988 [PMID 3282463]

67. Warrell RP Jr, Murphy WK, Schulman P, et al: A randomized double-blind study of gallium nitrate compared with etidronate for acute control of cancer-related hypercalcemia. *J Clin Oncol* 9:1467, 1991 [PMID 1906532]
68. Kristensen B, Ejlersen B, Holmegaard SN, et al: Prednisolone in the treatment of severe malignant hypercalcaemia in metastatic breast cancer: a randomized study. *J Intern Med* 232:237, 1992 [PMID 1402620]
69. Silverman P, Distelhorst CW: Metabolic emergencies in clinical oncology. *Semin Oncol* 16:504, 1989 [PMID 2688110]
70. Arrambide K, Toto RD: Tumor lysis syndrome. *Semin Nephrol* 13:273, 1993 [PMID 8321927]
71. Barton JC: Tumor lysis syndrome in nonhematopoietic neoplasms. *Cancer* 64: 738, 1989
72. Hande KR, Garrow GC: Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med* 94:133, 1993 [PMID 8430709]
73. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al: A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 322:494, 1990 [PMID 2405271]
74. Berman CG, Clark RA: Diagnostic imaging in cancer. *Prim Care* 19:677, 1992 [PMID 1465483]
75. Laws ER Jr, Thapar K: Brain tumors. *CA Cancer J Clin* 43:263, 1993 [PMID 8364768]
76. Cairncross JG, Kim JH, Posner JB: Radiation therapy for brain metastases. *Ann Neurol* 7:529, 1980 [PMID 7436358]
77. Weissman DE: Glucocorticoid treatment for brain metastases and epidural spinal cord compression: a review. *J Clin Oncol* 6:543, 1988
78. Delattre JY, Safai B, Posner JB: Erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome in patients receiving cranial irradiation and phenytoin. *Neurology* 38:194, 1988 [PMID 3340279]
79. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, et al: Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 33:583, 1993
80. Smalley SR, Laws ER Jr, O'Fallon JR, et al: Resection for solitary brain metastasis: role of adjuvant radiation and prognostic variables in 229 patients. *J Neurosurg* 77:531, 1992
81. Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, et al: Surgical treatment of multiple brain metastases. *J Neurosurg* 79:210, 1993 [PMID 8331402]
82. Hazuka MB, Burleson WD, Stroud DN, et al: Multiple brain metastases are associated with poor survival in patients treated with surgery and radiotherapy. *J Clin Oncol* 11:369, 1993
83. Adler JR, Cox RS, Kaplan I, et al: Stereotactic radiosurgical treatment of brain metastases. *J Neurosurg* 76:444, 1992 [PMID 1738025]
84. Loeffler JS, Kooy HM, Wen PY, et al: The treatment of recurrent brain metastases with stereotactic radiosurgery. *J Clin Oncol* 8:576, 1990 [PMID 2179476]
85. Fuller BG, Kaplan ID, Adler J, et al: Stereotaxic radiosurgery for brain metastases: the importance of adjuvant whole brain irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23:413, 1992
86. Constans JP, de Divitiis E, Donzelli R, et al: Spinal metastases with neurological manifestations: review of 600 cases. *J Neurosurg* 59:111, 1983 [PMID 6864265]
87. Bach F, Larsen BH, Rohde K, et al: Metastatic spinal cord compression: occurrence, symptoms, clinical presentations and prognosis in 398 patients with spinal cord compression. *Acta Neurochir (Wien)* 107:37, 1990 [PMID 2096606]
88. Grant R, Papadopoulos SM, Greenberg HS: Metastatic epidural spinal cord compression. *Neurol Clin* 9:825, 1991 [PMID 1758428]
89. Byrne TN: Spinal cord compression from epidural metastases. *N Engl J Med* 327:614, 1992

90. Gilbert RW, Kim J-H, Posner JB: Epidural spinal cord compression from metastatic tumor: diagnosis and treatment. *Ann Neurol* 3:40, 1978 [PMID 655653]
91. Posner JB: Back pain and epidural spinal cord compression. *Med Clin North Am* 71:185, 1987
92. Li KC, Poon PY: Sensitivity and specificity of MRI in detecting malignant spinal cord compression and in distinguishing malignant from benign compression fractures of vertebrae. *Magn Reson Imaging* 6:547, 1988 [PMID 3067022]
93. Helweg-Larsen S, Wagner A, Kjaer L, et al: Comparison of myelography combined with postmyelographic spinal CT and MRI in suspected metastatic disease of the spinal canal. *J Neurooncol* 13:231, 1992 [PMID 1517800]
94. Boogerd W, van der Sande JJ: Diagnosis and treatment of spinal cord compression in malignant disease. *Cancer Treat Rev* 19:129, 1993 [PMID 8481926]
95. Heimdal K, Hirschberg H, Sletteb?? H, et al: High incidence of serious side effects of high-dose dexamethasone treatment in patients with epidural spinal cord compression. *J Neurooncol* 12:141, 1992 [PMID 1560260]
96. Landmann C, Hunig R, Gratzl O: The role of laminectomy in the combined treatment of metastatic spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 24:627, 1992 [PMID 1429084]
97. Cooper PR, Errico TJ, Martin R, et al: A systematic approach to spinal reconstruction after anterior decompression for neoplastic disease of the thoracic and lumbar spine. *Neurosurg* 32:1, 1993
98. Grem JL, Burgess J, Trump DL: Clinical features and natural history of intramedullary spinal cord metastasis. *Cancer* 56:2305, 1985 [PMID 4052974]
99. Winkelman MD, Adelstein DJ, Karlins NL: Intramedullary spinal cord metastasis: diagnostic and therapeutic considerations. *Arch Neurol* 44:526, 1987 [PMID 3579664]
100. Wasserstrom WR, Glass JP, Posner JB: Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumors: experience with 90 patients. *Cancer* 49:759, 1982 [PMID 6895713]
101. Chamberlain MC, Sandy AD, Press GA: Leptomeningeal metastasis: a comparison of gadolinium-enhanced MR and contrast-enhanced CT of the brain. *Neurology* 40:435, 1990 [PMID2314584]
102. Cascino TL: Neurologic complications of systemic cancer. *Med Clin North Am* 77: 265, 1993
103. Shapiro WR, Posner JB, Ushio Y, et al: Treatment of meningeal neoplasms. *Cancer Treat Rep* 61:733, 1977 [PMID 577896]
104. Carlson RW: Palliation of lung cancer: Part I: thoracic complications and pain control. *Primary Care & Cancer*, April 19, 1987

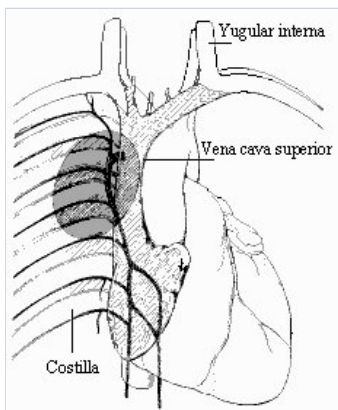


Figura 1 Obstrucción de la vena cava superior La obstrucción de la vena cava superior en pacientes con neoplasias es causada por compresión de la pared de los vasos por ganglios linfáticos tumorales o por invasión directa de la pared de los vasos por el tumor. La región sombreada indica el sitio de obstrucción más frecuente.

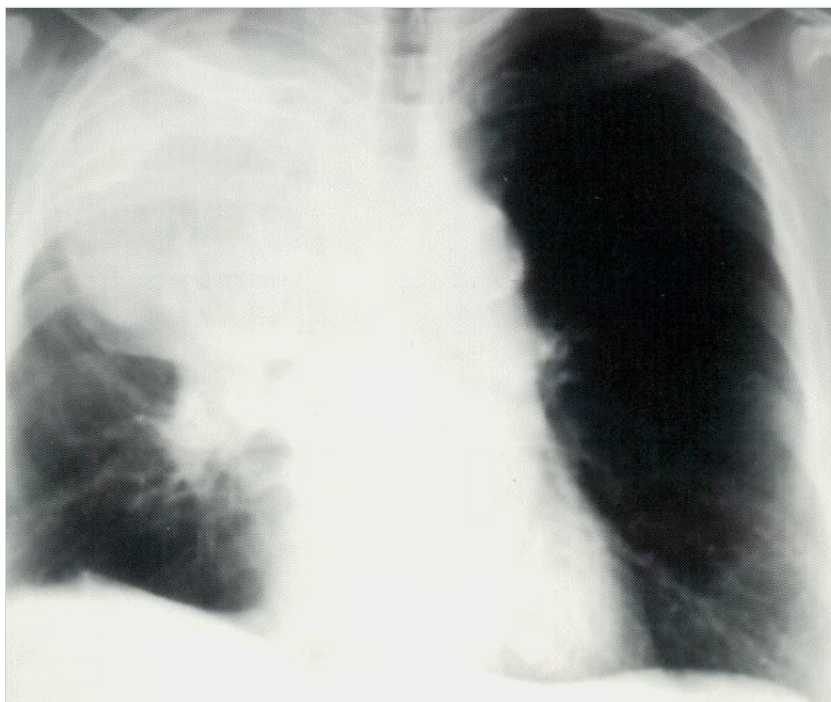


Figura 2a Síndrome de vena cava superior (a) Se muestra la radiografía de tórax de un paciente con cáncer pulmonar de células pequeñas y un síndrome de la vena cava superior (SVCS). (b) En la TC con medio de contraste del mismo paciente se observa que la vena cava superior, de pared delgada y con incremento en el contraste, está comprimida por una masa tumoral con forma de media luna (flecha).

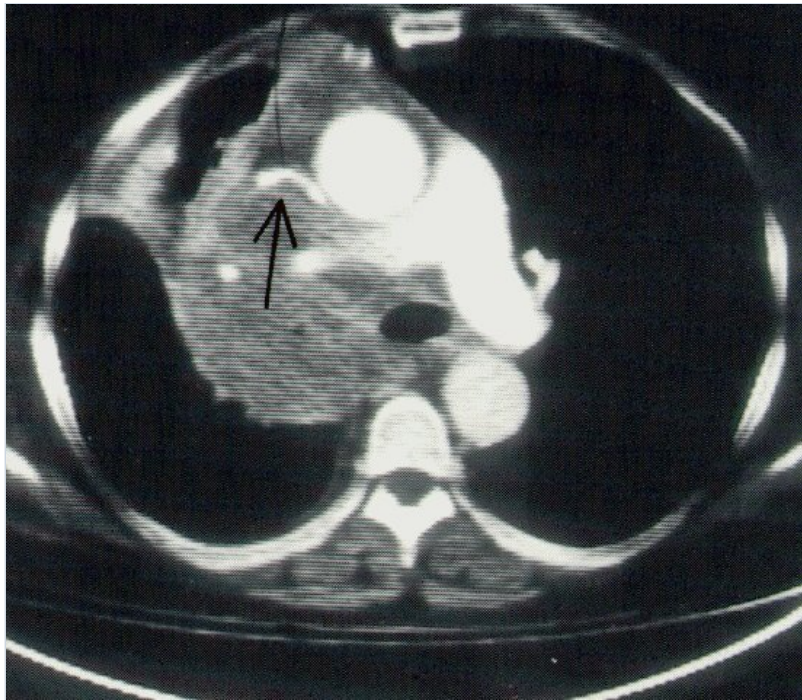


Figura 2b Síndrome de vena cava superior (a) Se muestra la radiografía de tórax de un paciente con cáncer pulmonar de células pequeñas y un síndrome de la vena cava superior (SVCS). (b) En la TC con medio de contraste del mismo paciente se observa que la vena cava superior, de pared delgada y con incremento en el contraste, está comprimida por una masa tumoral con forma de media luna (flecha).

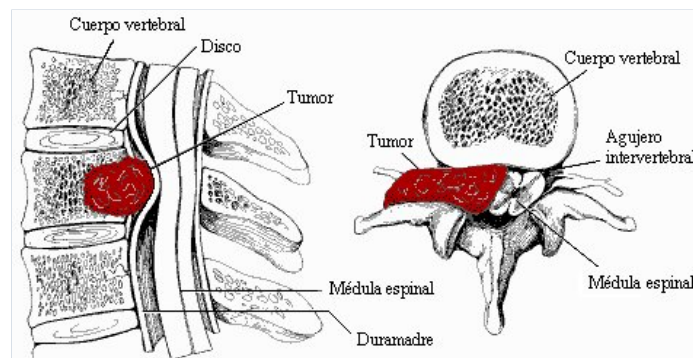


Figura 3 Compresión medular por neoplasias La compresión de la médula espinal como una complicación de la enfermedad neoplásica puede ser causada por extensión de una metástasis localizada en un cuerpo vertebral (a , corte sagital) o por extensión de un tumor a través del agujero intervertebral (b , corte transversal).

XIII TUMORES OSEOS

DR. STEPHEN M. KRANE

DR. LEE SIMON

Fisiopatología

Las neoplasias óseas se originan de los linajes mesenquimatosos, hematopoyético y vascular. Las células mesenquimatosas incluyen condrocitos, osteoblastos y fibroblastos del estroma; las células hematopoyéticas son los precursores de los osteoclastos, y las células vasculares (endoteliales y de músculo liso) son componentes de los vasos sanguíneos. La índole de las neoplasias óseas con frecuencia refleja el fenotipo normal de las células que los componen, como su morfología y organización multicelular y el tipo de matriz extracelular que producen.

La localización de los tumores óseos y la reacción que inducen en el tejido que los rodea influyen en su evolución. Por ejemplo, el cartílago articular o la placa de crecimiento parecen proporcionar una barrera a la diseminación del tejido neoplásico. Aunque las lesiones benignas en ocasiones se relacionan con la formación de hueso nuevo denso en el tejido circundante, las neoplasias malignas, así como las benignas, suelen inducir la resorción del hueso que los rodea. Parece ser que el tumor o las células normales que infiltran el tumor, como los monocitos-macrófagos, producen sustancias que directa o indirectamente estimulan a los osteoclastos para la resorción ósea; estas sustancias pueden también inducir el reclutamiento de los osteoclastos y causar su diferenciación a partir de células precursoras.¹ Las sustancias que podrían actuar de esta manera son los factores transformadores del crecimiento, la interleucina-1, el factor de necrosis tumoral (FNT) y un péptido derivado del tumor relacionado con la hormona paratiroidea que comparte algunas secuencias con la porción amino terminal de esta hormona.^{2,3}

Clasificación de los tumores óseos

MIELOMA MULTIPLE

El tumor maligno de hueso más frecuente en los adultos es el mieloma múltiple, que se origina de células del linaje de los linfocitos. Se diagnostican aproximadamente 10,000 casos nuevos de mieloma múltiple cada año en los Estados Unidos. Las células del mieloma producen una linfotóxina con estructura similar al FNT y que se une al mismo receptor que el FNT. Esta linfotóxina puede ser responsable del mayor número de osteoclastos que se observan en el hueso no afectado en la periferia de las lesiones del mieloma, que casi siempre son osteolíticas.

Los linfomas malignos pueden ser primarios de hueso, en donde de manera típica inducen una respuesta osteolítica; sin embargo, la enfermedad de Hodgkin puede producir lesiones esclerosas en el hueso.

TUMOR DE EWING

El tumor o sarcoma de Ewing es un tumor maligno poco frecuente que casi siempre ocurre en individuos menores de 30 años.⁴ Los sitios afectados con más frecuencia son la pelvis, el fémur y la tibia. En términos generales, el tumor de Ewing es considerado el más letal de todos los tumores óseos; las metástasis, que con frecuencia afectan el pulmón, la pleura o los ganglios linfáticos, están presentes en el momento del diagnóstico en el 15 a 35 por ciento de los pacientes, dependiendo de la serie revisada.^{4,5} El examen histológico demuestra que estas neoplasias están compuestas por pequeñas células redondas que varían poco en tamaño y forma y que poseen mínimo estroma. Aunque la célula que da origen al tumor de Ewing se desconoce, la evidencia obtenida por medio de tinción específica para enolasa neuronal y la utilización de anticuerpos Leu-7 monoclonales sugiere que esta célula podría ser de origen neuroectodérmico.⁶ Además, los pacientes con sarcoma de Ewing, así como los que tienen tumores neuroectodérmicos periféricos malignos, tienen una traslocación característica entre los cromosomas 11 y 22,^{7,8} que parece causar la producción de un oncogén de fusión.⁹

Antes de 1970, sólo un cinco por ciento de los pacientes tratados con cirugía o radiación solas alcanzaban una supervivencia prolongada. La terapéutica multimodal con cirugía, radiación local y quimioterapia adyuvante (con frecuencia una combinación de ciclofosfamida y doxorubicina) ha permitido una supervivencia libre de enfermedad a largo plazo en alrededor del 50 por ciento de los pacientes, aún en aquellos individuos con metástasis evidentes en el momento del diagnóstico.^{4,5,10} El pronóstico para los pacientes con linfoma no Hodgkin del hueso tratado, lesión que en ocasiones puede ser confundida con el tumor de Ewing, es mucho mejor que el de este último, y por lo tanto estas dos lesiones deben diferenciarse con claridad.¹²

CONDROSARCOMAS

Los condrosarcomas son tumores óseos primarios compuestos por células neoplásicas en proliferación relacionadas con los condrocitos; estos tumores afectan principalmente adultos jóvenes.¹³ El examen histológico con frecuencia demuestra conjuntos de células con núcleos pleomórficos y a menudo múltiples, parecidos a las células del cartílago. La interpretación de estos cambios histológicos es difícil debido a que otras lesiones de comportamiento clínico benigno, como los condromas de la mano, también pueden ser hipercelulares y semejan lesiones malignas. Los tumores de una variedad especialmente maligna se asocian con frecuencia con alteraciones en los cromosomas 17 o 13, o con alteraciones del gen supresor de tumores *p53*.¹⁴⁻¹⁶

Los condrosarcomas se encuentran con frecuencia en la cintura pélvica y en las costillas, en la cintura escapular y en la epífisis superior del fémur y del húmero. Las lesiones crecen en forma lenta y a menudo destruyen el hueso adyacente. El examen radiológico puede mostrar zonas moteadas con densidad aumentada que indican mineralización de la matriz cartilaginosa o la presencia de hueso mineralizado.

Los condrosarcomas a menudo se tratan con resección radical; pueden ocurrir recurrencias tardías, y con frecuencia los tumores han dado metástasis antes de la cirugía. En los pacientes con condrosarcomas que se originan en la pared torácica son factores pronósticos adversos la ocurrencia de metástasis en el momento del diagnóstico o durante la evolución, la edad mayor de 50 años, la resección incompleta y la recurrencia local.¹⁷

OSTEOSARCOMAS

Los osteosarcomas son tumores primarios de hueso que se derivan de células del linaje osteoblástico.¹⁸⁻²⁰ Estos tumores son raros, sobre todo en adultos; sólo se diagnostican cerca de 1,500 casos nuevos cada año. Con mayor frecuencia los osteosarcomas ocurren en adolescentes, en la etapa de crecimiento acelerado. La lesión primaria suele encontrarse en aquellas porciones de los huesos largos en las que la velocidad de crecimiento es mayor, como el hueso metafisario de la porción distal del fémur, la porción proximal de la tibia y la porción proximal del húmero. Menos del 10 por ciento de los osteosarcomas primarios ocurren en el cráneo y mandíbula, vértebras o pelvis.

Un porcentaje importante de osteosarcomas en adultos se asocian con la enfermedad de Paget del hueso o con sitios de radiación previa. La prevalencia de osteosarcoma en la enfermedad de Paget es menor del uno por ciento.²¹⁻²³ Se ha propuesto que estos sarcomas se desarrollan en los sitios de las fracturas óseas de la enfermedad de Paget, pero esta relación no se ha confirmado. Los sarcomas en la enfermedad de Paget se presentan con mayor frecuencia en la pelvis, fémur, húmero, cráneo y huesos faciales, y sólo en raras ocasiones en las vértebras. Los cambios malignos siempre parecen originarse dentro de los focos de la enfermedad de Paget.

El aspecto histológico de los osteosarcomas, incluyendo los que ocurren en la enfermedad de Paget, es muy variado, desde el predominio fibroso hasta el óseo perfecto. Casi siempre se encuentra hueso bien formado, al menos focos pequeños, y esta característica distingue los osteosarcomas de los fibrosarcomas, que pueden originarse en los tejidos blandos adyacentes al hueso.

Patogenia

Aunque se desconoce la causa del osteosarcoma, la exposición a la radiación ionizante y la presencia de enfermedad de Paget son factores predisponentes en adultos, y los factores genéticos también parecen tener un papel importante. Por ejemplo, se ha notado un aumento importante en la incidencia de osteosarcoma en los hermanos de los pacientes afectados.²⁴ Además, existe un gran aumento en la incidencia de osteosarcoma entre los individuos que han padecido retinoblastoma, una neoplasia que se considera posee una base genética.^{25,26} La pérdida de material genético del brazo largo del cromosoma 13, que se observa a menudo en individuos con retinoblastoma, también se ha descrito en pacientes con osteosarcomas.²⁷ Se ha propuesto que puede encontrarse un alelo que predispone al tumor en el locus de retinoblastoma, y que la inactivación del alelo normal en un retinoblasto sensible provoca el retinoblastoma. Del mismo modo, una mutación somática que produjera homocidad para dicho alelo en una célula ósea adecuada podría conducir al osteosarcoma. Es probable que las mutaciones en genes supresores de tumores, como el gen de retinoblastoma (*Rb*) y el *p53* sean importantes en la patogenia del osteosarcoma.²⁸ El gen *p53* se localiza en el brazo corto del cromosoma 17, la expresión de la proteína *p53* se asocia con transformación maligna en varios modelos tumorales experimentales, y clínicamente se asocia con otras neoplasias.^{16,29}

Figura 1

Osteosarcoma en la enfermedad de Paget

Diagnóstico

La presencia de un tumor óseo suele manifestarse por la aparición de una tumoración de tejidos blandos o deformidad en una extremidad, dolor local, o la llamada fractura patológica (esto es, una fractura que ocurre en un paciente sin un traumatismo que lo justifique). En ocasiones las lesiones óseas o aún las metástasis pulmonares pueden ser detectadas como datos incidentales en una radiografía, y en casos raros el aumento en la actividad de la fosfatasa alcalina sérica proporciona el primer signo de un osteosarcoma oculto. El diagnóstico y las decisiones acerca del tratamiento deben tomarse en conjunto por cirujanos ortopeditas, patólogos y radiólogos, debido a que la mayoría de los médicos han tenido poca experiencia en la interpretación de las alteraciones observadas en las imágenes radiológicas, la tomografía computada (TC) y la imagen por resonancia magnética (IRM), o de los cambios histológicos que se observan en la biopsia.¹⁸ Pueden surgir problemas en el diagnóstico debido a que ciertas enfermedades no malignas producen cambios compatibles con tumores óseos. Por ejemplo, los signos radiológicos en la miositis osificante traumática pueden semejar a los que se observan en el osteosarcoma, y los componentes celulares de esta lesión en ocasiones pueden sugerir cáncer. De hecho, algunos individuos han sufrido amputaciones innecesarias.³⁰

La fosfatasa alcalina, una enzima que en condiciones normales se encuentra sólo en los osteoblastos del hueso, suele estar aumentada en el tejido osteosarcomatoso; el nivel sérico de esta enzima puede también estar aumentado, sobre todo en los pacientes con tumores de predominio osteogénico. La extirpación del tumor óseo provoca disminución en el nivel sérico de la fosfatasa alcalina, pero con frecuencia el nivel se eleva de nuevo cuando las lesiones recurren en forma local o dan metástasis.

Los signos radiológicos de los osteosarcomas varían en relación a varios factores: fenotipo celular, velocidad de proliferación de las células neoplásicas, tipo de la matriz extracelular producida y grado de mineralización, localización del tumor en el hueso y respuesta del hueso y tejidos blandos que lo rodean. Algunos tumores tienen aspecto radiopaco debido a la presencia de espículas de hueso organizado, mientras otros son radiolúcidos y contienen sólo pequeñas áreas de mineralización amorfa. Pueden existir interrupciones corticales del hueso, y en ocasiones se observa formación de hueso nuevo en el periostio en múltiples capas. El tumor puede invadir los tejidos blandos, penetrando en forma completa la corteza del hueso.

Puede utilizarse la TC para determinar de manera precisa la extensión de la lesión primaria, la presencia de invasión cortical y la magnitud de la afección de los tejidos blandos; en algunos casos este estudio puede proporcionar información acerca de la naturaleza de la lesión misma, esto es, el tipo específico de tumor óseo presente. Además, la TC es más útil que la radiografía convencional para determinar la existencia y extensión de las metástasis. La IRM puede proporcionar una mayor precisión diagnóstica que la TC sola, y puede ser muy valiosa en la clasificación por etapas del cáncer de hueso, en particular del osteosarcoma, y en la evaluación de la extensión de las metástasis y de la respuesta al tratamiento.³¹

Estadificación y pronóstico

En la actualidad se ha adoptado un sistema uniforme para la estadificación de los osteosarcomas, que toma en cuenta factores como el grado histológico del tumor, la extensión más allá del compartimiento óseo y la presencia de metástasis a distancia. Este sistema de clasificación permite una mejor planeación de los procedimientos quirúrgicos y el uso adecuado de la quimioterapia.¹⁸

El grado de aneuploidia y poliploidia de las células en los tumores óseos malignos, determinado por citometría de flujo, se relaciona de manera importante con el grado de malignidad establecido por los patólogos expertos en hueso.^{18,32} El aumento en la actividad de la fosfatasa alcalina en el suero o en el tejido del tumor se asocia a mal pronóstico.¹³ Por el contrario, una menor aneuploidia, niveles de fosfatasa alcalina más bajos y ciertas características histológicas, como la variante intramedular, se relacionan con un pronóstico mejor.³³

En los adolescentes los osteosarcomas crecen con rapidez y con frecuencia alcanzan el doble de su volumen en un mes. Las recaídas que se presentan después de que se ha logrado el control de la lesión primaria a menudo aparecen dentro del primer año, y rara vez después del segundo año. Antes de 1972 el único tratamiento para los niños o adolescentes con osteosarcomas era la amputación. El pronóstico era malo, y la supervivencia a cinco años se había mantenido alrededor de 20 por ciento durante varias décadas.²⁰ Sin embargo, al inicio de la década de 1970, la introducción de los programas de quimioterapia adyuvante combinada con cirugía mejoró en forma notable el pronóstico para los adolescentes con osteosarcoma: en este grupo de pacientes, la supervivencia libre de enfermedad a los cuatro o cinco años después del tratamiento ha aumentado a 80 por ciento o más. En las naciones en vías de desarrollo, donde existe un acceso limitado al tratamiento agresivo, la tasa de supervivencia a cinco años todavía es del 30 por ciento, semejante a la que prevalecía en naciones industrializadas antes del uso de la quimioterapia adyuvante.³⁴

Los adultos con osteosarcomas relacionados con la enfermedad de Paget o con exposición previa a radiación ionizante tienen un pronóstico peor. Estos tumores no suelen ser extirpables, y no se ha demostrado que la quimioterapia adyuvante sea eficaz para prolongar la supervivencia en los pacientes con osteosarcomas relacionados con la enfermedad de Paget.²²

Tratamiento

La cirugía radical aislada no logra la curación en cerca del 80 por ciento de los enfermos con osteosarcoma. Debido a que la amputación erradica la masa del tumor en individuos sin metástasis macroscópicas, es probable que el alto índice de fracasos sea causado por la presencia de metástasis microscópicas no detectadas. El pulmón es el sitio más frecuente de estas metástasis. Se han introducido varios programas de quimioterapia adyuvante agresiva en un esfuerzo para erradicar estos focos microscópicos. Estos programas han sido modificados para tratar los problemas especiales que presentan los tumores con datos que indican un peor pronóstico. Los métodos incluyen dosis altas de methotrexate y rescate con leucovorín, solo o combinado con doxorrubicina, bleomicina, ciclofosfamida, dactinomicina o cisplatino. Un tratamiento experimental a base de un tripéptido muramil modificado para activar a los macrófagos a destruir a las células tumorales, ha dado resultados promisorios en estudios en animales, y puede llegar a emplearse como tratamiento adyuvante para incrementar la eficacia de la quimioterapia tradicional en los pacientes con osteosarcomas.³⁵

En general, se acepta que es necesario practicar resecciones extensas, radicales o amputaciones para lograr el control local.^{10,18,20,36-47} En la actualidad se recomienda la administración de quimioterapia antes de la cirugía (quimioterapia neoadyuvante). La demora en la cirugía para administrar quimioterapia no aumenta el riesgo de metástasis. Los programas de quimioterapia neoadyuvante tienen varias ventajas, como la erradicación temprana de las micrometástasis y la identificación de posibles candidatos para procedimientos de conservación de una extremidad. Además, el tipo de respuesta del tumor primario al tratamiento inicial con quimioterapia puede ayudar en la elección de la quimioterapia posterior.

En pacientes con metástasis pulmonares aisladas se considera que la resección de las metástasis junto con quimioterapia es un enfoque razonable, en especial si las metástasis se limitan a un solo lóbulo. El éxito de la quimioterapia combinada con procedimientos de conservación de la extremidad, que utilizan aloinjertos óseos o prótesis como la segmentaria de metal para la parte distal del fémur, han permitido evoluciones favorables en el 60 a 80 por ciento de los pacientes con osteosarcomas.⁴⁶⁻⁴⁹ Son factores de mal pronóstico la afección importante del paquete neurovascular, la presencia de fracturas patológicas, la existencia de infección, el esqueleto con edad inmadura y la diseminación local extensa hacia el músculo.

Bibliografía

1. Mundy GR: Role of cytokines in bone resorption. *J Cell Biochem* 53:296, 1993
2. Strewler GJ, Stern PH, Jacobs JW, et al: Parathyroid hormonelike protein from human renal carcinoma cells: structural and functional homology with parathyroid hormone. *J Clin Invest* 80:1803, 1987 [PMID 3680530]
3. Strewler GJ, Nissenson RA: Peptide mediators of hypercalcemia in malignancy. *Annu Rev Med* 41:35, 1990 [PMID 2184736]
4. Bacci G, Picci P, Gherlinzoni F, et al: Localized Ewing's sarcoma of bone: ten years' experience at the Istituto Ortopedico Rizzoli in 124 cases treated with multimodal therapy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 21:163, 1985 [PMID 3987754]
5. Hayes FA, Thompson EI, Parvey L, et al: Metastatic Ewing's sarcoma: remission induction and survival. *J Clin Oncol* 5:1199, 1987 [PMID 3625245]
6. Kawaguchi K, Koike M: Neuron-specific enolase and Leu-7 immunoreactive small round-cell neoplasm: the relationship to Ewing's sarcoma in bone and soft tissue. *Am J Clin Pathol* 86:79, 1986
7. Roessner A, Jurgens H: Round cell tumours of bone. *Pathol Res Pract* 189:111, 1993 [PMID 8183732]

8. Stephenson CF, Bridge JA, Sandberg AA: Cytogenetic and pathologic aspects of Ewing's sarcoma and neuroectodermal tumors. Hum Pathol 23:1270, 1992 [PMID 1330877]
9. Dunn T, Praissman L, Hagag N, et al: *ERG* gene is translocated in an Ewing's sarcoma cell line. Cancer Genet Cytogenet 76:19, 1994 [PMID 8076344]
10. Mazanet R, Antman KH: Adjuvant therapy for sarcomas. Semin Oncol 18:603, 1991 [PMID 1775977]
11. Dirix LY, Van Oosterom AT: The role of ifosfamide in the treatment of adult soft tissue sarcomas, Ewing's sarcoma, and osteosarcoma: a review. Semin Oncol 17(suppl 4):50, 1990 [PMID 2185547]
12. Bacci G, Jaffe N, Emiliani E, et al: Therapy for primary non-Hodgkin's lymphoma of bone and a comparison of results with Ewing's sarcoma: ten years' experience at the Istituto Ortopedico Rizzoli. Cancer 57:1468, 1986 [PMID 3948127]
13. Bjornsson JW, Unni KK, Dahlin DC, et al: Clear cell chondrosarcoma of bone: observations in 47 cases. Am J Surg Pathol 8:223, 1984
14. Bridge JA, DeBoer J, Travis J, et al: Simultaneous interphase cytogenetic analysis and fluorescence immunophenotyping of dedifferentiated chondrosarcoma: implications for histopathogenesis. Am J Pathol 144:215, 1994 [PMID 8311109]
15. Orndal C, Mandahl N, Rydholm A, et al: Chromosome aberrations and cytogenetic intratumor heterogeneity in chondrosarcomas. J Cancer Res Clin Oncol 120:51, 1993 [PMID 8270609]
16. Wadayama B, Toguchida J, Yamaguchi T, et al: p53 expression and its relationship to DNA alterations in bone and soft tissue sarcomas. Br J Cancer 68:1134, 1993 [PMID 8260365]
17. Burt M, Fulton M, Wessner-Dunlap S, et al: Primary bony and cartilaginous sarcomas of chest wall: results of therapy. Ann Thorac Surg 54:226, 1992 [PMID 1637209]
18. Mankin HJ, Gebhardt MC: Advances in the management of bone tumors. Clin Orthop 200:73, 1985
19. Yunis EJ, Barnes L: The histologic diversity of osteosarcoma. Pathol Annu 21(pt 1):121, 1986 [PMID 3510412]
20. Goorin AM, Abelson HT, Frei E III: Osteosarcoma: fifteen years later. N Engl J Med 313:1637, 1985
21. Wick MR, Siegal GP, Unni KK, et al: Sarcomas of bone complicating osteitis deformans (Paget's disease): fifty years' experience. Am J Surg Pathol 5:47, 1981 [PMID 6941703]
22. Healey JH, Buss D: Radiation and pagetic osteogenic sarcomas. Clin Orthop 270: 128, 1991 [PMID 1884531]
23. Huvos AG: Osteogenic sarcoma of bones and soft tissues in older persons: a clinicopathologic analysis of 117 patients older than 60 years. Cancer 57:1442, 1986

24. Colyer RA: Osteogenic sarcoma in siblings. *Johns Hopkins Medical Journal* 145: 131, 1979
25. Abramson DH, Ellsworth RM, Kitchin FD, et al: Second nonocular tumors in retinoblastoma survivors: are they radiation-induced? *Ophthalmology* 91:1351, 1984
26. Helton KJ, Fletcher BD, Kun LE, et al: Bone tumors other than osteosarcoma after retinoblastoma. *Cancer* 71:2847, 1993 [PMID 8467462]
27. Dryja TP, Rapaport JM, Epstein J, et al: Chromosome 13 homozygosity in osteosarcoma without retinoblastoma. *Am J Hum Genet* 38:59, 1986 [PMID 3004203]
28. Fuchs N, Winkler K: Osteosarcoma. *Curr Opin Oncol* 5:667, 1993 [PMID 8364083]
29. Masuda H, Miller C, Koeffler HP, et al: Rearrangement of the p53 gene in human osteogenic sarcomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 84:7716, 1987 [PMID 2823272]
30. Unni KK, McLeod RA, Dahlin DC: Conditions that simulate primary neoplasms of bone. *Pathol Annu* 15(pt 1):91, 1980
31. Fletcher BD: Response of osteosarcoma and Ewing sarcoma to chemotherapy: imaging evaluation. *Am J Roentgenol* 157:825, 1991
32. Alho A, Skjeldal S, Melvik JE, et al: The clinical importance of DNA synthesis and aneuploidy in bone and soft tissue tumours. *Anticancer Res* 13:2383, 1993 [PMID 8135471]
33. Davis AM, Bell RS, Goodwin PJ: Prognostic factors in osteosarcoma: a critical review. *J Clin Oncol* 12:423, 1994 [PMID 8113851]
34. Susnerwala SS, Pande SC, Dinshaw KA, et al: Osteosarcoma: experience of the Tata Memorial Hospital, Bombay, India. *Cancer Treat Res* 62:365, 1993 [PMID 8096751]
35. Kleinerman ES, Maeda M, Jaffe N: Liposome-encapsulated muramyl tripeptide: a new biologic response modifier for the treatment of osteosarcoma. *Cancer Treat Res* 62: 101, 1993 [PMID 8096724]
36. Picci P, Ferrari S, Bacci G, et al: Treatment recommendations for osteosarcoma and adult soft tissue sarcomas. *Drugs* 47:82, 1994 [PMID 7510623]
37. Sutow WW, Herson J, Perez C: Survival after metastasis in osteosarcoma. *Natl Cancer Inst Monogr* 56:227, 1981
38. Han M-T, Telander RL, Pairolero PC, et al: Aggressive thoracotomy for pulmonary metastatic osteogenic sarcoma in children and young adolescents. *J Pediatr Surg* 16:928, 1981
39. Rosen G, Caparros B, Huvos AG, et al: Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: selection of postoperative adjuvant chemotherapy based on the response of the primary tumor to preoperative chemotherapy. *Cancer* 49:1221, 1982 [PMID 6174200]
40. Rosen G, Marcove RC, Caparros B, et al: Primary osteogenic sarcoma: the rationale for preoperative chemotherapy and delayed surgery. *Cancer* 43:2163, 1979 [PMID 88251]
41. Simon MA, Nachman J: The clinical utility of preoperative therapy for sarcomas. *J Bone Joint Surg [Am]* 68:1458, 1986 [PMID 3536937]
42. Bacci G, Springfield D, Capanna R, et al: Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremity. *Clin Orthop* 224:268, 1987 [PMID 3478163]

43. Aboulafia AJ, Malawer MM: Surgical management of pelvic and extremity osteosarcoma. *Cancer* 71:3358, 1993 [PMID 8490883]
44. Winkler K, Bielack SS, Delling G, et al: Treatment of osteosarcoma: experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS). *Cancer Treat Res* 62:269, 1993 [PMID 7682088]
45. Antman KH: Chemotherapy of advanced sarcomas of bone and soft tissue. *Semin Oncol* 19(suppl 12):13, 1992
46. Veth RPH: Osteosarcoma: current management, local control, and survival statistics-the Netherlands. *Clin Orthop* 270:67, 1991
47. Meyer WH, Malawer MM: Osteosarcoma: clinical features and evolving surgical and chemotherapeutic strategies. *Pediatr Clin North Am* 38:317, 1991 [PMID 2006080]
48. Simon MA, Aschliman MA, Thomas N, et al: Limb-salvage treatment versus amputation for osteosarcoma of the distal end of the femur. *J Bone Joint Surg [Am]* 68: 1331, 1986 [PMID 3465732]
49. Mankin HJ, Gebhardt MC, Tomford WW: The use of frozen cadaveric allografts in the management of patients with bone tumors of the extremities. *Orthop Clin North Am* 18: 275, 1987 [PMID 3550576]



Figura 1 Osteosarcoma en la enfermedad de Paget La radiografía revela un osteosarcoma en un varón de 62 años con enfermedad de Paget del hueso. El paciente tenía dolor asociado a una masa de tejidos blandos en la región del trocánter mayor del fémur izquierdo. Nótese la destrucción de la corteza por el osteosarcoma en el hueso pagético. Las flechas indican la posición de la corteza original

XIV CANCER DE LA VEJIGA, RENAL Y TESTICULAR

DR. MARC B. GARNICK

Carcinoma de vejiga

EPIDEMIOLOGIA Y FACTORES DE RIESGO

En los Estados Unidos ocurren alrededor de 54,200 casos nuevos de cáncer de vejiga y 11,700 defunciones secundarias a éste cada año. Los varones resultan afectados dos a tres veces más que las mujeres.¹

Existe mayor riesgo de cáncer de vejiga en personas que fuman cigarrillos, trabajadores de industrias químicas, huleras, textiles y de acabado peletero,² y en mujeres que han ingerido grandes cantidades de fenacetina.³ La ingestión excesiva de analgésicos que contienen fenacetina se ha asociado con el desarrollo de cáncer de células transicionales. Con menos frecuencia, el cáncer vesical se asocia con exposición prolongada al alquilante antineoplásico ciclofosfamida.⁴ Un estudio sugiere que los pacientes con granulomatosis de Wegener y hematuria no glomerular tienen mayor incidencia de cáncer de vejiga inducido por ciclofosfamida y que estos pacientes deben vigilarse en forma estrecha.⁵

Se han identificado alteraciones citogenéticas que incluyen a los cromosomas 1, 5, 7, 9, 11 y 17 en muestras de cánceres vesicales, aunque no se ha establecido qué importancia tienen estos marcadores cromosómicos. La amplificación del oncogén *Ha-ras* y la metilación del oncogén *myc* se han asociado con mal pronóstico y lesiones muy indiferenciadas. Las alteraciones en el gen supresor p53 pueden relacionarse con el comportamiento biológico del cáncer de vejiga.⁶⁻⁸

En un estudio extenso, los pacientes con cáncer invasor al músculo en los que se expresaba en forma exagerada la proteína p53 tuvieron evolución más favorable que los que tenían tumores sin expresión de p53.⁹ La expresión de p53 correlacionó también con la progresión y tasa de recurrencia del cáncer de vejiga. Otros estudios han encontrado que existe poco valor predictivo adicional para el p53¹⁰ cuando se compara con la estadificación y calificación del cáncer. El valor predictivo de la expresión de p53 es promisorio, pero aún está en fase de investigación. Otros marcadores moleculares, como el factor de crecimiento semejante a insulina-II, se han asociado con cánceres de vejiga menos diferenciados.

DIAGNOSTICO

Manifestaciones iniciales

El signo inicial más común es la hematuria macroscópica e indolora. También puede haber síntomas urinarios irritativos, como disuria, urgencia urinaria o polaquiuria. La obstrucción ureteral o los síntomas producidos por metástasis viscerales u óseas son raros. De igual manera, la aparición de síntomas irritativos urinarios en un fumador en la etapa media de la vida, cuya evaluación urológica es por lo demás normal, sugiere la posibilidad de carcinoma vesical.

Patología

El epitelio de células transicionales, o urotelio, reviste el sistema colector urinario desde la pelvis renal hasta la uretra proximal. Los carcinomas de células transicionales constituyen la mayoría de los carcinomas vesicales. Los carcinomas epidermoides y los adenocarcinomas ocurren en personas que han tenido infecciones crónicas de las vías urinarias; dichos cánceres son comunes entre personas con infección debida a *Schistosoma haematobium*. Rara vez ocurre un cáncer primario de células pequeñas de la vejiga.¹¹

Los carcinomas de células transicionales se clasifican en una escala del I al IV, que describe la variación en el aspecto histológico desde bien diferenciado hasta poco diferenciado o anaplásico. Mientras más anaplásicas sean las lesiones, más agresiva tiende a ser la enfermedad.

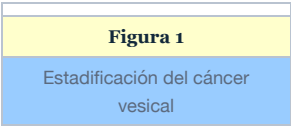
Evaluación clínica y estadificación

El diagnóstico de carcinoma vesical se establece por evaluación cistoscópica, resección y análisis histológico de tejido anormal, muestreo por biopsia al azar de la mucosa vesical, y examen citológico urinario. Completan la evaluación la urografía excretora, el examen de la vejiga bajo anestesia y la tomografía computada de abdomen y pelvis para detectar linfadenopatías. Una vez establecido el diagnóstico, se debe evaluar la

profundidad hasta la cual el tumor penetra la pared vesical, así como determinar la presencia de metástasis locales o a distancia por examen físico, radiografía de tórax y química sanguínea de rutina, además de TC de abdomen y pelvis.

Los adelantos en el análisis del ADN por citometría de flujo han sido útiles en el diagnóstico, clasificación y evaluación del pronóstico en los pacientes con cáncer de vejiga. La historia natural del cáncer de vejiga puede ser definida con más precisión cuando se agrega la citometría de flujo a los estudios citológicos e histológicos convencionales.

El cáncer vesical puede dividirse en enfermedad superficial, invasora o metastásica [ver figura 1]. La enfermedad superficial incluye (1) el carcinoma in situ (CIS), en el cual la lesión reside en la superficie de la mucosa, (2) la enfermedad en la que el tumor penetra solamente la mucosa (estadio O o Ta), y (3) la enfermedad que incluye participación submucosa (estadio A o T1).



La manera ideal de evaluar la profundidad de penetración es por medio del examen de tejido muscular obtenido durante la evaluación endoscópica.¹² Sin embargo, con frecuencia el endoscopista no puede obtener una muestra suficiente de tejido de la muscularis, y la toma de biopsias más profundas entraña el riesgo de perforación vesical. Por lo tanto, el examen bajo anestesia es un complemento de la evaluación inicial. Por desgracia, en la mayoría de los pacientes en los cuales la resección endoscópica revela enfermedad invasora también se descubre enfermedad micrometastásica de los ganglios linfáticos regionales en la cistectomía. La presencia de estas metástasis regionales pequeñas ayuda a explicar porqué es muy probable que ocurra enfermedad metastásica a distancia a pesar de un tratamiento local adecuado de la vejiga.

TRATAMIENTO

Las opciones terapéuticas y el pronóstico del cáncer de vejiga varían según el estadio[ver tabla 11].

Tabla 1 Tratamiento y pronóstico del cáncer vesical

<i>Tipo de enfermedad</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>Pronóstico</i>
Superficial (carcinoma in situ, estadio O, A; tumor in situ, (Ta,T1)	Resección endoscópica	Curación de la enfermedad en el 50% de los pacientes; recurrencias múltiples en el resto
Superficial con recurrencias múltiples	Tratamiento intravesical regional, tiotepa, doxorubicina mitomicina o bacilo de Calmette-Guérin	Notable disminución en necesidad de resección endoscópica múltiple en el 50-60% de los pacientes
Invasora (estadio B1, B2, C; T2, T3a, T3b)	Cistectomía radical o simple	Supervivencia a 5 años, 40%
	Radioterapia radical	Supervivencia a 5 años, 30-40%
	Radiación preoperatoria seguida de cistectomía	Supervivencia a 5 años, 40-45 %
	Quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía o radioterapia	En evaluación
Metastásica (estadio D1; TxN+Mo)	Si la vejiga no ha sido extirpada (motivo de controversia) quimioterapia, cistectomía radioterapia o Si se extirpó la vejiga: considerar quimioterapia adyuvante	En evaluación
Metástasis a distancia (estadio D2; TxN+M+)	Quimioterapia con combinación como: (1) ciclofosfamida, doxorubicina y cisplatino: (2) cisplatino, metotrexate y vinblastina, con o sin doxorubicina, o (3) metotrexate y cisplatino	La mayoría de los pacientes mueren en término de 2-3 años después del inicio, que los pacientes que responden al tratamiento sobreviven más tiempo

Enfermedad superficial

Los carcinomas superficiales múltiples recurrentes se tratan con quimioterapia o inmunoterapia intravesical. La administración intravesical de muchos agentes, incluyendo tiotepa, doxorubicina, mitomicina, bacilo de Calmette-Guérin (BCG) y un derivado hematoporfirínico (para tratamiento fotodinámico) ha disminuido sustancialmente el número de recurrencias superficiales y la necesidad de resección endoscópica en ensayos controlados, pero el efecto final de dicho tratamiento aún no se ha definido.^{13,14} Investigaciones recientes sugieren que la respuesta de un paciente a la BCG intravesical puede correlacionar con la elaboración de citocinas uroteliales inducidas por la BCG. Si los niveles de interleucina-1 (IL-2) en orina están elevados después de la administración de BCG, las tasas de respuesta son más altas.^{15,16} Con el uso más diseminado de la BCG se han reportado diversos efectos adversos, incluyendo pielonefritis granulomatosa, hepatitis, irritación vesical, fiebre, sepsis y epididimitis. La *Food and Drug Administration* de los EUA ha autorizado el uso de la BCG intravesical para ciertas formas de cáncer de vejiga superficial, incluyendo carcinoma in situ.¹⁷

Los pacientes que han sido tratados por enfermedad superficial deben vigilarse cada tres meses con una evaluación cistoscópica, examen de una muestra de biopsia tomada al azar y examen citológico urinario.¹⁸ Los pacientes que están libres de enfermedad por un año se pueden evaluar cada seis meses durante el segundo y tercer años de seguimiento, y posteriormente cada año. Debe usarse tratamiento intravesical si aparecen recurrencias superficiales; se requieren tratamientos más intensivos si ocurre invasión al músculo.¹⁹

Carcinoma in situ

El CIS de la vejiga tiene expresiones muy variables y a menudo se comporta en forma agresiva. Muchos pacientes que tienen CIS de la vejiga y síntomas irritativos urinarios requieren cistectomía temprana para ayudar a evitar la invasión al músculo y el desarrollo de metástasis. Es común

que el CIS acompañe al carcinoma papilar de células transicionales. El tratamiento óptimo del CIS depende de los síntomas asociados y de la citología urinaria. Los resultados positivos de la citología, junto con los síntomas irritativos que persisten después de ensayos adecuados de tratamiento intravesical, suelen justificar la extirpación de la vejiga.

Enfermedad invasora

La complicación más importante del cáncer de vejiga es la invasión más allá de la submucosa hacia la muscularis, grasa perivesical o linfáticos. Después de que estas estructuras son invadidas, es probable que ocurra enfermedad metastásica a distancia.

Los procedimientos terapéuticos tradicionales incluyen cistectomía, radioterapia radical y radioterapia preoperatoria seguida de cistectomía. Cerca del 40 al 45 por ciento de los pacientes se pueden curar con dichos tratamientos, pero gran número de pacientes mueren dentro de los cinco años siguientes como resultado de las metástasis. La radioterapia preoperatoria (por medio de diversos programas de dosis fraccionadas), seguida de cistectomía radical es el tratamiento más común para la enfermedad invasora. Puede usarse la radioterapia radical sola, que preserva la vejiga, en pacientes cuidadosamente seleccionados. Sin embargo, si las lesiones vesicales persisten está indicada la extirpación quirúrgica de la vejiga.

La cistectomía radical en los hombres generalmente se acompaña de extirpación de la próstata y vesículas seminales; en las mujeres suelen extirparse junto con la vejiga, el útero, las trompas de Falopio, los ovarios y una porción de la bóveda vaginal. La derivación urinaria más común es la urétero-ileostomía (derivación de Bricker).²⁰ El uso de técnicas reconstructivas sofisticadas que crean una vejiga artificial a partir de un segmento de tejido intestinal (bolsa de Kock)²¹ puede eliminar el uso de implementos de ostomía.

Persiste la controversia respecto al tratamiento óptimo de los pacientes con cáncer de vejiga invasor. Aunque algunos investigadores sugieren la quimioterapia neoadyuvante (i.e., preoperatoria), otros han recomendado el uso de quimioterapia adyuvante para los cánceres que invaden el músculo. En un estudio aleatorio de quimioterapia adyuvante con cisplatino, vinblastina y metotrexate después de la cistectomía radical contra cistectomía sola, la ausencia de progresión fue sustancial y significativamente mayor en los pacientes tratados con quimioterapia.²² La integración de la radioterapia en los planes de tratamiento que consiste en resección extensa del tumor y quimioterapia pueden permitir conservar la vejiga.

Enfermedad metastásica

La enfermedad en estadio D1 o D2 constituye un reto terapéutico importante. La enfermedad metastásica a distancia se desarrolla aproximadamente 18 meses después de que se detecta invasión de los ganglios linfáticos pélvicos proximales por debajo de la bifurcación de la aorta en el 70 a 80 por ciento de los pacientes. Aunque el tratamiento de la enfermedad en estadio D1 es controvertido, por lo general no son candidatos para cistectomía los pacientes en quienes se descubre invasión de los ganglios linfáticos antes de extirpar la vejiga. Se ha usado quimioterapia por vía sistémica o radioterapia para tratar el cáncer primario cuando la vejiga se deja en su sitio. En un estudio comparativo, se observó beneficio en los pacientes con invasión profunda de la vejiga o ganglios positivos que recibieron quimioterapia adyuvante posoperatoria después de la cistectomía.²³ Cuando la enfermedad metastásica se descubre después de haber extirpado la vejiga, algunos investigadores han usado quimioterapia adyuvante en un esfuerzo por disminuir la frecuencia de recidivas distantes subsecuentes.

En pacientes con invasión linfática por arriba de la bifurcación de la aorta o con metástasis en otros órganos como pulmones, hígado, o hueso (enfermedad en etapa D2), la quimioterapia por vía sistémica ha producido resultados alentadores. Sin embargo, la mayoría de los pacientes mueren dentro de los dos años siguientes a la aparición de las metástasis. Los fármacos más activos incluyen cisplatino, metotrexate, doxorubicina, ciclofosfamida y vinblastina. Varios programas han usado combinaciones de (1) ciclofosfamida, doxorubicina y cisplatino o (2) cisplatino, metotrexate y vinblastina, con o sin doxorubicina.^{24,25} En un estudio prospectivo, la poliquimioterapia M-VAC (metotrexate, vinblastina, doxorubicina [Adriamicina] y cisplatino) logró índices de respuesta y supervivencia mayores que el tratamiento con cisplatino.²⁶ La administración de factor de crecimiento hematopoyético recombinante (factor estimulador de colonias de granulocitos) ha disminuido la mielosupresión causada por el último esquema.²⁷ En muchos pacientes se han logrado respuestas completas, con mejoría en la supervivencia; algunos de estos enfermos se han sometido a la extirpación quirúrgica de la enfermedad residual después de la quimioterapia.²⁴ Los datos sugieren que el paclitaxel puede ser eficaz en el cáncer de vejiga invasor. En la actualidad se realizan estudios que lo combinan con cisplatino.²⁸ Es claro que para mejorar la calidad de vida de estos pacientes y aumentar las tasas de curación se requiere de un equipo multidisciplinario formado por cirujanos urólogos, oncólogos médicos, radioterapeutas, y profesionistas dedicados a la rehabilitación.²⁹

Carcinoma de células transicionales de la pelvis renal y ureteros

El carcinoma de células transicionales de la pelvis renal es responsable de alrededor del 5 al 10 por ciento de las neoplasias renales. Además de los carcinógenos industriales que se asocian con el cáncer vesical, el abuso de analgésicos (generalmente de fenacetina) y la nefropatía de los

Balcenes (una enfermedad renal crónica endémica en pequeñas regiones de Bulgaria, Rumania y la antes Yugoslavia) se asocian con este tipo de tumores. El síntoma inicial es la hematuria macroscópica e indolora durante toda la micción. El tipo y la localización de la lesión se establecen mediante citología urinaria, cistoscopia y pielografía retrógrada con biopsia por cepillado. El tratamiento es quirúrgico y por lo común consiste en nefroureterectomía radical más la resección del reborde de vejiga que contiene el orificio ureteral ipsilateral. Este último procedimiento se realiza en el muñón y orificio ureterales. Los pacientes tratados por carcinoma de células transicionales de la pelvis renal deben ser vigilados con cistoscopia de rutina y citología urinaria. Posteriormente, muchos de estos pacientes desarrollan carcinoma vesical o carcinoma ureteral contralateral. La quimioterapia para el cáncer metastásico es similar a la que se administra en pacientes con cáncer de vejiga.

Carcinoma de células renales

El cáncer renal es quizá el más enigmático de los tumores urológicos. Las múltiples formas de presentación, que incluyen fenómenos paraneoplásicos, pueden desafiar al clínico más astuto. A menudo los síntomas no indican alteraciones renales. La mayoría de los datos sugieren que el epitelio de los túbulos contorneados proximales, y no el tejido suprarrenal, constituye el origen de los tumores de células renales, por lo que el término de hipernefoma no es adecuado para designar a este tipo de cáncer.³⁰⁻³²

EPIDEMIOLOGIA Y FACTORES DE RIESGO

Cada año se diagnostican 27,600 nuevos casos de cáncer renal y ocurren 11,300 muertes por éste en los Estados Unidos.¹ Los varones afectados exceden en número a las mujeres en proporción de dos a uno. La incidencia de edad máxima es a los 60 años.

Entre los factores de riesgo se incluyen tabaquismo intenso y exposición ocupacional al cadmio. Las formas familiares de la enfermedad se han asociado con traslocaciones genéticas entre los cromosomas 3 y 8 ó 3 y 11. Además, las facomatosis, como la enfermedad de von Hippel-Lindau se asocian con cáncer de células renales que con frecuencia es multifocal o bilateral. El gen causante de esta enfermedad se ha relacionado con la presencia del oncogén *raf-1* en el cromosoma 3.^{33,34}

DIAGNOSTICO

Síntomas iniciales

Los pacientes presentan síntomas producidos por la neoplasia local, por fenómenos paraneoplásicos o por otras complicaciones generalizadas de la enfermedad; la tríada clásica de hematuria, masa abdominal y dolor en el flanco, aunque muy sugestiva de neoplasia renal, ocurre en menos del 10 por ciento de los casos. Los datos más frecuentes incluyen hematuria (70 por ciento de los casos), dolor en el flanco (50 por ciento), masa palpable (20 por ciento), fiebre (15 por ciento) y eritrocitosis (< 5 por ciento). Datos menos frecuentes pero sugestivos incluyen edema de aparición aguda en los miembros inferiores y, en varones, aparición de varicocele izquierdo, que generalmente indica que hay bloqueo de la vena gonadal izquierda en su punto de entrada a la vena renal izquierda por un trombo tumoral.³⁵ Los fenómenos paraneoplásicos adicionales y las alteraciones en los exámenes de laboratorio incluyen eosinofilia, aumento de la velocidad de sedimentación globular y secreción ectópica de diversas sustancias parecidas a hormonas, tales como compuestos similares a hormona paratiroidea, prostaglandinas, prolactina, renina, gonadotropinas y esteroides. Otras manifestaciones raras incluyen alteraciones en la función hepática y desarrollo de insuficiencia cardiaca de gasto alto, probablemente secundaria a la formación de fistulas arteriovenosas.^{36,37}

Clasificación tumoral

En el pasado los carcinomas renales se clasificaban con base en el tipo celular y el patrón de crecimiento. Los tipos celulares incluyen de células claras, en huso y oncocíticas, y los patrones son acinar, papilar y sarcomatoide. Esta clasificación se ha transformado para reflejar en forma más exacta los aspectos morfológicos, histoquímicos y moleculares de los diferentes tipos de adenocarcinoma.^{38,39} Se han identificado cinco tipos distintos de adenocarcinomas. Estos incluyen de células claras, cromofílicos, cromofóbicos, oncocíticos y de conductos colectores [ver *tabla 2*]. Cada uno de estos tipos tiene un patrón de crecimiento, célula de origen y características citogenéticas únicos.

Tabla 2 Clasificación patológica del carcinoma de células renales					
Tipo de carcinoma	Patrón de crecimiento	Célula de origen	Características citogenéticas		Incidencia (%)
			Principales	Menores	
Células claras	Acinar o sarcomatoide	Túbulo proximal	-3p	+5,+7,+12,-6q,-8p,-9,-14q,-Y	75-85
Cromofílico*	Papilar o sarcomatoide	Túbulo proximal	+7,+17,-Y	+12,+16,+20,-14	12-14
Cromofóbico	Sólido, tubular o sarcomatoide	Célula intercalada del conducto colector cortical	Hipoploidía	-	4-6
Oncocítico	Tipificado por nidos tumorales	Célula intercalada del conducto colector cortical	No determinada	-	2-4
Conductos colectores	Papilar o sarcomatoide	Conducto colector medular	No determinada	-	1

* Estos tumores se clasificaban antes como tumores papilares

Evaluación clínica

Cualquier evidencia en la historia clínica, en el examen físico, o en los exámenes de laboratorio, que sugiera una alteración renal, requiere de urografía excretora o ultrasonografía renal [ver figura 2]. A menudo se encuentra evidencia circunstancial de una lesión ocupativa en el riñón, por ejemplo, alteraciones radiológicas, durante la evaluación de una enfermedad no relacionada. La ultrasonografía renal ayuda a distinguir los quistes simples de alteraciones más complejas. Un quiste simple se define sonográficamente por la ausencia de ecos internos, por la presencia de bordes regulares y por la transmisión de la onda de ultrasonido; si se encuentran las tres características, lo más probable es que el quiste sea benigno. Aunque en alguna época se realizó la punción sistemática de los quistes en el diagnóstico de las lesiones quísticas renales, este procedimiento no es necesario para los pacientes asintomáticos que no tengan hematuria. En estos pacientes se recomienda la repetición periódica del examen con ultrasonido. Si ocurre cualquier cambio en la lesión, se debe considerar la punción del quiste, aspiración con aguja o evaluación posterior por TC abdominal.

Figura 2
Diagnóstico de una masa renal

Si no se cumplen los criterios sonográficos para diagnosticar quistes simples, o si la urografía excretora es compatible con un tumor sólido o complejo, debe llevarse a cabo una TC. Después de demostrar una neoplasia renal, es necesario descartar la presencia de metástasis a las venas renales o a la vena cava. A menudo la TC y la IRM son útiles para descartar estas complicaciones. La arteriografía renal, sola o combinada con cavografía, complementa la TC y es de utilidad para planear la intervención quirúrgica. Si se sospecha una neoplasia renal, hay que realizar una evaluación en búsqueda de metástasis distantes. Esta evaluación incluye pruebas rutinarias de química sanguínea, radiografía de tórax, rastreo óseo y pruebas de función hepática. No está indicado llevar a cabo una TC de cráneo si no existen síntomas neurológicos.

Estadificación

El carcinoma renal puede estadificarse usando uno de dos sistemas usados en forma común⁴⁰ [ver tabla 3]. El sistema TNM (tumor, ganglios, metástasis) es más específico pero más complicado, la modificación del sistema de estadificación de Robson es más práctica y se usa más en los Estados Unidos. En el sistema de Robson, el estadio I representa el cáncer que está limitado a la cápsula renal; el estadio II indica invasión a través de la cápsula renal, pero sin rebasar la fascia de Gerota, el estadio III indica invasión de ganglios linfáticos regionales, de la vena renal ipsilateral o de la vena cava; el estadio IV indica la presencia de metástasis distantes.

Tabla 3 Comparación de los sistemas modificado de Robson y TNM para estadificar el adenocarcinoma renal			
Estadio de Robson modificado	T	N	M
I-confinado a la cápsula renal	T1 (pequeño) T2 (grande)	No	Mo
II-atravesa la cápsula, confinado a la fascia de Gerota	T3a	No	Mo
IIIA-afección de la vena renal	T3b	No	Mo
IIIB-afección linfática	T1-3b	N1-4	Mo
IV-afección a órganos contiguos o diseminación metastásica	T1-3b	No-4 No-4	Mo M1

La tasa de supervivencia a 5 años es del 60 al 75 por ciento para la enfermedad en estadio I, del 47 al 60 por ciento para la enfermedad en estadio II, del 25 al 50 por ciento para la enfermedad en estadio III sin participación de ganglios linfáticos regionales, del 10 al 15 por ciento para la enfermedad en estadio III que invade ganglios linfáticos regionales, y menos del cinco por ciento para la enfermedad en estadio IV.

TRATAMIENTO

Manejo quirúrgico de la enfermedad localizada

El tratamiento estándar para el adenocarcinoma renal clínicamente limitado al riñón es la nefrectomía radical, que suele incluir extirpación del riñón, la fascia de Gerota, la glándula suprarrenal ipsilateral y los ganglios linfáticos hiliares regionales. El valor de la linfadenectomía hilar amplia consiste en su capacidad para proporcionar información diagnóstica, rara vez existe un motivo terapéutico para realizar este procedimiento. En el pasado se extirpaba la glándula suprarrenal ipsilateral en forma rutinaria, pero en la actualidad la mayoría de los datos indican que el procedimiento se realiza en menos del cinco por ciento de los casos, con más frecuencia cuando existen lesiones grandes del polo superior.⁴¹ La adrenalectomía ipsilateral se reserva para los pacientes con glándulas de apariencia anormal o crecidas según la TC, o cuando existen lesiones renales grandes en el polo superior, en donde es más probable que exista extensión directa del tumor.

La nefrectomía parcial (cirugía preservadora de nefronas) ha obtenido popularidad, especialmente para los pacientes con tumores pequeños, los que tienen riesgo de tumores bilaterales y aquellos en los que el riñón contralateral está en riesgo por la presencia de otras enfermedades sistémicas, como diabetes e hipertensión.^{42,43} La principal preocupación asociada con la nefrectomía parcial es el riesgo de recurrencia del tumor en el riñón operado, porque muchos cánceres renales pueden ser multicéntricos. Se han observado tasas de recurrencia local de cuatro a 10 por ciento, e incluso menores cuando se realiza nefrectomía parcial para lesiones pequeñas (< 3 cm) y el riñón contralateral es normal. Sin embargo, las lesiones de localización central siguen requiriendo de nefrectomía radical. En los pacientes sometidos a nefrectomía parcial se requiere de vigilancia frecuente, por medio de TC o ultrasonido.

Ocurre afección de la vena cava inferior principalmente con los tumores renales del lado derecho, y suele asociarse con metástasis en casi el 50 por ciento de los pacientes. La obstrucción de la vena cava puede sugerir el diagnóstico, y se caracteriza por distensión abdominal con ascitis, disfunción hepática, síndrome nefrótico, venas colaterales en la pared abdominal, varicocele, malabsorción o embolia pulmonar. La localización anatómica del trombo en la cava tiene importancia pronóstica, las lesiones supradiafragmáticas, que pueden afectar el corazón, pueden extirparse, pero el pronóstico es malo. Los pacientes con trombos subdiafragmáticos tienen mejor tasa de supervivencia a cinco años, aunque

suele ser menor del 50 por ciento. Se requiere un equipo de especialistas para el tratamiento quirúrgico de estos pacientes, en especial si se contempla la trombectomía del tumor cardíaco.

El papel de la cirugía en el tratamiento de la enfermedad metastásica, sea como presentación inicial o después durante la evolución del paciente, sigue siendo motivo de controversia. Aunque la mayoría de los datos que apoyan la nefrectomía más metastasectomía son anecdóticos, muchos pacientes con cáncer renal sincrónico y un nódulo pulmonar aislado pueden ser candidatos para resección quirúrgica de ambas lesiones. De igual modo, los pacientes que desarrollan una lesión aislada en el hígado o pulmón algún tiempo después de la extirpación del riñón pueden ser candidatos para la extirpación quirúrgica de las metástasis. Sin embargo, incluso cuando se realice cirugía agresiva, la mayoría de los pacientes tiene mala evolución. La práctica de realizar nefrectomía en pacientes con enfermedad metastásica diseminada como medio para mejorar la respuesta al tratamiento sistémico también es motivo de controversia. Muchos programas de investigación incluyen esta resección, aunque en la actualidad la práctica debe considerarse aún en etapa experimental. Sin embargo, el paciente con excelente respuesta al tratamiento sistémico puede ser considerado candidato a nefrectomía. Por último, debido a que muchos tumores renales pueden volverse muy grandes, puede realizarse nefrectomía paliativa (en el caso de enfermedad metastásica), en especial si el paciente sufre hematuria o dolor no controlables, o tiene catabolismo importante por la masa tumoral.

Manejo sistémico de la enfermedad avanzada

Ningún protocolo o programa de tratamiento para el cáncer renal metastásico ha demostrado ser del todo eficaz. Por lo tanto, la mayoría de los médicos que tratan a los pacientes con este padecimiento confían en las terapias novedosas, incluyendo modificadores de la respuesta biológica, antineoplásicos experimentales, agentes de diferenciación (como el ácido retinoico), vacunas o terapia génica.

Es bien sabido que el cáncer renal puede desencadenar una respuesta inmune en el huésped, causando remisiones espontáneas del cáncer. Aunque raro, este fenómeno ha inspirado a muchos investigadores a estudiar agentes que pueden aumentar el sistema inmunológico del organismo. Los agentes más estudiados incluyen los interferones, las interleucinas, las citocinas, los tratamientos celulares y combinaciones de estos agentes.

El tratamiento con interferón recombinante, que utiliza moléculas de interferón alfa, interferón beta o interferón gama ha causado respuestas en alrededor del 12 al 20 por ciento de los pacientes tratados.^{44,45} Aunque sus efectos son numerosos, los interferones demuestran actividad antiproliferativa contra los carcinomas de células renales in vitro, estimulan la función inmune celular y pueden modular la expresión de moléculas del complejo principal de histocompatibilidad. Se han observado respuestas en muchas áreas anatómicas, aunque los pacientes sometidos a nefrectomía previa y con metástasis pulmonares aisladas que por lo demás están bien pueden tener tasas de respuesta más altas. La duración de la respuesta suele ser menor de dos años, aunque se han observado remisiones duraderas en algunos pacientes seleccionados. Los interferones se han combinado con otros modificadores inmunes y agentes quimioterápicos, pero estas combinaciones no han causado mejoría real en la evolución de los pacientes en estudios a gran escala. Varios estudios pequeños han combinado interferón con IL-2 y agentes quimioterápicos (v.gr., fluorouracilo) y han demostrado resultados preliminares promisorios.

La IL-2 ha recibido una gran atención como un tratamiento potencial para el carcinoma de células renales.⁴⁶ Este agente aumenta tanto la proliferación como la función de los linfocitos que participan en el reconocimiento de antígenos y la eliminación de los tumores. Los estudios iniciales utilizaron dosis muy altas de IL-2 en asociación con poblaciones de células linfoides que crecieron ex vivo y maduraron bajo la influencia de la IL-2. Estos esquemas causaron toxicidad importante, incluyendo muertes, junto con resultados terapéuticos tempranos y alentadores. Por desgracia, los resultados positivos iniciales no han sido consistentes. En la actualidad los esfuerzos se dirigen a manipular en forma selectiva las características de incremento inmunológico del tratamiento, con reducción de los efectos tóxicos. En varios estudios recientes las dosis más bajas de IL-2 sin componentes celulares han dado resultados favorables y menos toxicidad.

La toxicidad de la IL-2 se relaciona con alteraciones en la permeabilidad vascular que originan un síndrome de fuga capilar. Aunque el medicamento ha sido autorizado por la FDA de los EUA para el manejo de pacientes con carcinoma de células renales metastásico, su uso debe limitarse a los pacientes que toleren los efectos adversos y tengan una función cardíaca, renal, pulmonar y hepática aceptable.

Continúan estudiándose terapias experimentales para el carcinoma de células renales.⁴⁷ Muchos de estos enfoques están en investigación e incluyen citocinas novedosas como la IL-12, combinaciones de agentes biológicos con o sin quimioterápicos, administración de quimioterapia con ritmo circadiano, vacunas, varias formas de terapia celular y terapia génica. Aunque todos estos tratamientos tienen una justificación preclínica científica, ninguno, por desgracia, ha demostrado ser eficaz. El hecho dramático es que casi el 50 por ciento de todos los pacientes con diagnóstico de carcinoma renal mueren por la enfermedad antes de cinco años, y una proporción importante presentan estadios de diseminación avanzada.

Cáncer de testículo

Ha surgido un gran entusiasmo acerca del tratamiento del cáncer testicular, ya que este tumor representa una neoplasia sólida que puede ser curada incluso en sus estadios avanzados y metastásicos. Aunque el cáncer testicular es relativamente raro, es el cáncer más común en los hombres jóvenes. Su alta tasa de curación tiene una gran importancia emocional, socioeconómica y psicológica para la población afectada.

EPIDEMIOLOGIA Y FACTORES DE RIESGO

Cada año se diagnostican 7,260 casos de cáncer testicular. La incidencia de esta neoplasia es mayor entre los 20 a 35 años de edad, aumenta también en la infancia temprana,¹ y es baja después de los 40 años. Alrededor de 350 pacientes mueren por cáncer de testículo cada año en EUA. Las personas de raza blanca se afectan más que las de raza negra, en quienes este padecimiento es raro. Es más probable que una lesión testicular que sugiera un cáncer en un paciente mayor de 50 años sea un linfoma y no un carcinoma de células germinales.

La criptorquidia o falta de descenso testicular es el factor de riesgo más importante.⁴⁸ Los antecedentes de orquitis por parotiditis o de hernia inguinal también aumentan el riesgo,⁴⁹ pero la progenie masculina de mujeres que recibieron dietilestilbestrol no parecen tener mayor riesgo de cáncer de testículo.⁵⁰ Tanto el testículo criptorquídico ipsilateral como el contralateral que descendió en forma normal pueden estar propensos a desarrollar la enfermedad. Se recomienda realizar orquidopexia antes de los dos años de edad en los pacientes con criptorquidia para reducir el riesgo de cáncer de testículo. Debe corregirse el testículo criptorquídico unilateral en todo paciente menor de 35 años, por lo general los pacientes mayores de esta edad no deben ser operados.⁵¹

Varios marcadores citogenéticos se asocian con el cáncer de células germinales del testículo. El isocromosoma 12p se encuentra presente en la mayoría de las neoplasias de células germinales y, cuando existe en copias múltiples puede asociarse con mal pronóstico.⁵¹

DIAGNOSTICO

Manifestaciones iniciales

Las manifestaciones iniciales son variables. La mayoría de los pacientes buscan atención médica debido a que tienen una masa o nódulo indoloro en el testículo. El dolor testicular, la disuria u otros síntomas urológicos son poco frecuentes. Con frecuencia, las lesiones dolorosas del escroto se diagnostican y se tratan como epididimitis antes de que se pueda establecer el diagnóstico de cáncer de testículo. De hecho, puede ocurrir epididimitis simultánea en pacientes con cáncer del testículo, lo que ayudaría en parte a explicar el dolor. Se debe sospechar una neoplasia testicular cuando los síntomas persistan después del tratamiento adecuado para la epididimitis.

La induración difusa del testículo, sin nódulo aislado, también puede ser la alteración inicial. El crecimiento rápido y doloroso del testículo casi siempre es causado por hemorragia de una neoplasia, complicación que se asocia con ciertos subtipos histológicos. Otras manifestaciones iniciales poco frecuentes incluyen pérdida de peso, ginecomastia, linfadenopatía supraclavicular, obstrucción ureteral, dolor abdominal o lumbar causado por adenopatía retroperitoneal y disnea secundaria a metástasis pulmonares. El examen físico cuidadoso del testículo puede sugerir el diagnóstico. El ultrasonido puede completar el examen físico, y casi siempre es útil para definir mejor las alteraciones del parénquima testicular.⁵² En ocasiones la IRM puede aclarar el diagnóstico, cuando los resultados del examen físico y del ultrasonido son dudosos.

Una vez que se tiene una sospecha firme de cáncer testicular, se debe tomar una muestra de sangre para medir marcadores tumorales.⁵³ Con base en los síntomas, en los datos a la exploración física y en los resultados ultrasonográficos compatibles con cáncer de testículo, se realiza una orquiectomía radical inguinal alta. Enseguida se confirma el diagnóstico por medio del examen histológico del testículo extirpado. Nunca se debe llevar a cabo una biopsia transescrotal u orquiectomía transescrotal si existe la posibilidad de cáncer testicular. El drenaje linfático del testículo, a través de los linfáticos retroperitoneales entre la primera y tercera vértebras lumbares, es muy distinto del del escroto, que pasa a través de los ganglios inguinales superficiales y profundos. La herida en el escroto puede predisponer a recurrencias locales o inguinales y a diseminación metastásica a los linfáticos inguinales. Dichas recurrencias regionales son raras después de una orquiectomía inguinal radical alta.

Patología

Los tumores de células germinales, que equivalen al 95 por ciento de las neoplasias malignas del testículo, pueden subdividirse, de acuerdo con sus características patológicas, en seminomas y no seminomas.⁵⁴ Los seminomas se caracterizan por una población uniforme de células que tiene citoplasma claro y por la presencia de estroma fibroso, infiltración linfocítica y reacciones granulomatosas. Del cinco al siete por ciento de las seminomas puros pueden contener células gigantes sincitiotrofoblásticas productoras de gonadotropina coriónica humana (GCh). Entre los tumores no seminomatosos, el cáncer de células embrionarias, el teratoma y el coriocarcinoma son las variedades más comunes. Con fines terapéuticos, aunque un cáncer de células germinales sea 95 por ciento seminomatoso, la presencia de cualquier elemento no seminomatoso obliga a su clasificación como tumor no seminomatoso.

La distinción entre seminoma y tumor no seminomatoso es importante para la clasificación en estadios y el tratamiento subsecuente. Las lesiones seminomatosas son bastante radiosensibles, mientras que los tumores no seminomatosos tienden a ser radiorresistentes.⁵⁵ Además, las características clínicas de los dos tejidos son distintas. Los seminomas a menudo dan metástasis a través de los linfáticos regionales hacia el retroperitoneo, mediastino y ganglios linfáticos supraclaviculares. En contraste, los tumores no seminomatosos invaden a través del tejido linfático y también se diseminan por vía hematógena hacia las vísceras, especialmente al hígado o a los pulmones.

Una lesión precursora del cáncer testicular, denominada carcinoma in situ o neoplasia intraepitelial testicular, puede encontrarse en el testículo contralateral de pacientes con cáncer testicular establecido.⁵⁶

Marcadores tumorales

Los tumores de células germinales del testículo con frecuencia producen marcadores biológicos detectables en la sangre periférica por medición de técnicas sensibles de inmunoensayo.^{52,57} Dos marcadores útiles son la a-fetoproteína (AFP) y la GCh. Los tumores de células embrionarias, incluyendo los del saco embrionario y los del seno endodérmico, a menudo producen AFP; su vida media biológica es de alrededor de 6 días. Los seminomas puros nunca elaboran AFP, por lo que una elevación en los niveles de este marcador indicará la existencia de elementos no seminomatosos, que pueden estar ocultos en el testículo o en focos de metástasis. La GCh se produce en las células gigantes sinciciotrofoblásticas que se encuentran más a menudo en el coriocarcinoma, en componentes de células embrionarias y, rara vez, en seminomas puros. La vida media biológica de la GCh es de alrededor de 24 horas. Las determinaciones de AFP y de GCh son útiles para vigilar la respuesta al tratamiento; pueden aparecer en la sangre semanas o meses antes de que se pueda detectar clínica o radiológicamente la enfermedad metastásica.

Estadificación

El propósito de la clasificación en estadios es determinar si el cáncer está localizado en el testículo, si ha invadido los linfáticos regionales o si se ha diseminado. Los métodos de clasificación y tratamiento están muy influenciados por el aspecto histológico del material obtenido en la orquiectomía.

La evaluación estándar incluye un examen físico cuidadoso, rastreo tomográfico abdominal y pélvico para evaluar la presencia de adenopatías retroperitoneales o participación visceral, una radiografía de tórax, con o sin tomografía pulmonar, determinaciones de química sanguínea rutinarias y determinaciones de AFP y GCh. En alguna época, la linfangiografía bipedia fue un procedimiento crucial para la clasificación en estadios, pero actualmente los equipos sofisticados de TC brindan información similar. Los resultados de estos estudios no invasivos permiten la clasificación de la enfermedad en estadio I, estadio II inicial, estadio II avanzado y estadio III [ver tabla 4].⁵⁸

Tabla 4 Estadificación del cáncer testicular	
Etapa	Características
I	Tumor limitado al testículo; sin evidencia clínica o radiográfica de cáncer después de la orquiectomía
II (temprano)	Adenopatía retroperitoneal <5 cm demostrada por TC
II (avanzado)	Adenopatía retroperitoneal <5 cm demostrada por TC; un tumor palpable >5 cm se puede considerar indicador de enfermedad en estadio III
III*	Metástasis viscerales por debajo del diafragma (v.gr., hepáticas o intestinales), o cualquier enfermedad presente por arriba del diafragma
* Los tumores en estadio III pueden subdividirse en: de mínimo, moderado o alto riesgo, dependiendo de la localización y diseminación tumoral.	

En la mayoría de los casos en los que el examen histológico confirma la presencia de un seminoma puro, los niveles de los marcadores biológicos son normales. Si la AFP está elevada, el paciente debe recibir el tratamiento que corresponde a un tumor no seminomatoso, aunque el aspecto histológico indique seminoma puro. Si la GCh está elevada, y se acompaña de datos histológicos compatibles con seminoma, el patólogo debe revisar el material de orquiectomía para identificar las células gigantes sinciciotrofoblásticas; de otro manera, pueden surgir dudas acerca de que

existan focos ocultos de componentes no seminomatosos productores de GCh.

TRATAMIENTO

La diferenciación histológica entre los seminomas y los tumores no seminomatosos, combinada con la distinción entre la enfermedad en etapas tempranas (estadio I o estadio II temprano) y avanzadas (estadio II avanzado o estadio III), brindan un marco adecuado para el tratamiento después de la orquiectomía[ver *tabla 5*].

Tabla 5 Tratamiento del cáncer de testículo		
Estadio	Seminomatoso	No semonimatoso
I	Orquiectomía seguida de radioterapia a los ganglios linfáticos periaórticos e iliacos (3,000 cGy) o vigilancia*	Orquiectomía seguida de disección linfática retroperitoneal, u Orquiectomía sola, seguida de observación*
II (temprano)	Orquiectomía seguida de radioterapia a los ganglios linfáticos periaórticos e iliacos (3,000 cGy) y refuerzo a sitios de enfermedad conocida (600 cGy)	Orquiectomía seguida de disección linfática retroperitoneal, con o sin poliquimioterapia, u Orquiectomía seguida de poliquimioterapia
II (avanzado) o III	Orquiectomía seguida de poliquimioterapia, con radiación en áreas de alteración radiográfica residual o sin ella	Orquiectomía seguida de poliquimioterapia con cirugía citorreductora o sin ella; si el material quirúrgico revela tejido tumoral viable se administrará quimioterapia adicional
* Debe hacerse dentro de un protocolo clínico con vigilancia cuidadosa y en un paciente que cumpla el tratamiento.		

Seminoma

Los pacientes con seminoma temprano (tomografía computada abdominal normal o linfadenopatía retroperitoneal menor de 5 cm) deben recibir radioterapia abdominal, en dosis de 3,000 cGy a los ganglios periaórticos e iliacos, con un refuerzo de 600 cGy a los sitios de enfermedad conocidos.²⁴ Cuando se aplica radiación de esta manera después de la orquiectomía, el índice de curación para la enfermedad en estadio I es del 95 al 97 por ciento, y la supervivencia después del tratamiento para la enfermedad en estadio II temprano es del 85 al 90 por ciento. Por lo general no se usa radioterapia mediastinal ni supraclavicular profiláctica en los pacientes con seminoma temprano. Algunas instituciones han continuado la vigilancia de los pacientes con seminoma después de la orquiectomía sin tratamiento adicional, excepto en las recaídas. En el pasado, los pacientes que tenían seminoma avanzado (masas retroperitoneales grandes o metástasis al mediastino) recibían a menudo radiación en campos anatómicos que incluían los linfáticos subdiafragmáticos, todo el abdomen, el mediastino y los ganglios linfáticos supraclaviculares; sin embargo, sólo se alcanzaban tasas de supervivencia de 40 a 70 por ciento. Además, la exposición a la radiación disminuía la posibilidad de administrar quimioterapia mielosupresora subsecuente para las recurrencias.

Por fortuna, el cáncer testicular es muy sensible a la quimioterapia. Los programas iniciales a base de clorambucil, metotrexate y dactinomicina⁵⁹ fueron reforzados por la introducción de vinblastina y bleomicina.⁶⁰ Posteriormente, el agregar un fármaco más activo, como el cisplatino, mejoró en forma notable la tasa de respuestas y la duración de las mismas, comparado con la cirugía, la radioterapia y la dactinomicina. Sin embargo, los tumores extragonadales primarios de células germinales no responden bien al tratamiento, incluso cuando se usa cisplatino [ver *adelante*, Síndrome de células germinales extragonadal].

Los agentes quimioterapéuticos más empleados para el tratamiento del cáncer testicular son el cisplatino, el etopósido y la bleomicina. Otros agentes con excelente actividad son la vinblastina, la ifosfamida, la dactinomicina, la doxorubicina y la ciclofosfamida. El carboplatino tiene

actividad limitada y no sustituye al cisplatino. El esquema de tratamiento más empleado incluye la combinación triple de cisplatino, etopósido y bleomicina. Por lo general se administran tres ciclos de este programa durante nueve semanas. Varios estudios han sugerido que la combinación de cisplatino y etopósido durante 12 semanas puede tener una eficacia semejante. Sin embargo, la mayoría de las autoridades prefieren y recomiendan la combinación de tres medicamentos.

Actualmente se recomienda la quimioterapia con un esquema que incluya cisplatino como tratamiento inicial después de la orquiectomía para el seminoma avanzado.^{61,62} Al completar la quimioterapia se reclasifica la enfermedad. Si no se ha obtenido una remisión completa, está justificada la observación ulterior sola; como alternativa, se puede considerar la quimioterapia adicional o la radioterapia. La supervivencia en pacientes tratados por seminoma en estadio III es del 80 al 85 por ciento.

Tumores no seminomatosos

Después de la orquiectomía los tumores no seminomatosos en estadio I se tratan rutinariamente con disección linfática retroperitoneal. Esta operación se justifica por la baja sensibilidad de la evaluación no invasiva de los linfáticos retroperitoneales, las TC abdominales dan resultados falsos negativos en 35 a 45 por ciento de los pacientes con tumores no seminomatosos en estadio clínico I.⁶³ De esta manera, la resección quirúrgica de los ganglios linfáticos retroperitoneales sirve simultáneamente como tratamiento y para valorar la necesidad de administrar tratamiento adicional. Cuando se detecta enfermedad microscópica y se extrae con la disección de los ganglios retroperitoneales, la tasa de curación es del 85 al 90 por ciento.⁶⁴ Los avances en la disección de ganglios linfáticos retroperitoneales pueden preservar la eyaculación en algunos pacientes con afección retroperitoneal poco extensa o en aquéllos sometidos a exploración quirúrgica en el estadio I de la enfermedad.⁶⁵

El tratamiento óptimo de los tumores no seminomatosos acompañados de linfadenopatías retroperitoneales menores de 5 cm por TC (estadio II temprano) es motivo de controversia. Aunque la disección de los ganglios linfáticos puede ser curativa, la frecuencia de recaídas después de este procedimiento es del 30 al 45 por ciento. Si se lleva a cabo este procedimiento y hay recaídas, se puede administrar poliquimioterapia.⁶⁶ También puede administrarse quimioterapia como un adyuvante a los procedimientos quirúrgicos antes de que ocurra una recaída. Como alternativa, se puede usar poliquimioterapia al principio, seguida de disección de los ganglios retroperitoneales si la enfermedad no se resuelve; de este modo, puede evitarse en algunos pacientes la resección de ganglios linfáticos.⁶⁷

Después de la orquiectomía los pacientes que tienen cáncer testicular no seminomatoso en estadio II avanzado o estadio III, recibirán un esquema de quimioterapia que contenga cisplatino, bleomicina y etopósido durante nueve semanas. Al completar este esquema se reclasifica la enfermedad de acuerdo con los parámetros físicos, radiográficos y bioquímicos. Si los marcadores tumorales no son normales, se debe llevar a cabo la resección quirúrgica de estos tumores, también llamada cirugía citorreductora.⁶⁸ Es difícil anticipar la histología de dichos tumores residuales en la etapa preoperatoria. Cerca del 10 a 15 por ciento contiene tejido tumoral viable, 40 por ciento son fibróticos, necróticos o hemorrágicos, y el 45 por ciento restante muestran la llamada transformación teratomatosa. Se piensa que la transformación ateromatosa medida por la quimioterapia se debe a inducción de diferenciación del tumor primario hacia un teratoma o selección de las células teratomatosas que ya existían en la masa tumoral. No está indicado administrar quimioterapia posquirúrgica si se encuentra fibrosis, necrosis, hemorragia o teratoma. Sin embargo, si se demuestra la presencia de cáncer viable, se administra quimioterapia adicional.

Si los marcadores biológicos continúan siendo positivos después de la quimioterapia inicial, debe administrarse quimioterapia adicional para normalizar la concentración de los marcadores antes de intentar la cirugía citorreductiva. Los programas de tratamiento de segunda línea en pacientes que han recaído o se vuelven refractarios a la quimioterapia inicial pueden lograr remisiones duraderas y curaciones. Estos programas incluyen agentes diferentes a los del esquema inicial, como vinblastina e ifosfamida, además del cisplatino. Para los pacientes con características pronósticas adversas, como las presentaciones extragonadales o la enfermedad muy voluminosa, pueden considerarse programas que incluyen trasplante de médula ósea o poliquimioterapia con cisplatino e ifosfamida.

Se recomienda el uso concomitante de mesna para proteger al urotelio de los efectos adversos de la ifosfamida, sobre todo cistitis hemorrágica.

Algunos pacientes presentan resolución completa de las alteraciones físicas, radiográficas y bioquímicas después de la quimioterapia inicial. Estos pacientes no suelen requerir quimioterapia o cirugía adicional.

Todos los pacientes deben ser vigilados de manera meticulosa y se les debe realizar examen físico, radiografía de tórax y pruebas de marcadores serológicos cada mes durante 18 a 24 meses. Posteriormente, la frecuencia de los exámenes de vigilancia puede disminuirse. Sin embargo, todos los pacientes deben vigilarse de por vida, porque existe una incidencia pequeña de recaídas tardías o tumores primarios posteriores. El objetivo de estos exámenes consiste en detectar cualquier recurrencia cuando la cantidad de células tumorales es mínima.

Cerca del 85 por ciento de los pacientes con seminoma avanzado que son tratados de esta forma tienen remisión completa, y es posible que se logre la curación. Además, el índice de recurrencias después de la remisión completa es muy bajo. Sin embargo, existen algunas formas de

enfermedad avanzada que están relacionadas con menor tasa de remisión completa y curación, e índices más altos de recurrencia. Estas formas se caracterizan por presentaciones extragonadales, por afección intestinal, de la vena cava inferior, del sistema nervioso central u óseo; o con concentraciones muy altas de GCh. Los tratamientos actuales son inadecuados en estas formas de la enfermedad.⁶⁹ Se están evaluando modificaciones en la duración y en las dosis de la quimioterapia para mejorar los resultados en estos casos.

Efectos colaterales del tratamiento curativo

La radioterapia o la disección de ganglios retroperitoneales pueden ocasionar infertilidad. La protección meticulosa del testículo contralateral durante la radioterapia y una modificación de la técnica quirúrgica (v.gr., el uso de la llamada disección limitada⁶⁹) pueden ayudar a disminuir la incidencia de pérdida de la fertilidad en pacientes que son tratados con enfermedad temprana.

Debido al alto riesgo de infertilidad, que puede resultar del tratamiento o de la misma enfermedad, se puede considerar el almacenamiento de esperma en bancos antes de iniciar el tratamiento. En los pacientes que serán sometidos a radioterapia o disección de ganglios retroperitoneales por cáncer testicular incipiente, no suele resultar nocivo retrasar 10 a 14 días el tratamiento para almacenar el esperma. Sin embargo, en pacientes con enfermedad avanzada, en quienes está indicada la quimioterapia, el retraso antes de iniciar el tratamiento es potencialmente peligroso. Además, es muy baja la probabilidad de que en dichos pacientes se cumplan los requisitos necesarios para almacenar esperma en bancos (v.gr., cuenta de esperma, motilidad, morfología y viabilidad después de procedimientos de congelación y deshielo).

Los principales efectos colaterales de los programas de quimioterapia con cisplatino, vinblastina y bleomicina incluyen mielosupresión, nefrotoxicidad, náusea y vómito, pérdida de peso, anemia, íleo paralítico, toxicidad pulmonar, ototoxicidad, neuropatía periférica, fenómeno de Raynaud, hipomagnesemia y estomatitis. La sustitución de vinblastina por etopósido ha disminuido en forma importante la toxicidad neuromuscular y gastrointestinal. La regla es que haya infertilidad durante el tratamiento, aunque la fertilidad puede volver años después de completarlo. Después de que los pacientes completan la quimioterapia para el cáncer de células germinales, es rara la ocurrencia de cánceres secundarios inducidos por la quimioterapia en algún sitio distante.⁷⁰ En varias revisiones extensas de neoplasias hematológicas inducidas por quimioterapia asociada con tratamiento del cáncer de células germinales, los investigadores detectaron solo muy pocos casos de cánceres secundarios inducidos por quimio o radioterapia. Característicamente, estos cánceres secundarios ocurrieron muchos meses a años después de la suspensión del tratamiento. El uso de estos programas de quimioterapia requiere experiencia de parte del médico tratante y no debe intentarse como algo ocasional. Esto permite reducir al mínimo los efectos colaterales.

Los efectos tóxicos graves a largo plazo, relacionados con los esquemas que contienen cisplatino son relativamente pocos. En un estudio realizado en 30 hombres tratados con cisplatino que fueron vigilados durante cuatro a 10 años después del tratamiento, los efectos tóxicos más comunes incluyeron pérdida auditiva a altas frecuencias (77 por ciento), datos electrofisiológicos de daño de nervios periféricos (50 por ciento, de los cuales casi todos eran asintomáticos) e hipercolesterolemia (67 por ciento). Un porcentaje menor de pacientes presentaron hiperuricemia y disminución en la capacidad de difusión para el monóxido de carbono en una sola respiración.⁷¹ Se han informado otras complicaciones,^{72,73} como episodios de infarto al miocardio, hipertensión y fenómeno de Raynaud.

Precauciones anestésicas para pacientes que han recibido bleomicina

En algunos pacientes que recibieron 360 mg de bleomicina antes de someterse a cirugía citorreductiva ha ocurrido síndrome de insuficiencia respiratoria aguda del adulto.⁷⁴ Se piensa que esta complicación se relaciona con sobrecarga de líquidos y con la inhalación de oxígeno en concentraciones elevadas durante la operación. En la actualidad se recomienda que se conserve la fracción de oxígeno inspirado a menos del 24 por ciento y que los pacientes se mantengan hipovolémicos o euvolémicos durante el periodo preoperatorio. Dichas medidas parecen reducir al mínimo las complicaciones pulmonares posoperatorias. Además, el esquema de tres medicamentos (bleomicina, etopósido y cisplatino, administrado en tres ciclos durante nueve semanas) incluye la administración total de 270 unidades de bleomicina. Este esquema se ha asociado con reducción de los problemas pulmonares agudos y a largo plazo.

Orquiectomía seguida de vigilancia, para la enfermedad en estadio I

Como la poliquimioterapia sola o combinada con cirugía citorreductiva puede curar del 80 al 85 por ciento de los pacientes con enfermedad avanzada, la posibilidad de practicar orquiectomía para el carcinoma testicular en estadio clínico I ha ganado apoyo.⁷⁵ Se instituye radioterapia sólo si ocurren recaídas. Dicha estrategia evita la disección de ganglios retroperitoneales o la radioterapia en el 60 al 70 por ciento de los pacientes que no presentan participación ganglionar. Los pacientes que no curan con dicho tratamiento casi siempre pueden tratarse en forma satisfactoria con quimioterapia durante la primera recaída. Sin embargo, los pacientes que se someten a orquiectomía sola deben llenar criterios estrictos acerca del estadio clínico de la enfermedad, la interpretación histológica de la lesión primaria y su disposición a someterse a

un control estricto. Ciertas características histológicas del tumor primario indican la presencia de metástasis ganglionares o posibilidad de recaída en pacientes con cáncer de células germinales no seminomatoso en etapa I.⁷⁶⁻⁷⁸ Estas características incluyen invasión vascular o linfática por el tumor y la presencia de tumor en el cordón espermático.

La orquiectomía seguida de vigilancia también puede ser apropiada para el seminoma en estadio I. Este procedimiento evitaría la aplicación innecesaria de radioterapia en la mayoría de los pacientes; sin embargo, la dosis de radiación utilizada para el tratamiento del seminoma es baja y las complicaciones son raras. Varios estudios sobre este procedimiento han encontrado que el índice de recurrencia varía del seis al 13 por ciento a los dos años.^{79,80} Las concentraciones elevadas de GCh antes de la orquiectomía no fueron indicadores predictivos de recurrencia, aunque tales elevaciones pueden asociarse con invasión vascular o linfática por el tumor primario. Son necesarios estudios más controlados y con mayor tiempo de seguimiento antes de que pueda recomendarse la orquiectomía seguida de vigilancia como el tratamiento convencional para el seminoma en estadio I.

SINDROME DE CELULAS GERMINALES EXTRAGONADAL

El cáncer de células germinales extragonadal representa la existencia de un tumor de células germinales histológicamente definido, sin alteraciones testiculares por clínica ni por ultrasonido.^{81,82} Por lo general, el tumor extragonadal se manifiesta como una gran masa mediastinal anterior, como alteraciones del sistema nervioso central o como una enfermedad retroperitoneal. La respuesta terapéutica de estos tumores a menudo no es tan buena como en los tumores primarios de testículo, lo que justifica el uso de tratamientos más agresivos. Sin embargo, algunos pacientes pueden ser curados por quimioterapia junto con cirugía citorreductiva. Además, los pacientes con diagnóstico de cáncer indiferenciado del mediastino anterior, retroperitoneo, u otras estructuras de la línea media, pueden tener una forma no reconocida de cáncer de células germinales extragonadal. Las pruebas para buscar marcadores biológicos en el suero y la tinción inmunohistoquímica del material de biopsia en busca de AFP o GCh, con frecuencia brindan resultados útiles. Si los resultados son positivos, se debe tratar a estos pacientes como portadores de cáncer avanzado de células germinales, potencialmente curable.

Alteraciones hematológicas y cánceres de células germinales

Diversas alteraciones hematológicas ocurren con los cánceres de células germinales. Se han reportado casos de anemia hemolítica autoinmune asociada con seminoma testicular que responde al tratamiento del cáncer subyacente. También se ha descrito en varios tipos de cáncer, incluyendo el carcinoma testicular de células embrionarias, un síndrome que recuerda la púrpura trombocitopénica idiopática.

En pacientes con tumores mediastinales de células germinales se ha descrito un síndrome clínico característico. Se ha observado la presencia de trastornos hematológicos, incluyendo trombocitopenia, leucemia megacarioblástica aguda e histiocitosis maligna en pacientes con tumores mediastinales de origen embrionario y del saco vitelino. Otros reportes han publicado conclusiones semejantes que apoyan la asociación de neoplasias de células germinales del mediastino con alteraciones hematológicas, incluyendo leucemia. Con base en pruebas citogenéticas e inmunohistoquímicas, se ha descrito una serie de pacientes con ambos trastornos en los que existía evidencia cariotípica de que la leucemia aguda tenía su origen en células germinales. Se demostró la presencia de un isocromosoma i(12p) en ambos tumores en un paciente, un segundo paciente con leucemia mostró un i(12p), y las células leucémicas de un tercer paciente coexpresaron antígenos mielomonocíticos y citoqueratina, sugiriendo diferenciación tanto mieloide como de células germinales.⁸³⁻⁸⁷ Estos autores sugieren que por lo menos algunas de las leucemias que se desarrollan a partir de los tumores mediastinales de células germinales derivan en forma clonal del tumor, con lo que se amplía el espectro de cánceres que no son de células germinales y se originan de éstas. La presencia de estas alteraciones sugiere que la investigación de este síndrome puede ayudar a aclarar la leucemogénesis y la carcinogénesis.⁸⁸⁻⁹⁰

Reconocimientos

Figura 1 Dana Burns-Pizer.

Figura 2 Talar Agasyan. Adaptada de "Tumors of the Urinary Tract," por M.B. Garnick, en *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 13 ed., editado por K.J. Isselbacher, E. Braunwald, J.D. Wilson y cols. McGraw-Hill Book Co, New York, 1994, p.1336. Usado con autorización.

Tabla 2 Datos de 'Renal Cell Carcinoma,' por R.J. Motzer, N.H. Bander, D.M. Nanus, en *New England Journal of Medicine* 335:865, 1996.

Tabla 3 Datos de 'Tumors of the Kidney, Ureter and Bladder,' por C.L. Shapiro, M.B. Garnick y P.W. Kantoff, en *Cecil's Textbook of Medicine*, 20' ed., editado por J.C. Bennett. W.B. Saunders Co, Philadelphia, 1996, p. 867.

Tabla 5 Adaptada de "Carcinoma of the Testis", por M.B. Garnick, en *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 11 ed., editado por E. Braunwald, K.J. Isselbacher, R.G. Petersdorf, et al. McGraw-Hill Book Company, New York, 1987, p. 1578. Utilizado con autorización.

Bibliografía

1. Boring CC, Squires TS, Tong T, et al: Cancer statistics, 1994. *CA Cancer J Clin* 44:7, 1994 [PMID 8281473]
2. Carcinoma of the Bladder. Progress in Cancer Research and Therapy, Vol 18. Connolly JG, Ed. Raven Press, New York, 1981
3. Piper JM, Tonascia J, Matanoski GM: Heavy phenacetin use and bladder cancer in women aged 20 to 49 years. *N Engl J Med* 313:292, 1985 [PMID 4010740]
4. Fairchild WV, Spence CR, Solomon HD, et al: The incidence of bladder cancer after cyclophosphamide therapy. *J Urol* 122:163, 1979 [PMID 459006]
5. Talar-Williams C, Hijazi YM, McCllan MW, et al: Cyclophosphamide induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener's granulomatosis. *Ann Intern Med* 124: 477, 1996
6. Sidransky D, von Eschenbach A, Tsai YC, et al: Identification of p53 gene mutations in bladder cancers and urine samples. *Science* 252:706, 1991 [PMID 2024123]
7. Sidransky D, Frost P, von Eschenbach A, et al: Clonal origin of bladder cancer. *N Engl J Med* 326:737, 1992 [PMID 1445507]
8. Sandberg AA, Berger CS: Review of chromosome studies in urological tumors: II. Cytogenetics and molecular genetics of bladder cancer. *J Urol* 151:545, 1994
9. Holmang S, Borghede G, Johansson SL: Primary small cell carcinoma of the bladder: a report of 25 cases. *J Urol* 153:1820, 1995 [PMID 7752326]
10. Underwood MA, Reeves J, Smith G, et al: Overexpression of p53 protein and its significance for recurrent progressive bladder tumours. *Br J Urol* 77:659, 1996 [PMID 8689106]
11. Esrig D, Elmajian D, Groshen S, et al: Accumulation of nuclear p53 and tumor progression in bladder cancer. *N Engl J Med* 331:1259, 1994 [PMID 7935683]
12. Raghavan D, Shipley WU, Garnick MB, et al: Biology and management of bladder cancer. *N Engl J Med* 322:1129, 1990 [PMID 2181313]
13. Prout GR Jr, Lin CW, Benson R, et al: Photodynamic therapy with hematoporphyrin derivative in the treatment of superficial transitional-cell carcinoma of the bladder. *N Engl J Med* 317:1251, 1987
14. Kalish LA, Garnick MB, Richie JP: Appropriate endpoints for superficial bladder cancer clinical trials. *J Clin Oncol* 5:2004, 1987 [PMID 3681382]
15. De Reijke TM, de Boer EC, Kurth KH, et al: Urinary cytokines during intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer: processing, stability and prognostic value. *J Urol* 155:477, 1996 [PMID 8558640]
16. Lundholm C, Norlen BJ, Ekman P, et al: A randomized prospective study comparing long-term intravesical instillations of mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma. *J Urol* 156:372, 1996 [PMID 8683682]

17. Herr HW, Badalament RA, Amato DA, et al: Superficial bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guerin: a multivariate analysis of factors affecting tumor progression. *J Urol* 141:22, 1989 [PMID 2908949]
18. Collste LG, Darzynkiewicz Z, Traganos F, et: Flow cytometry in bladder cancer detection and evaluation using acridine orange metachromatic nucleic acid staining of irrigation cytology specimens. *J Urol* 123:478, 1980 [PMID 7365880]
19. Lum BL, Torti FM: Adjuvant intravesicular pharmacotherapy for superficial bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 83:682, 1991 [PMID 1827165]
20. Gutmann FD, Boxer RJ: Pathophysiology and management of urinary tract obstruction. *Cancer and the Kidney*. Rieselbach RE, Garnick MB, Eds. Lea & Febiger, Philadelphia, 1982, p 594
21. Kock NG, Nilson AE, Nilsson LO, et al: Urinary diversion via a continent ileal reservoir: clinical results in 12 patients. *J Urol* 128:469, 1982 [PMID 7120547]
22. Freiha F, Reese J, Torti FM: A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 155:495, 1996 [PMID 8558644]
23. Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, et al: The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. *J Urol* 145:459, 1991
24. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al: M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* 139:461, 1988
25. Scher H, Herr H, Sternberg C: Neo-adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: experience with the M-VAC regimen. *Br J Urol* 64:250, 1989 [PMID 2804561]
26. Loehrer PJ, Elson P, Kuebler JP, et al: Advanced bladder cancer: a prospective intergroup trial comparing single agent cisplatin (CDDP) versus M-VAC combination therapy. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 9:132, 1990
27. Gabrilove JL, Jakubowski A, Scher H, et al: Effect of granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia and associated morbidity due to chemotherapy for transitional-cell carcinoma of the urothelium. *N Engl J Med* 318:1414, 1988 [PMID 2452983]
28. Roth BJ, Dreicer R, Einhorn LH, et al: Significant activity of paclitaxel in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium: a phase II trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 12:2264, 1994 [PMID 7525883]
29. Vogelzang NJ, Stadler W, Rukstalis D: The cure of bladder cancer: the need for multidisciplinary efforts (editorial). *J Urol* 151:605, 1994 [PMID 8308968]
30. Garnick MB, Richie JP: Renal neoplasia. *The Kidney*, 4th ed. Brenner B, Rector F, Eds. WB Saunders Co, Philadelphia, 1991, p 1809
31. Shapiro CL, Garnick MB, Kantoff PW: Tumors of the kidney, ureter, and bladder. *Cecil's Textbook of Medicine*, 20th ed. Bennett JC, Ed. WB Saunders Co, Philadelphia, 1996, p 867
32. Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM: Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 335:865, 1996 [PMID 8778606]
33. Sokoloff MH, deKernion JB, Figlin RA, et al: Current management of renal cell carcinoma. *CA Cancer J Clin* 46:284, 1996 [PMID 8806394]
34. Latif F, Tory K, Gnarra J, et al: Identification of the von Hippel-Lindau tumor suppressor gene. *Science* 260:1317, 1993 [PMID 8493574]
35. *Cancer and the Kidney*. Rieselbach RE, Garnick MB, Eds. Lea & Febiger, Philadelphia, 1982
36. Cronin RE, Kaehny WD, Miller PD, et al: Renal cell carcinoma: unusual systemic manifestations. *Medicine (Baltimore)* 55:291, 1976 [PMID 781464]
37. McDougal WS, Garnick MB: Clinical signs and symptoms of kidney cancer. *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*. Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, et al, Eds. Williams & Wilkins, Baltimore, 1996, p 546

38. Storkel S, Steart PV, Drenckhahn D, et al: The human chromophobe cell renal carcinoma: its probable relation to intercalated cells of the collecting duct. *Virchows Archiv B, Cell Pathology Including Molecular Pathology* 56:237, 1989
39. Storkel S, van den Berg E: Morphologic classification of renal cancer. *World J Urol* 13:153, 1995
40. Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP, et al: *Handbook for the Staging of Cancer*, 4th ed. JB Lippincott, Philadelphia, 1993
41. Shalev M, Cipolla B, Guille F, et al: Is ipsilateral adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? *J Urol* 153:1415, 1995
42. Licht MR, Novick AC, Goormastic M: Nephron sparing surgery in incidental versus suspected renal cell carcinoma. *J Urol* 152:39, 1994 [PMID 8201682]
43. Thrasher JB, Paulson DF: Prognostic factors in renal cancer. *Urol Clin North Am* 20:247, 1993
44. Nanus DM, Pfeffer LM, Bander NH, et al: Antiproliferative and antitumor effects of alpha-interferon in renal cell carcinomas: correlation with the expression of a kidney-associated differentiation glycoprotein. *Cancer Res* 50:4190, 1990 [PMID 2364374]
45. Minasian LM, Motzer RJ, Gluck L, et al: Interferon alfa-2a in advanced renal cell carcinoma: treatment results and survival in 159 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 11:1368, 1993 [PMID 8315435]
46. Law TM, Motzer RJ, Mazumdar M, et al: Phase III randomized trial of interleukin-2 with or without lymphokine activated killer cells in the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 76:824, 1995 [PMID 8625186]
47. Wigginton JM, Komschlies KL, Back TC, et al: Administration of interleukin 12 with pulse interleukin 2 and the rapid and complete eradication of murine renal carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 88:38, 1996 [PMID 8847724]
48. Fram RJ, Garnick MB, Retik A: The spectrum of genitourinary abnormalities in patients with cryptorchidism, with emphasis on testicular carcinoma. *Cancer* 50:2243, 1982 [PMID 6127155]
49. Potters LM, Brown LM, Hoover RN, et al: Testicular cancer risk among young men: role of cryptorchidism and inguinal hernia. *J Natl Cancer Inst* 74:377, 1985 [PMID 2857796]
50. Brown LM, Potters LM, Hoover RN: Prenatal and perinatal risk factors for testicular cancer. *Cancer Res* 46:4812, 1986 [PMID 3731127]
51. Bosl GJ, Dmitrovsky E, Reuter VE, et al: Isochromosome of the short arm of chromosome 12: clinically useful markers for male germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst* 81:1874, 1989
52. Richie JP, Birnholz J, Garnick MB: Ultrasonography as a diagnostic adjunct for the evaluation of masses in the scrotum. *Surg Gynecol Obstet* 154:695, 1982 [PMID 7071705]
53. Lange PH, McIntire KR, Waldmann TA, et al: Serum alpha fetoprotein and human chorionic gonadotropin in the diagnosis and management of nonseminomatous germ-cell testicular cancer. *N Engl J Med* 295:1237, 1976 [PMID 62281]
54. Mostofi FK: Testicular tumors: epidemiologic, etiologic, and pathologic features. *Cancer* 32:1186, 1973
55. Shipley WU: The role of radiation therapy in the management of adult germinal testis tumors. *Testicular Tumors: Management and Treatment*. Einhorn LH, Ed. Masson Publishing, New York, 1980, p 47
56. Dieckmann K-P, Loy V: Prevalence of contralateral testicular intraepithelial neoplasia in patients with testicular germ cell neoplasms. *J Clin Oncol* 14:3126, 1996
57. Kurman RJ, Scardino PT, McIntire KR, et al: Cellular localization of alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin in germ cell tumors of the testis using an indirect immunoperoxidase technique. *Cancer* 40:2136, 1977 [PMID 72596]
58. Garnick MB: Testicular cancer and other trophoblastic diseases. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 13th ed. Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, et al, Eds. McGraw-Hill Book Co, New York, 1994, p 1858

59. Li MC, Whitmore WF, Golbey R, et al: Effects of combined drug therapy on metastatic cancer of the testis. *JAMA* 174:1291, 1960
60. Samuels ML, Holoye PY, Johnson DE: Bleomycin combination chemotherapy in the management of testicular neoplasia. *Cancer* 36:318, 1975 [PMID 50869]
61. Garnick MB: Advanced testicular cancer: treatment choices in the "land of plenty" (editorial). *J Clin Oncol* 3:294, 1985
62. Friedman EL, Garnick MB, Stomper PC, et al: Therapeutic guidelines and results in advanced seminoma. *J Clin Oncol* 3:1325, 1985 [PMID 2413180]
63. Richie JP, Garnick MB, Finberg H: Computerized tomography: how accurate for abdominal staging of testis tumors? *J Urol* 127:715, 1982
64. Skinner DG: Non-seminomatous testis tumors: a plan of management based on 96 patients to improve survival in all stages by combined therapeutic modalities. *J Urol* 115:65, 1976
65. Donohue JP, Foster RS, Rowland RG, et al: Nerve-sparing retroperitoneal lymphadenectomy with preservation of ejaculation. *J Urol* 144:287, 1990 [PMID 2165181]
66. Williams SD, Stablein DM, Einhorn LH, et al: Immediate adjuvant chemotherapy versus observation with treatment at relapse in pathological stage II testicular cancer. *N Engl J Med* 317:1433, 1987 [PMID 2446132]
67. Socinski MA, Garnick MB, Stomper PC, et al: Stage II nonseminomatous germ cell tumors of the testis: an analysis of treatment options in patients with low volume retroperitoneal disease. *J Urol* 140:1437, 1988 [PMID 2848138]
68. Garnick MB, Canellos GP, Richie JP: Treatment and surgical staging of testicular and primary extragonadal germ cell cancer. *JAMA* 250:1733, 1983 [PMID 6684188]
69. Richie JP, Garnick MB: Limited retroperitoneal lymphadenectomy for patients with clinical stage I testicular tumor. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 4:110, 1985
70. Nichols C, Breeden E, Loehrer P, et al: Secondary leukemia associated with a conventional dose of etoposide: review of serial germ cell tumor trials. *J Natl Cancer Inst* 85:36, 1993
71. Boyer M, Raghavan D, Harris PJ, et al: Lack of late toxicity in patients treated with cisplatin-containing combination chemotherapy for metastatic testicular cancer. *J Clin Oncol* 8:21, 1990 [PMID 1688614]
72. Gietema JA, Sleijfer DT, Willemse PHB, et al: Long-term follow-up of cardiovascular risk factors in patients given chemotherapy for disseminated nonseminomatous testicular cancer. *Ann Intern Med* 116:709, 1992 [PMID 1558341]
73. Pedersen-Bjergaard J, Daugaard G, Hansen SW, et al: Increased risk of myelodysplasia and leukaemia after etoposide, cisplatin, and bleomycin for germ-cell tumours. *Lancet* 338:359, 1991 [PMID 1713639]
74. Goldiner PL, Carlon GC, Cvitkovic E, et al: Factors influencing postoperative morbidity and mortality in patients treated with bleomycin. *Br Med J* 1:1664, 1978 [PMID 77697]
75. Peckham MJ, Barrett A, Horwich A, et al: Orchiectomy alone for stage I testicular nonseminoma. *Br J Urol* 55:754, 1983 [PMID 6317135]
76. Hoskin P, Dilly S, Easton D, et al: Prognostic factors in stage I non-seminomatous germ-cell testicular tumors managed by orchiectomy and surveillance: implications for adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 4:1031, 1986 [PMID 2425060]
77. Garnick MB, Richie JP: Toward more rational management for stage I testis cancer: watch out for "watch and wait!" *J Clin Oncol* 4:1021, 1986
78. Fung CY, Kalish LA, Brodsky GL, et al: Stage I nonseminomatous germ cell testicular tumor: prediction of metastatic potential by primary histopathology. *J Clin Oncol* 6:1467, 1988
79. Peckham MJ, Hamilton CR, Horwich A, et al: Surveillance after orchiectomy for stage I seminoma of the testis. *Br J Urol* 59:343, 1987 [PMID 3580775]

- 80.** Thomas GM, Jewett MA, Duncan WD, et al: Surveillance of stage I seminoma (SEM) post orchiectomy (PO) (abstr). *J Urol* 141:301A, 1989
- 81.** Richardson RL, Schoumacher RA, Fer MF, et al: The unrecognized extragonadal germ cell cancer syndrome. *Ann Intern Med* 94:181, 1981 [PMID 6162409]
- 82.** Garnick MB, Koerner FC: A 32-year-old man with testicular enlargement and pulmonary intravascular carcinoma. *N Engl J Med* 309:477, 1983
- 83.** Ladanyi M, Samaniego F, Reuter V, et al: Cytogenetic and immunohistochemical evidence for the germ cell origin of a subset of acute leukemias associated with mediastinal germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst* 82:221, 1990 [PMID 2153216]
- 84.** Woodruff K, Wang N, May WM, et al: The clonal nature of mediastinal germ cell tumors and acute myelogenous leukemia: a case report and review of the literature. *Cancer Genet Cytogenet* 79:25, 1995 [PMID 7850747]
- 85.** Orazi A, Neiman RS, Ulbright TM, et al: Hematopoietic precursor cells within the yolk sac tumor component are the source of secondary hematopoietic malignancies in patients with mediastinal germ cell tumors. *Cancer* 71:3873, 1993 [PMID 8389653]
- 86.** Lee KC, Orazi A, Neiman RS, et al: Correspondence. *Cancer* 73:1535, 1994 [PMID 8111725]
- 87.** Garnick MB, Ferry J: Mediastinal germ cell tumor and hematologic abnormalities in a 23-year-old male. *N Engl J Med* (in press)
- 88.** Garnick MB, Griffin JD: Idiopathic thrombocytopenia in association with extragonadal germ cell cancer. *Ann Intern Med* 98:926, 1983 [PMID 6305246]
- 89.** Nichols CR, Hoffman R, Einhorn LH, et al: Hematologic malignancies associated with primary mediastinal germ-cell tumors. *Ann Intern Med* 102:603, 1985 [PMID 2984971]
- 90.** Nichols CR, Roth BJ, Heerema N, et al: Hematologic neoplasia associated with primary mediastinal germ-cell tumors. *N Engl J Med* 322:1425, 1990 [PMID 2158625]

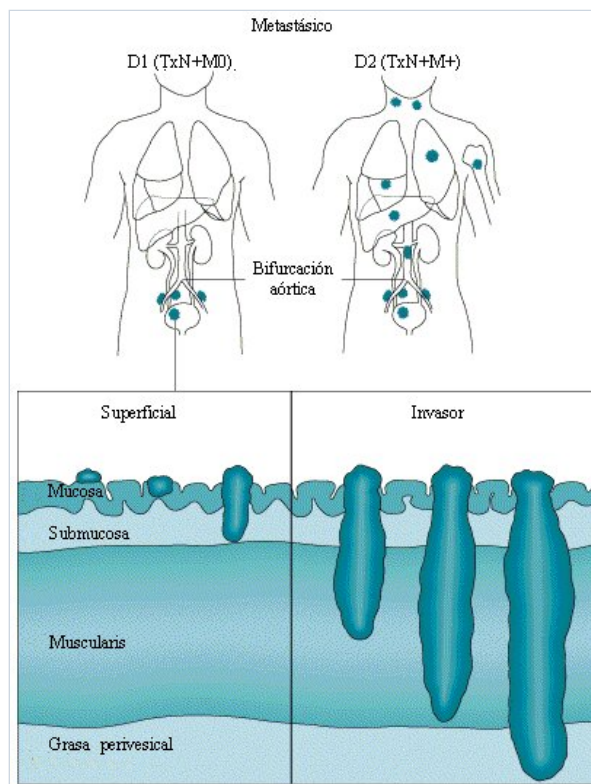


Figura 1 Estadificación del cáncer vesical El cáncer de vejiga puede clasificarse por etapas de acuerdo con la profundidad de penetración del tumor en la pared vesical, y en el cáncer avanzado, por la localización de las metástasis. La enfermedad superficial representa la presencia de tumores que no invaden la mucosa vesical (carcinoma in situ o CIS, también conocido como tumor in situ o TIS), o por tumores que sólo invaden la mucosa (etapa O o T A) o hasta la submucosa (etapa A o T 1). La enfermedad invasora se caracteriza por extensión a la capa muscular (etapa B1 o T 2), penetración profunda en el músculo (etapa B2 o T 3A) o afección de la grasa perivesical (etapa C o T 3B). La enfermedad metastásica representa diseminación a los ganglios linfáticos situados por debajo de la bifurcación de la aorta (etapa D1 o T X N + M 0) o afección de los ganglios linfáticos situados por arriba de la bifurcación aórtica o de cualquier hueso o tejido blando (etapa D2 o T X N + M +).

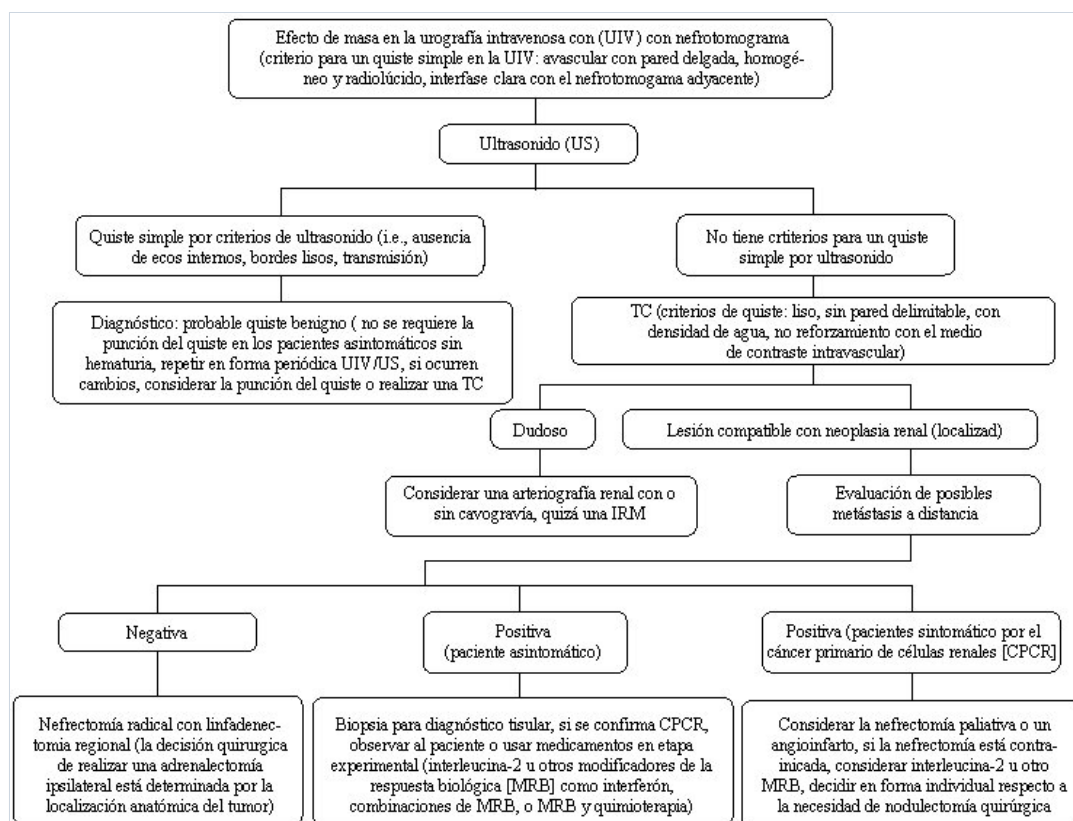


Figura 2 Diagnóstico de una masa renal. Se muestra un algoritmo para la evaluación diagnóstica de una masa renal.

XV LEUCEMIAS LINFOIDES CRONICAS Y TRASTORNOS DE LAS CELULAS PLASMATICAS

DR. BRUCE D. CHESON

Las leucemias linfoides crónicas son un grupo de trastornos linfoides de tipo clonal relativamente indolentes, principalmente derivados de las células B y que incluyen a la leucemia linfocítica crónica (LLC), la leucemia prolinfocítica (LPL), la leucemia de células peludas (LCP) y la fase leucémica de los linfomas no Hodgkin (LNH).

Las discrasias de las células plasmáticas se caracterizan por acúmulo de células plasmáticas malignas en la médula ósea, hueso o tejidos blandos. Su nombre refleja el hallazgo en la biopsia de hueso de múltiples tumores de células plasmáticas, en lugar de una sola masa. Estas enfermedades, incluyen al mieloma múltiple (MM), el plasmacitoma extramedular y la amiloidosis. La macroglobulinemia de Waldenström, caracterizada por una gamopatía IgM, linfadenopatía y hepatoesplenomegalia, se incluía antes junto con estos trastornos, pero en la actualidad se clasifica en forma más apropiada como un linfoma no Hodgkin indolente linfoplasmocitoide.¹

Leucemia linfocítica crónica**EPIDEMIOLOGIA**

La LLC es la forma más común de leucemia en adultos del mundo occidental. La incidencia anual de esta enfermedad parece estar disminuyendo en los Estados Unidos, de 10,000 nuevos casos por año hace una década a alrededor de 7,300 casos en 1998.² Esta reducción puede reflejar, en parte, una clasificación más apropiada de otras neoplasias linfoides que antes se diagnosticaban mal como LLC. La edad media del diagnóstico es de 62 años, y solo 10 a 15 por ciento de los casos se diagnostican antes de los 50 años. La LLC parece ser más común en varones que en mujeres y es más frecuente en los judíos de ascendencia rusa o europea oriental que en la población general. Ocurre con frecuencia similar en negros y blancos. La LLC es poco común en Japón, China y otros países asiáticos.

FISIOPATOLOGIA

La etiología de la LLC se desconoce y no existen factores de riesgo conocidos, incluyendo radiación ionizante, químicos y fármacos.³⁻⁵ Se han reportado familias con casos múltiples de LLC y varios pares de gemelos afectados, con mayor frecuencia de padecimientos linfoproliferativos en los familiares en primer grado de los pacientes con LLC.⁶ También se han reportado cónyuges con LLC.⁶

PATOGENIA

La LLC es una expansión clonal de linfocitos de apariencia madura. Aunque la morfología de las células B normales y de la LLC es parecida, existen diferencias inmunológicas y de marcadores moleculares entre las dos poblaciones celulares. Tanto las células de LLC como las normales expresan antígenos de linaje B (v.gr., CD19 y CD20); sin embargo, las células de la LLC también expresan antígenos de activación (v.gr., CD23) y CD5. Las células B CD5⁺ no son únicas de la LLC, también pueden ser una fuente de anticuerpos y su número aumenta en trastornos autoinmunes como el lupus eritematoso generalizado y la artritis reumatoide, en la púrpura trombocitopénica inmune y después de un trasplante alogénico de médula ósea.

A pesar de ello, existen numerosas diferencias funcionales, inmunológicas y moleculares entre la célula B de la LLC y la célula B CD5⁺ benigna, incluyendo propiedades de adhesión, transformación por el virus de Epstein-Barr, proliferación en respuesta al estímulo con diversos mitógenos y transducción de señales.^{7,8}

Citogenética

Pueden detectarse alteraciones citogenéticas adquiridas en alrededor del 50 por ciento de los pacientes con LLC por el uso de técnicas de bandeo convencionales,⁹ y estas alteraciones son más comunes en los estados avanzados de la enfermedad. Se pensaba que la trisomía 12, que ocurre en el 30 a 50 por ciento de los casos, era la alteración citogenética más común. Sin

embargo, ensayos más sensibles, como la hibridación in situ con fluorescencia (HISF), han revelado defectos en más del 70 por ciento de los casos,¹⁰ con deleciones de 13q en más de la mitad de los pacientes, seguido de deleciones de 11q en 15 a 20 por ciento de los casos y trisomía 12 en el 15 a 20 por ciento. Más de la tercera parte de los pacientes tienen alteraciones complejas.

Biología molecular

No se ha implicado a una sola alteración genética en la patogenia de la LLC. Sin embargo, las células de LLC se caracterizan por un defecto en la apoptosis, o muerte programada. Existe expresión exagerada del gen *bcl-2* en más del 70 por ciento de los casos, incluso en ausencia del rearreglo del cromosoma t(14;18).¹¹ La relación entre el gen antiapoptótico *bcl-2* y el gen proapoptótico *BAX* aumenta en las células de la LLC, lo que favorece la supervivencia celular. Por técnicas citogenéticas convencionales se han identificado deleciones que afectan a 13q34 en hasta el 70 por ciento de los casos; este defecto, que antes se pensaba que estaba en el sitio del gen supresor del retinoblastoma, ha demostrado ser telomérico a esa región.¹² La región de pérdida contiene un gen supresor recién detectado denominado DBM (alterado en las neoplasias de células B). Existe una relación aparente entre la proteína antiapoptótica Mcl-1 y la resistencia a la quimioterapia.¹³

DIAGNOSTICO DE LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA

Manifestaciones clínicas

Los pacientes con LLC suelen estar asintomáticos al momento del diagnóstico y este se realiza en forma incidental al encontrar linfocitosis durante una evaluación de rutina. El examen físico inicial es normal en el 20 a 30 por ciento de los pacientes y existe linfadenopatía, hepatoesplenomegalia o ambos en el 40 a 50 por ciento de los casos. Sin embargo, al progresar la enfermedad la adenopatía generalizada y la esplenomegalia son datos frecuentes.

Las infecciones son una complicación frecuente y pueden ser recurrentes, siendo los patógenos más comunes *Staphylococcus*, *Streptococcus*, otras bacterias que requieren opsonización y los herpesvirus.

Puede ocurrir un resultado positivo de antiglobulina Coombs en hasta el 20 por ciento de los casos con LLC, aunque la hemólisis clínica es aparente en solo la mitad de estos casos. La frecuencia de trombocitopenia inmune parece ser de alrededor del 2 por ciento. La anemia o la trombocitopenia autoinmunes suelen responder al tratamiento con esteroides. Si el paciente no mejora con esteroides pueden usarse otras alternativas, incluyendo inmunoglobulina en dosis altas y esplenectomía.¹⁴

La aplasia pura de células rojas ocurre en menos del 5 por ciento de los casos de LLC. Las opciones de tratamiento incluyen esteroides, ciclosporina con o sin esteroides concomitantes y quimioterapia sistémica para la LLC.¹⁵

Datos de laboratorio

Debe pensarse en el diagnóstico de LLC si existe aumento sostenido en el número de linfocitos pequeños de apariencia madura (i.e., a > 5,000/ml) circulantes en sangre periférica que no se explica por otros padecimientos médicos. El aspirado de médula ósea y la biopsia revelan infiltración de por lo menos 30 por ciento de linfocitos. Rara vez se requiere evaluar la médula ósea para confirmar el diagnóstico, pero el estudio proporciona importante información pronóstica y se requiere para evaluar la respuesta al tratamiento.¹⁶

La inmunofenotipificación ayuda a distinguir la LLC de otras leucemias linfoides crónicas, como la LPL, LCP y sus variantes, el LNH en fase leucémica (v.gr., linfomas linfoplasmácitos, LNH de zona marginal, incluyendo el linfoma esplénico con linfocitos vellosos y LNH de células en manto), y leucemia de células plasmáticas [ver figura 1 y tabla 1].^{1,16} Los linfocitos de la LLC son células B monoclonales que expresan inmunoglobulinas de superficie en bajo nivel y el antígeno CD5 junto con los antígenos normales de células B CD19, CD20 y CD23. El LNH en mano, otro trastorno de células B CD5⁺, puede distinguirse de la LLC por su intensa expresión de inmunoglobulinas de superficie y la falta de CD23.

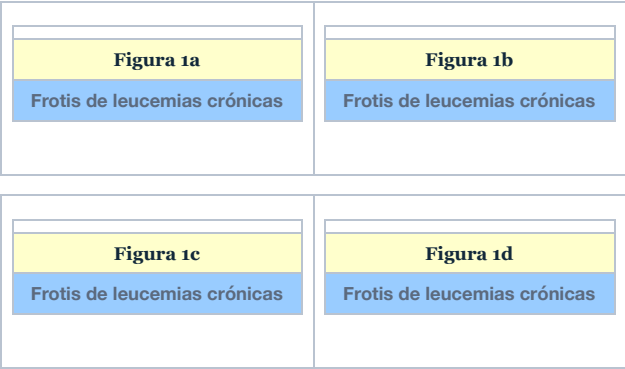


Tabla 1 Leucemias linfoides crónicas		
Leucemia	Morfología	Inmunofenotipo
Leucemia linfocítica crónica	Núcleo pequeño y compacto, no nucleo visible, células homogéneas	Escasa Igs, CD19 ⁺ ,CD23 ⁺ ,CD5 ⁺ ,CD103 ⁻ ,CD10 ⁻
Leucemia prolinfocítica	Nucleo más grande y prominente, población mixta	Igs ⁺ ,CD19 ⁺ ,CD20 ⁺ ,CD23 ^{+/-} ,CD103 ⁻ ,CD10 ⁻
Leucemia de células peludas	Proyecciones filamentosas	Igs ⁺ ,CD19 ⁺ ,CD20 ⁺ ,CD23 ⁻ ,CD5 ⁺ ,CD103 ⁺ ,CD10 ⁻
Linfoma de células en manto	Células pequeñas a medianas, núcleo hendido	Igs ⁺ ,CD19 ⁺ ,CD20 ⁺ ,CD23 ⁻ ,CD5 ⁻ ,CD103 ⁻ ,CD10 ⁻
Igs-inmunoglobulina de superficie		

ESTADIFICACION Y FACTORES PRONOSTICOS

La LLC es un trastorno clínicamente heterogéneo, algunos pacientes viven por décadas sin requerir tratamiento, mientras que otros mueren en meses después del diagnóstico. El primer sistema de estadificación que se adoptó en forma amplia fue la clasificación de cinco estadios de Rai [ver tabla 2]. Este sistema se simplificó después a tres estadios: riesgo bajo (estadio o), riesgo intermedio (estadios I y II) y riesgo alto (estadios III y IV). En algunas partes de Europa se usa más la clasificación de Binet¹⁷ [ver tabla 3]. Aunque el sistema de Binet no identifica a los pacientes con estadio o de Rai, los dos sistemas tienen el mismo valor predictivo. Entre el 60 al 70 por ciento de los pacientes con LLC pertenecen a un grupo de riesgo bajo o intermedio.

Tabla 2 Sistema de estadificación modificado de Rai para la leucemia linfocítica crónica

<i>Estadios de Rai</i>	<i>Sistema de tres estadios</i>	<i>Características clínicas</i>	<i>Supervivencia promedio (años)</i>
0	Riesgo bajo	Solo linfocitosis en la sangre y la médula ósea	>10
I y II	Riesgo intermedio	Linfocitosis + linfadenopatía + esplenomegalia +/- hepatomegalia	7
III y IV	Riesgo alto	Linfocitosis + anemia + trombocitopenia	1.5

Tabla 3 Sistema de estadificación de Binet para la leucemia linfocítica crónica

<i>Estadios de Binet</i>	<i>Manifestaciones clínicas</i>	<i>Supervivencia Promedio (años)</i>
A	Menos de 3 áreas de linfadenopatía, no anemia o trombocitopenia	12
B	Tres o más áreas ganglionares afectadas, no anemia o trombocitopenia	7
C	Hemoglobina < 10 g/dl o plaquetas < 100,000 ml	2

Aunque la LLC tiende a ocurrir en pacientes mayores de 60 años, el 10 a 15 por ciento son menores de 50. Para cada estadio, los pacientes más jóvenes tienen una supervivencia promedio semejante a la de los mayores cuando se corrigen las causas de muerte no relacionadas a la LLC.¹⁸

Los factores de riesgo incluyen sexo masculino, raza negra, mal estado funcional y edad avanzada.^{19,20} El tiempo de duplicación de los linfocitos tiene mayor valor predictivo que el número absoluto de linfocitos circulantes.²¹ La beta2-microglobulina sérica, el CD23 soluble,²²⁻²⁴ y los receptores solubles de interleucina-2²⁵ también predicen la evolución.

Las alteraciones citogenéticas simples se asocian con mayor supervivencia en comparación con las alteraciones citogenéticas complejas. Los pacientes con alteraciones 14q tienen especial peor pronóstico, mientras que la evolución de los enfermos con alteraciones 13q es semejante a la de los pacientes con cariotipo normal. No se recomiendan los estudios citogenéticos como parte de la evaluación de rutina del paciente con LLC porque son costosos, difíciles de realizar y, lo más importante, no dirigen las decisiones terapéuticas.

La relación de proteínas bcl-2 a BAX en las células de LLC favorece a la bcl-2 y correlaciona con resistencia clínica a la quimioterapia y a la evolución clínica.^{26,27} Las deleciones de *p53* predicen una respuesta pobre al tratamiento con fludarabine o pentostatín.²⁸

EVOLUCION CLINICA Y COMPLICACIONES

Condiciones de progresión

En alrededor del 10 a 15 por ciento de los pacientes con LLC se desarrolla una enfermedad linfoproliferativa más agresiva,

con más frecuencia el síndrome de Richter, que es un linfoma agresivo de células grandes que ocurre en alrededor del 5 por ciento de los enfermos.²⁹ Los pacientes característicamente presentan mayor linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, fiebre, dolor abdominal, pérdida de peso, anemia progresiva y trombocitopenia, con elevación rápida en la cuenta de linfocitos en sangre periférica. La respuesta de los pacientes con síndrome de Richter al tratamiento sistémico es mala, con poca supervivencia.

La segunda transformación en frecuencia es la LPL. Otras incluyen leucemia linfocítica aguda, leucemia de células plasmáticas, mieloma múltiple y enfermedad de Hodgkin.

Neoplasias secundarias

Las neoplasias secundarias parecen ocurrir con más frecuencia en pacientes con LLC y se relacionan tanto con los defectos inmunes asociados a la enfermedad como con las consecuencias del tratamiento. Estas neoplasias afectan principalmente a la piel, próstata y tubo digestivo.³⁰⁻³³

Alteraciones inmunológicas

En la LLC se han reportado diversos defectos inmunológicos. Las células B de la LLC producen cantidades disminuidas de inmunoglobulinas normales en respuesta a los estímulos antigénicos y existen alteraciones cuantitativas y cualitativas de células B normales, células T y células asesinas naturales, reducción en el número y función de las células T normales y menor activación del complemento.^{34,35}

TRATAMIENTO PARA LA LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA

El pronóstico de los pacientes con LLC se relaciona con la fase de la enfermedad. Los pacientes con una enfermedad en estadio temprano pueden vivir una vida normal; sin embargo, la evolución no ha mejorado en forma significativa durante las últimas décadas para quienes tienen enfermedad avanzada. Debido a que los tratamientos disponibles en la actualidad no son curativos, es importante el momento en que se inicia el tratamiento. No existe ventaja en la supervivencia para los pacientes con enfermedad en fase temprana que se tratan al hacer el diagnóstico. El Grupo Cooperativo Francés sobre LLC realizó dos estudios de pacientes con enfermedad en fase A de Binet. En el primero los pacientes fueron distribuidos para recibir tratamiento diario con clorambucil por vía oral u observación. En el segundo los pacientes recibieron clorambucil intermitente más prednisona o no se les dió tratamiento. Ningún estudio detectó ventajas con la intervención temprana y en el primer estudio existió mayor número de tumores sólidos secundarios fatales,³³ quizá relacionados con el clorambucil. Por lo tanto, el tratamiento debe iniciarse solo cuando esté indicado por uno o más síntomas relacionados con la enfermedad (v.gr., fiebre, calosfríos, pérdida de peso o fatiga importante), falla progresiva de la médula ósea con anemia, trombocitopenia o ambos, anemia o trombocitopenia autoinmunes, hepatoesplenomegalia o linfadenopatía masivas o progresivas, o infecciones recurrentes.³⁵ Aunque no existe un número absoluto de linfocitos que indique la necesidad de tratamiento, el tiempo de duplicación rápida de los mismos (< 6 meses) puede justificar el inicio del tratamiento.²¹

Agentes aislados

El medicamento estándar para la LLC ha sido el clorambucil. Cuando se administra este fármaco a dosis de 6 a 14 mg por vía oral diario por 4 a 8 semanas o en dosis más altas, pulsos intermitentes de 20 mg/m² por vía oral cada 3 semanas o 30 a 40 mg/m² una vez al mes, ocurre regresión de la enfermedad en los ganglios linfáticos, hígado y bazo, y normalización de las cuentas de células en sangre periférica en alrededor de la mitad de los pacientes sin tratamiento previo, aunque es rara la desaparición del padecimiento.³⁶⁻³⁸ La ciclofosfamida parece tener una actividad semejante a la del clorambucil, pero se usa solo cuando el clorambucil no es bien tolerado.

Los esteroides son menos activos que los agentes alquilantes en la LLC y deben reservarse para los pacientes con complicaciones autoinmunes por el riesgo de infecciones bacterianas, virales y micóticas, diabetes y osteoporosis.

Análogos de purina

Fludarabine El fludarabine ha demostrado ser el agente más activo en el tratamiento de la LLC. Se estudió en forma inicial en pacientes que no respondieron o que tuvieron recaídas durante el tratamiento con agentes alquilantes.³⁹⁻⁴² Debido a la dificultad para comparar los resultados de los diferentes tratamientos, el Grupo de Trabajo sobre LLC patrocinado por el

Instituto Nacional de Cáncer de los EUA estandarizó los criterios de elegibilidad, respuesta y toxicidad. Con el uso de estas normales se lograron remisiones completas clínicas y hematológicas en el 3 a 13 por ciento de los pacientes, con una respuesta global de 40 a 50 por ciento. Los resultados variaron por factores como la edad del paciente, el estadio y la capacidad funcional. El tiempo promedio de progresión fue de alrededor de 18 meses para los pacientes refractarios a agentes alquilantes y de 17 meses para pacientes que tuvieron recaídas después de una respuesta previa. La supervivencia promedio fue de 29 meses para los pacientes con recaídas y de 9 meses para los refractarios a tratamiento.

Cuando se usó fludarabine como tratamiento inicial la tasa de respuesta completa fue de alrededor de 30 por ciento, con una tasa de respuesta global de 70 por ciento.^{38,43,44} Los estudios aleatorios han demostrado tasas de respuesta y tiempos para la progresión más altos con fludarabine que con los agentes alquilantes y los esquemas basados en antraciclinas, aunque no se ha observado ventaja en la supervivencia.^{38,43} El tiempo promedio para la progresión en pacientes sin tratamiento previo fue de 32 meses, con supervivencia promedio mayor de 5 años. El fludarabine es una opción de elección eficaz para la LLC.

Los principales efectos tóxicos por este medicamento con el esquema actual de 25 mg/m² IV durante 5 días consecutivos una vez por mes son la mielosupresión moderada y la inmunosupresión severa, con neurotoxicidad ocasional, en especial con dosis más altas que las recomendadas.^{45,46} Las cuentas de linfocitos, en especial de células CD4, disminuye en semanas y no se normaliza durante un año o más después de suspendido el tratamiento.^{44,46} No se recomienda el uso de antibióticos profilácticos porque sería imposible cubrir todo el espectro de patógenos potenciales, a pesar del costo y toxicidad potencial de los medicamentos adicionales.

Otros agentes Tanto el cladribine como la 2'-deoxidoformicina (pentostatina) son activos en la LLC, pero se usan con menos frecuencia que el fludarabine por sus tasas de respuesta relativamente menores, remisiones menos duraderas y mayor costo.^{47,48}

Quimioterapia combinada

Los esquemas combinados usados con más frecuencia en LLC incluyen clorambucil más prednisona (CP) y ciclofosfamida, vincristina y prednisona (CVP). Las tasas de respuesta reportadas con los esquemas CP y CVP en pacientes sin tratamiento previo con enfermedad en fase avanzada varían de menos de 10 a más de 60 por ciento, dependiendo en gran parte de los criterios usados para evaluar la respuesta. No es común lograr desaparición de la enfermedad evidente y la supervivencia promedio es menor de 2 años.^{36,49-51}

El tratamiento combinado no es claramente superior al de un solo fármaco. Los estudios iniciales, incluyeron pocos casos, sugieren que la prednisona puede aumentar la tasa de respuesta al clorambucil, pero no aumentar la supervivencia.^{49,50} Los esquemas más intensos, como el CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina [hidroxidaunomicina], vincristina [Oncovin] y prednisona), no son claramente mejores que los menos intensos.^{36,51-53} En la actualidad se desarrollan combinaciones que incluyen fludarabine.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD CON RECAIDAS O REFRACTARIA

Enfoques estándar

Los pacientes con una recurrencia asintomática no suelen tratarse sino hasta que esté indicado el tratamiento por los mismos criterios que al inicio, en un intento paliativo. El fludarabine es el agente de salvamento estándar para pacientes que no han respondido a los agentes alquilantes. Los pacientes que son refractarios a fludarabine tienen menos probabilidad de responder a agentes alquilantes.

Tratamiento con dosis altas y apoyo de células tronco

La experiencia con el trasplante alogénico de la médula ósea en la LLC es limitada, en parte porque la edad promedio de los pacientes al momento del diagnóstico es mayor de 60 años.⁵⁴⁻⁵⁶ Alrededor de la mitad de los pacientes que reciben un trasplante de médula ósea pueden permanecer sin enfermedad por periodos prolongados; sin embargo, no es claro si están curados. Por desgracia, la mortalidad relacionada al tratamiento es de 25 a 50 por ciento.

El trasplante autólogo de células tronco tiene una función dudosa en los pacientes con LLC.^{56,57}

Tratamiento biológico

La mayor experiencia con un agente biológico ha sido con interferón alfa. Las respuestas tienden a ser breves, sin influencia en la evolución. Los estudios preliminares con el anticuerpo monoclonal anti-CD52 CAMPATH han sido promisorios tanto en LLC como el LPL.^{58,59} El anticuerpo C2B8 anti CD20 (rituximab), que tiene actividad considerable en los linfomas foliculares, no parece tener la misma eficacia en la LLC.

Tratamiento de sostén

Factores de crecimiento mieloide No se ha demostrado si los factores de crecimiento mieloide pueden proteger contra la mielosupresión inducida por la quimioterapia, por lo que no se incluyen en el tratamiento estándar.

Inmunoglobulinas intravenosas La mayoría de los pacientes con LLC sufren hipogamaglobulinemia, que es más común en las fases avanzadas de la LLC y que empeora al progresar la enfermedad. Desde el punto de vista histórico, los patógenos más comunes en la LLC son los que requieren de opsonización antes de ser destruidos. Por desgracia, las inmunoglobulinas intravenosas en dosis altas no protegen a los pacientes de diversas infecciones bacterianas, virales o micóticas. No influyen en la supervivencia global y no tienen buena relación costo eficacia.^{60,61} Este tratamiento debe reservarse para pacientes con infecciones bacterianas demostradas de repetición.

Eritropoyetina La anemia en la LLC no es consecuencia de producción deficiente de eritropoyetina, sino más bien consecuencia de sustitución de la médula ósea, secuestro esplénico o hemólisis. Sin embargo, la eritropoyetina puede reducir la necesidad de transfusión en pacientes seleccionados y puede intentarse una prueba con este agente en los pacientes con LLC y anemia que no tienen otra causa obvia y corregible de la anemia.⁶²

Esplenectomía

La esplenectomía puede tener un papel importante en el tratamiento paliativo de los pacientes con LLC que no se han beneficiado del tratamiento sistémico.¹⁴ La trombocitopenia responde en grado variable en casi todos los pacientes. Cuando se realiza este procedimiento por un cirujano experimentado la mortalidad relacionada es menor al 10 por ciento.

Leucemia prolinfocítica

La LPL representa la forma más común de transformación agresiva en los pacientes con LLC. Los pacientes presentan deterioro clínico, con frecuencia con síndrome consuncional. Comparado con los pacientes cuya LPL ha evolucionado de una LLC, los que tienen LPL de novo tienden a ser de mayor edad (70 o más años de edad) que los que han sufrido transformación (alrededor de 60 años), tienen linfocitosis más importante, esplenomegalia masiva y no moderada y casi nunca linfadenopatía importante. El frotis de sangre periférica revela una población dual de células, algunas son linfocitos pequeños característicos de la LLC y otras son más grandes con nucleolos prominentes. La LPL puede presentarse como una enfermedad de novo; en cualquier caso, se caracteriza por una cuenta de leucocitos alta, con por lo menos el 55 por ciento de prolinfocitos circulantes. En los pacientes con LPL primaria se ha encontrado rearreglo cromosómico t(6;12). Las alteraciones de p53, que ocurren en más de la mitad de los pacientes pueden causar resistencia a la quimioterapia.

Se han publicado resultados preliminares promisorios con los análogos de purina y el anticuerpo monoclonal CAMPATH.

Leucemia de células peludas

La LCP es una neoplasia de células B poco común que ocurre en alrededor de 500 pacientes nuevos cada año en los Estados Unidos. La enfermedad es más común en personas mayores, predominando los hombres en relación con las mujeres. Aunque los pacientes con LCP pueden no tener síntomas al inicio, suelen presentar manifestaciones de menor producción de la médula ósea, como infecciones, sangrado y debilidad. En casos raros los pacientes sufren un trastorno que recuerda a una vasculitis. El examen físico es notable por la esplenomegalia que con frecuencia es masiva y la hepatomegalia asociada; con menos frecuencia ocurre linfadenopatía con esplenomegalia. La evaluación de laboratorio revela pancitopenia, que aumenta la posibilidad de anemia aplásica, leucemia aguda, síndrome mielodisplásico o LCP. Puede requerirse una biopsia de médula ósea para hacer el diagnóstico porque el aspirado suele taparse por las células peludas, y también existe fibrosis. Las células malignas son de origen B, expresando CD19, CD20 y el antígeno monocito CD11c. Es posible que el marcador más

específico sea Bly-7 (CD103).

La LCP suele ser un trastorno indolente y el 10 por ciento de los pacientes puede nunca requerir tratamiento. El tratamiento está indicado si existe esplenomegalia masiva o progresiva, empeoramiento de las cuentas celulares, infecciones recurrentes, más de 20,000 células peludas/ml de sangre periférica o linfadenopatía importante. Hasta hace 15 años la esplenectomía era el tratamiento estándar para la LCP porque mejora los síntomas relacionados con la esplenomegalia y en la mayoría de los casos las cuentas de sangre periférica. Sin embargo, el procedimiento no afecta la enfermedad en sí. En la actualidad se realizan menos esplenectomías por la posibilidad de tratamientos sistémicos eficaces. El interferón alfa fue el primer agente que logró respuestas significativas en pacientes con LCP. La mayoría de los pacientes sufren mejoría clínica y hematológica, aunque en solo 10 por ciento de los mismos la respuesta es completa e invariablemente la enfermedad recurre después de suspender el tratamiento. El interferón alfa se asocia con síntomas de tipo catarral (fiebre, mialgias y malestar) en casi todos los pacientes. Otros efectos tóxicos incluyen erupción, alteraciones en el sitio de aplicación y síntomas gastrointestinales como náusea, vómito y anorexia.

Los análogos de purina han revolucionado el tratamiento de los pacientes con LCP. En un estudio realizado en Norteamérica, pacientes con LCP sin tratamiento previo recibieron interferón alfa o pentostatin, se observaron tasas de respuesta completa en alrededor del 11 por ciento de los pacientes tratados con interferón alfa, comparado con 76 por ciento en los que recibieron pentostatin, con una diferencia significativa en la duración de la respuesta a favor del pentostatin.⁶³ Recientemente se ha demostrado que el cladribine induce respuestas en 80 a más del 90 por ciento de los pacientes, con 65 a 85 por ciento de remisiones completas.⁶⁴ Solo 25 a 30 por ciento de los pacientes recaen después del seguimiento prolongado. En muchos casos la recaída se caracteriza solo por aumento en las células peludas de la médula ósea, sin indicación de tratamiento. La mayoría de los pacientes que requieren tratamiento logran una segunda respuesta duradera. Los resultados con pentostatin y cladribine son equivalentes y el medicamento de elección dependerá de la preferencia del médico.

Mieloma múltiple

EPIDEMIOLOGIA

El MM es poco común en personas menores de 40 años, su incidencia aumenta con rapidez después de los 50 años, con igual frecuencia en hombres y mujeres. Aunque las personas de raza negra se afectan más que los blancos, la evolución en los dos grupos es semejante, dependiendo del estadio.⁶⁵ Se calcula que existieron alrededor de 14,000 nuevos casos en 1998 en los Estados Unidos.² No se ha identificado relación entre el MM y el estado socioeconómico. La incidencia de esta enfermedad parece ser menor en chinos y otros grupos asiáticos. La etiología del MM no es clara. Se ha implicado a la exposición a radiación ionizante, pinturas, solventes y pesticidas, pero nunca ha podido establecerse una relación firme.

PATOGENIA

El MM se caracteriza por acúmulo de células plasmáticas en la médula ósea y, con menos frecuencia, en los tejidos blandos u órganos. La célula maligna no es la célula plasmática madura, sino una célula previa en la vía de diferenciación de la célula B, después del rearreglo de los genes de las cadenas pesadas. Estas células tienen la apariencia inmadura de un plasmablasto, pueden ser identificadas en la sangre periférica de los pacientes con MM y se considera que son precursoras de las células malignas que se encuentran en la médula ósea. Expresan una variedad diferente de moléculas de adhesión (v.gr., CD11b),⁶⁶ que parecen permitir que las células B circulantes se fijen a las células del estroma de la médula ósea no malignas que producen citocinas capaces de apoyar el crecimiento de las células de mieloma, como IL-6. La IL-6 actúa como un factor de crecimiento autócrino y parácrino en el MM, estimulando así el crecimiento celular y evitando la apoptosis. Se ha sugerido que los herpesvirus (herpesvirus asociado al sarcoma de Kaposi o el virus del herpes simple-8) tienen algún papel en la patogenia.⁶⁷

Los análisis citogenéticos son difíciles de realizar en el MM. Sin embargo, estudios recientes que han usado HSF han demostrado aneuploidía en alrededor del 70 por ciento de los casos.⁶⁸ Las alteraciones más frecuentes afectan los cromosomas 13 (13q-) y 14 (14q+). Estos defectos pueden causar menor apoptosis y resistencia subsecuente al tratamiento. Se han identificado mutaciones de p53 en los pacientes con MM que presentan recaídas, estas parecen correlacionar con mala evolución.

INMUNOLOGIA

El MM se caracteriza por la producción exagerada de inmunoglobulina monoclonal. La frecuencia de los diversos tipos de inmunoglobulinas del MM es paralela a la concentración de estas Igs: IgG en el 60 a 70 por ciento, IgA en el 20 por ciento y cadenas ligeras en solo el 15 por ciento. Se han reportado algunos casos de IgD e IgE, y alrededor del 1 por ciento de los pacientes son no secretores. Un segundo hallazgo son los niveles disminuidos de inmunoglobulinas residuales normales.

Las proteínas de Bence Jones (cadenas ligeras urinarias) se detectan en la orina con antisuero contra las cadenas ligeras sin un componente anti-cadenas pesadas.

DIAGNOSTICO DEL MIELOMA MULTIPLE

El diagnóstico de MM suele hacerse en forma incidental cuando se detecta una mayor concentración de proteína en suero en la evaluación de rutina o al evaluar a un paciente por anemia, disfunción renal o hipercalcemia asintomática.

Gamopatía monoclonal de significado no determinado

Ocurre gamopatía monoclonal de significado no determinado (GMSND) en alrededor del 1 por ciento de la población general y en el 3 por ciento de las personas mayores de 70 años; la IgG es la proteína aumentada con más frecuencia. Las características del MM que lo distinguen de la GMSND incluyen concentraciones mayores de proteína M en suero y orina, aumento en el porcentaje de células plasmáticas en la médula ósea, aumento en el índice de marcación de células plasmáticas, presencia de lesiones óseas líticas y presencia de células plasmáticas circulantes en la sangre periférica. Después de un seguimiento prolongado, pueden identificarse cuatro grupos de pacientes con GMSND: (1) los que tienen gamopatía monoclonal limitada, (2) los que tienen concentración e inmunoglobulina sérica mayor de 3 g/dl pero no requieren ningún tratamiento (10 por ciento), (3) los que mueren sin mieloma múltiple u otra enfermedad relacionada (47 por ciento) y (4) aquellos en los que se desarrolla mieloma, amiloidosis, macroglobulinemia u otro trastorno linfoproliferativo (24 por ciento de los cuales son mielomas). Ocurre progresión a una neoplasia en 8 a 10 años. Por desgracia no existen estudios de laboratorio que predigan con exactitud qué pacientes con GMSND progresarán a MM.

Cuadro clínico

El diagnóstico de MM requiere de por lo menos uno de los siguientes criterios mayores: plasmocitoma, médula ósea con por lo menos el 30 por ciento de células plasmáticas y proteína M en la electroforesis que tenga niveles de IgG mayores de 3.5 g/dl, IgA mayor de 2.0 g/dl o excreción de cadenas ligeras en la orina mayor de 1 g/24 h. También se requieren uno o más de los siguientes criterios menores: plasmacitosis en la médula ósea mayor de 10 por ciento, proteína M en el suero u orina pero menor de los niveles mencionados en los criterios mayores, lesiones óseas líticas y reducción de las inmunoglobulinas residuales.

El mieloma múltiple puede afectar muchos órganos, incluyendo los huesos, riñones, nervios, corazón e hígado [ver *tabla 4*].

Tabla 4 Sitios de afección en las discrasias de células plasmáticas	
Sitios	Transtornos
Cráneo	Lesiones líticas
Tejidos blandos	Plasmacitoma
Médula ósea	Anemia Trombocitopenia Neutropenia
Nervios	Neuropatía periférica Compresión de la médula espinal
Lengua	Amiloide
Corazón	Amiloide
Hueso	Fracturas por compresión Osteopenia Lesiones líticas
Riñón	Proteinuria Amiloide Insuficiencia renal
Huesos largos	Fracturas

Plasmacitomas Los plasmacitomas son tumores sólidos formados por células plasmáticas y que pueden ocurrir en los tejidos blandos (plasmacitomas extramedulares). Se presentan como masas palpables pero con frecuencia causan compresión de la médula espinal. Estos tumores pueden curarse con radioterapia local. Los pacientes con plasmacitomas que ocurren en el hueso pueden responder al inicio a la radioterapia, pero la mitad progresarán a MM franco, dos tercios lo harán antes de 3 años después del diagnóstico. La persistencia de proteína M después de la radioterapia se asocia con mayor probabilidad de evolución a MM.

Enfermedad ósea La enfermedad ósea es una de las características más comunes y diagnósticas del MM. Aunque las lesiones líticas son típicas [ver figura 2], la osteopenia es la forma más común de afección ósea en el mieloma. También se ha reportado enfermedad osteoesclerótica. Es notable el aumento en la actividad osteoclástica en los huesos afectados, y se cree que se relaciona con el llamado factor activador de osteoclastos, que es una manifestación de los efectos del factor de necrosis tumoral, la IL-1 y la IL-6.

Figura 2
Mieloma múltiple: radiografía

La radioterapia para las lesiones óseas dolorosas en un paciente con MM recién diagnosticado debe diferirse lo más posible hasta que pueda evaluarse la eficacia del tratamiento sistémico porque la radioterapia puede impedir la administración de dosis adecuadas de quimioterapia. Son excepciones a esto la compresión de la médula espinal y las fracturas potenciales en huesos que cargan peso y que requieren de intervención inmediata. Para los pacientes con recaídas la radioterapia local puede proporcionar un beneficio paliativo importante.

Las fracturas por compresión vertebral durante el curso del tratamiento sistémico no justifican siempre la administración de radiación porque estas lesiones suelen ser causadas por osteopenia, no necesariamente representan progresión de la enfermedad y no responden siempre a la radiación.

El pamidronato es un bifosfonato de segunda generación que ha sido estudiado en un estudio clínico controlado con placebo en pacientes no tratados antes y en pacientes con recaídas y MM en estadio III.⁶⁹ El fármaco proporciona protección

significativa contra las complicaciones esqueléticas (medidas por el tiempo que transcurre antes del primer evento esquelético), parece mejorar la calidad de vida y quizá proporciona ventajas para la supervivencia.⁷⁰ Como resultado, en la actualidad se recomienda administrar bifosfonatos a todos los pacientes con evidencia de afección ósea, aunque algunos clínicos recomiendan este agente en todos los pacientes con MM.

Anemia Ocurre anemia en la mayoría de los pacientes con MM, en especial al progresar la enfermedad, como consecuencia de sustitución de la médula ósea, insuficiencia renal y anemia asociada a la enfermedad crónica. En los pacientes con MM que tienen niveles séricos inapropiadamente bajos de eritropoyetina, esta sustancia puede disminuir la necesidad de transfusión de paquetes eritrocitarios.⁷¹

Hipercalcemia Alrededor del 10 a 20 por ciento de los pacientes con MM presentan hipercalcemia. Los niveles de calcio en suero, corregidos según la albúmina, pueden usarse para identificar a los pacientes con riesgo de síntomas relacionados a la hipercalcemia. Las paraproteínas pueden en ocasiones fijar calcio, dando un nivel elevado falso; por lo tanto, debe medirse el calcio libre (ionizado) en el paciente asintomático con un nivel elevado de calcio en suero.

Los pacientes sin tratamiento previo y que están asintomáticos o tienen solo síntomas leves relacionados con hipercalcemia leve o moderada deben ser tratados con quimioterapia sistémica, incluyendo esteroides. Los pacientes con niveles altos de calcio sérico o síntomas como letargo, confusión y constipación requieren de hidratación con solución salina. Los bifosfonatos son útiles para disminuir la concentración de calcio sérico, lo mismo que la mitramicina y la calcitonina.

Insuficiencia renal La insuficiencia renal es común en el MM y puede deberse a varios mecanismos. Los túbulos pueden obstruirse por la proteína del mieloma (riñón de mieloma) o los riñones pueden infiltrarse por proteína amiloide. El mayor riesgo de infecciones crea predisposición para pielonefritis. Otras causas incluyen hipercalcemia, nefropatía por uratos, síndrome nefrótico, hiperviscosidad, infiltración de los riñones por células plasmáticas y uropatía obstructiva. Los pacientes con sospecha de MM y función renal anormal deben mantenerse bien hidratados y no deben someterse a procedimientos que deshidraten como tomografía computada con medio de contraste o urografía excretora, lo que puede precipitar insuficiencia renal aguda en el paciente con daño renal subclínico. La plasmaféresis puede aliviar la insuficiencia renal aguda. Pueden ser útiles la diálisis e incluso el trasplante renal.

Hiperviscosidad Los signos y síntomas de hiperviscosidad, como disnea, confusión y dolor torácico, son poco comunes en pacientes con MM por IgG, pero ocurren con concentraciones de proteína en suero muy altas. La hiperviscosidad se presenta con más frecuencia en pacientes con MM de tipo IgA por la mayor polimerización de esta paraproteína. El tratamiento debe dirigirse a tratar el MM subyacente. Puede considerarse la realización de plasmaféresis si se requiere reducción rápida de la paraproteína para aliviar los síntomas.

Enfermedades infecciosas Los pacientes con mieloma tienen mayor riesgo de infecciones bacterianas que ponen en peligro la vida, incluso en presencia de números normales de granulocitos circulantes. Esta alteración se relaciona con la menor síntesis de inmunoglobulinas normales y una activación del complemento defectuosa. Al inicio del padecimiento los pacientes pueden infectarse con organismos encapsulados que requieren de opsonización (v.gr., *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus*), mientras que el uso de quimioterapia aumenta la posibilidad de infecciones por gram negativos.

Es poco probable que la vacuna polivalente antineumocócica sea eficaz porque los pacientes responden mal a los antígenos bacterianos y tienen otros defectos bactericidas que no son corregidos por la vacunación. Ni las inmunoglobulinas intravenosas ni los antibióticos profilácticos tienen buena relación costo eficacia o protegen de modo uniforme, y deben reservarse para los pacientes con infecciones bacterianas recurrentes demostradas.

Síntomas neurológicos La compresión de la médula es un dato de presentación común del plasmacitoma y se considera una urgencia oncológica que requiere descompresión y radioterapia. Las paraproteinemias pueden asociarse con otros síntomas neurológicos, como el síndrome de POEMS. POEMS es el acrónimo de una serie de datos que incluyen polineuropatía (generalmente sensorial), organomegalia (v.gr., hepatomegalia), endocrinopatía (v.gr., diabetes, amenorrea y ginecomastia), proteína M y cambios cutáneos (v.gr., hiperpigmentación). Otras características son la linfadenopatía y las lesiones óseas osteoescleróticas.

ESTADIFICACION Y FACTORES PRONOSTICOS

Una vez hecho el diagnóstico de MM la evaluación inicial debe incluir una biometría hemática completa, así como aspiración

y biopsia de la médula ósea. La electroforesis sérica y la cuantificación de inmunoglobulinas determinan la concentración de la paraproteína, que correlaciona con la masa tumoral. La inmunoelectroforesis define el subtipo de inmunoglobulina. La electroforesis urinaria detectará cadenas ligeras, cuando existen. Se realizará una investigación radiológica ósea para identificar los sitios de afección y las fracturas potenciales. Los gamagramas óseos con radionúclidos son de poco valor para evaluar el MM.

El cuadro clínico de los subtipos de MM varía mucho. Por ejemplo, los pacientes que secretan solo cadenas ligeras pueden presentar insuficiencia renal progresiva, al inicio sin mieloma franco. Los pacientes con mieloma por IgD tienen una evolución más agresiva, caracterizada por alta frecuencia de insuficiencia renal, plasmacitomas y amiloidosis, y tienen supervivencia más corta que los pacientes con MM de IgG a pesar de tener concentraciones bajas de paraproteína.⁷² El mieloma de IgE, que es raro, parece asociarse con mayor frecuencia de leucemia de células plasmáticas.

Los pacientes suelen estadificarse de acuerdo con la clasificación de Durie y Salmon⁷³ [ver tabla 5], que correlaciona bien con la masa tumoral y el pronóstico. El estadio está determinado por el nivel de proteína M, el número de lesiones óseas líticas, la concentración de hemoglobina y el calcio sérico (corregido según la albúmina). Los pacientes después se subdividen en clases A y B con base en la concentración de creatinina sérica.

Tabla 5 Sistema de estadificación del mieloma múltiple
Estadio I • Todo lo siguiente: ◦ Hemoglobina > 10 g7dl ◦ Calcio sérico < 12 mg/dl ◦ Estructura ósea normal o un plasmacitoma solitario en la radiografía ◦ Componente M bajo ▪ IgG < 5 g/dl ▪ IgA < 3 g/dl ▪ Cadenas ligeras en la orina < 4 g/24 hr Estadio II • No satisface los criterios del estadio I ni del estadio II Estadio III • Hemoglobina < 8.5 g7dl ◦ Calcio sérico > 12 mg/dl ◦ Lesiones líticas óseas avanzadas ◦ Componente M alto ▪ IgG > 7 g/dl ▪ IgA > 5 g/dl ▪ Cadenas ligeras en la orina > 12 g/24 hr Subclasificación: ◦ A: creatinina sérica < 2.0 mg/dl ◦ B: creatinina sérica > 2.0 mg/dl

La supervivencia promedio es de alrededor de 5 años para los pacientes con enfermedad en estadio IA, pero de 15 meses para los que están en estadio IIA. Sin embargo, el sistema de estadificación no tiene uniformidad confiable para predecir la evolución y ha sido sustituido por marcadores biológicos de mayor importancia, principalmente la beta2-microglobulina, el índice de marcación de células plasmáticas, y las alteraciones citogenéticas, así como la deshidrogenasa láctica, el Ki-67, los niveles séricos de IL-6, la proteína C reactiva y la presencia de células plasmáticas circulantes.^{68,74-78} La citogenética no es parte de la evaluación estándar porque las pruebas son costosas y no influyen en el tratamiento. La imagen por resonancia magnética puede ser útil en la evaluación de la afección de la médula ósea y como indicador pronóstico.⁷⁹

Indicaciones de tratamiento

Una proporción pequeña de pacientes se clasifican como con MM latente según las siguientes características: proteína M en el suero menor de 3.0 g/dl, menos del 10 por ciento de infiltración de células plasmáticas en la médula ósea, no anemia, niveles de calcio y creatinina normales en suero, ausencia de lesiones líticas y un índice de marcaje de células plasmáticas bajo. Estos pacientes pueden permanecer estables durante varios años sin tratamiento.

Debe considerarse el tratamiento del MM en estadios I y II para los pacientes con enfermedad progresiva, que incluye un aumento en el nivel de proteína M en el suero, orina o ambos, reducción en el nivel sérico de hemoglobina, falla progresiva de la médula ósea con neutropenia, trombocitopenia o ambos, aumento en la concentración de calcio, creatinina o ácido úrico séricos, lesiones óseas líticas múltiples, dolor óseo, infecciones recurrentes y plasmacitoma extramedular. Los pacientes con enfermedad en fase III generalmente tienen síntomas u alguna otra alteración hematológica o química en el momento de su evaluación que justifica el tratamiento.

Tratamiento estándar

Una vez que se ha tomado la decisión de que el tratamiento está indicado existen algunas opciones terapéuticas eficaces. Los agentes aislados que son activos incluyen a los esteroides, los agentes alquilantes y el interferón alfa. Por lo general se usa melfalán con prednisona (MP) por la alta tasa de respuesta cuando se administran ambos fármacos. El esquema MP se administra cada 3 a 4 semanas durante 6 a 9 meses, y el tratamiento se continúa cuando existe respuesta. Lo más frecuente es que la concentración de la paraproteína disminuya a un nivel estable (fase de meseta) y continuar el tratamiento después de este punto no prolonga la supervivencia y sí aumenta las complicaciones (v.gr., infecciones). Otros agentes alquilantes también son activos pero no tienen ventajas sobre el melfalán. Algunos medicamentos usados para tratar a los pacientes con MM, como las antraciclinas, tienen utilidad limitada como agentes aislados.

Los esteroides (sea prednisona o dexametasona) pueden disminuir la proteína M en hasta el 40 por ciento de los pacientes no tratados antes y en el 20 a 40 por ciento de los pacientes que no han respondido al tratamiento inicial. Los esteroides también son una opción terapéutica para los pacientes ancianos y para los que tienen mal estado funcional.

La respuesta clínica suele asociarse con reducción del dolor óseo y normalización de la creatinina, el calcio y la hemoglobina. La supervivencia promedio de los pacientes con MM tratados con melfalán y prednisona es de 2.5 a 3 años y solo el 5 a 10 por ciento de los pacientes sobrevive 10 años o más.

Los esquemas de quimioterapia combinada (v.gr., vincristina, carmustina, melfalán, ciclofosfamida y prednisona; vincristina, carmustina, doxorubicina y prednisona; o vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona) no han demostrado mayor eficacia que la MP. El esquema VAD (vincristina, doxorubicina [Adriamicina] y desametasona) como esquema inicial es menos tóxico para la población de células tronco que la MP y puede ser preferible para los pacientes que se consideran candidatos a trasplante autólogo de células tronco.

El interferón alfa ha sido uno de los agentes biológicos más estudiados. Tiene actividad como agente aislado, pero aún es motivo de controversia si ayuda al efecto de la quimioterapia durante la inducción o el tratamiento de mantenimiento. En un estudio realizado por Mandelli y colaboradores,⁸⁰ pacientes que respondieron al esquema MP fueron distribuidos para recibir mantenimiento con interferón alfa o solo ser vigilados. Se observó una aparente prolongación del tiempo antes de la progresión y de la supervivencia con el interferón alfa, pero que desapareció al prolongar el tiempo de seguimiento. La mayoría de los otros datos publicados no han demostrado la utilidad del interferón alfa. Considerando la toxicidad asociada, el costo del agente y su beneficio clínico limitado, en la actualidad no se recomienda el interferón alfa como un componente habitual del tratamiento del MM.

Enfermedad con recaídas o refractaria

Las recaídas después de la respuesta inicial al tratamiento es común en el MM. Es poco frecuente que vuelva a haber respuesta a MP y ésta es de menor duración que con el tratamiento inicial, además de que se asocia con mayor mielosupresión. El esquema de salvamento estándar consiste en VAD, una infusión continua de 4 días de vincristina y doxorubicina a través de un catéter y dexametasona por vía oral, que se repite los días 9 a 17 y en ciclos de cada 21 a 28 días. Se logran respuestas en la tercera parte de los pacientes resistentes y en casi la mitad de los que han sufrido una recaída.

Trasplante de células tronco El trasplante alogénico de médula ósea (TAMO) no se ha usado en forma muy frecuente en el MM porque los pacientes tienden a ser ancianos. Este método terapéutico induce remisiones en el 40 a 50 por ciento de los pacientes, y el 25 a 30 por ciento permanece vivo después de alrededor de 7 años. Sin embargo, pueden ocurrir recaídas después de varios años, aumentando la duda de si algún paciente en realidad se cura. Debido a la alta tasa de morbilidad asociada al procedimiento, el TAMO suele reservarse para los pacientes más jóvenes (< 50 años) sin respuesta o con enfermedad progresiva.

En los casos de recaída o refractario se han realizado estudios de quimioterapia en dosis altas con trasplante alogénico de células tronco. La frecuencia y duración de la respuesta puede predecirse por el nivel de deshidrogenasa láctica, la beta2-microglobulina, el estado funcional, la edad (>50 años) y la respuesta al tratamiento previo. Para los pacientes con buen perfil de riesgo (i.e., los que no tienen factores de mal pronóstico o solo uno), la tasa de respuesta completa es de 20 por ciento, con un periodo promedio de supervivencia sin recaídas de 1.5 años y una supervivencia global de 3.5 años. Cuando existen dos a tres factores de alto riesgo los resultados son sustancialmente peores, con un periodo promedio de supervivencia sin recaídas de 7 meses y una supervivencia global de 20 meses. Si existen cuatro más factores de alto riesgo la duración promedio de la respuesta es de 3 meses y la supervivencia global de 5 meses.

Recientemente algunos pacientes recibieron este tratamiento en etapas tempranas de la enfermedad. En un estudio realizado en Francia,⁸¹ pacientes sin tratamiento previo menores de 65 años recibieron dosis estándar de quimioterapia o quimioterapia en dosis alta con trasplante autólogo de células tronco. Existió una tasa de respuesta del 81 por ciento en el grupo con dosis altas, incluyendo 22 por ciento de remisiones completas y un 16 por ciento de remisiones parciales muy buenas, comparado con 57, 5 y 9 por ciento, respectivamente, en el grupo con tratamiento estándar. Estas diferencias fueron muy significativas. Sin embargo, la supervivencia a 6 años libre de eventos en el grupo trasplantado fue de solo 24 por ciento. En la actualidad se realiza un estudio aleatorio norteamericano extenso que, en combinación con el estudio francés, caracterizará mejor la función de la quimioterapia con apoyo autólogo o alogénico de células tronco.

Amiloidosis

La amiloidosis se caracteriza por el depósito de fibrillas de amiloide en varios tejidos.⁸² Puede ocurrir como secundaria a un padecimiento inflamatorio crónico (amiloide A o AA) o como una condición primaria (amiloide asociado a cadenas ligeras, o AL) en el caso de neoplasias de células B. En el AL las fibrillas están formadas por fragmentos de las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas, con proliferación clonal de las células plasmáticas de la médula ósea y proteinuria de Bence Jones. La incidencia de amiloidosis primaria en los Estados Unidos es de 5.1 a 12.8 casos por millón de personas-año. Esta enfermedad afecta principalmente el corazón en el 90 por ciento de los casos y también el hígado, bazo, riñón, lengua y sistema nervioso. El diagnóstico se realiza por biopsia del órgano afectado o por una muestra de orina teñida con rojo Congo.

El tratamiento del amiloide AL se dirige tanto al órgano afectado como al padecimiento subyacente. Pocos medicamentos tienen actividad contra la amiloidosis. Un estudio aleatorio en el que se comparó MP con colchicina mostró mayor supervivencia en pacientes que recibieron el esquema MP.⁸³ La supervivencia promedio es de 18 meses. Se ha reportado que la quimioterapia en dosis altas con apoyo de células tronco ha sido útil en algunos pacientes⁸⁴, pero el beneficio clínico no es muy claro.

Bibliografía

1. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al: A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 84:1361, 1994 8068936
2. Landis SH, Murray T, Bolden S, et al: Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 48:6, 1998 9449931
3. Malone KE, Koepsell TD, Daling JR, et al: Chronic lymphocytic leukemia in relation to chemical exposures. *Am J Epidemiol* 130:1152, 1989 2589308

4. Zahm SH, Weisenburger DD, Babbitt PA, et al: Use of hair coloring products and the risk of lymphoma, multiple myeloma, and chronic lymphocytic leukemia. *Am J Public Health* 82:990, 1992 1609918
5. Inskip PD, Kleinerman RA, Stovall M, et al: Leukemia, lymphoma, and multiple myeloma after pelvic radiotherapy for benign disease. *Radiat Res* 135:108, 1993 8327655
6. Cuttner J: Increased incidence of hematologic malignancies in first-degree relatives of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Invest* 10:103, 1992
7. Calligaris-Cappio F: B-chronic lymphocytic leukemia: a malignancy of anti-self B cells. *Blood* 87:2615, 1996
8. Johnson TA, Rassenti LZ, Kipps TJ: Ig VH1 genes expressed in B cell chronic lymphocytic leukemia exhibit distinctive molecular features. *J Immunol* 158:235, 1997 8977195
9. Juliusson G, Oscier DG, Fitchett M, et al: Prognostic subgroups in B-cell chronic lymphocytic leukemia defined by specific chromosomal abnormalities. *N Engl J Med* 323:720, 1990 2201915
10. Stilgenbauer S, Döhner K, Bentz M, et al: Molecular cytogenetic analysis of B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Ann Hematol* 76:101, 1998 9619726
11. Hanada M, Delia D, Aiello A, et al: *bcl-2* gene hypomethylation and high-level expression in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 82:1820, 1993 8104532
12. Bullrich F, Veronese ML, Kitada S, et al: Minimal region of loss at 13q14 in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 88:3109, 1996 8874210
13. Kitada S, Andersen J, Akar S, et al: Expression of apoptosis-regulating proteins in chronic lymphocytic leukemia: correlations with in vitro and in vivo chemoresponses. *Blood* 91:3379, 1998 9558396
14. Seymour JF, Cusack JD, Lerner SA, et al: Case/control study of the role of splenectomy in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 15:52, 1997 8996124
15. Chikkappa G, Pasquale D, Zarrabi MH, et al: Cyclosporine and prednisone therapy for pure red cell aplasia in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol* 41:5, 1992 1503099
16. Cheson BD, Bennett JM, Grever M, et al: National Cancer Institute–sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 87:4990, 1996 8652811
17. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al: A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 48:198, 1981 7237385
18. Montserrat E, Gomis F, Vallespí T, et al: Presenting features and prognosis of chronic lymphocytic leukemia in younger adults. *Blood* 78:1545, 1991 1884021

19. Lee JS, Dixon DO, Kantarjian HM, et al: Prognosis of chronic lymphocytic leukemia: a multivariate regression analysis of 325 untreated patients. *Blood* 69:929, 1987 3814821
20. Catovsky D, Fooks J, Richards S: Prognostic factors in chronic lymphocytic leukaemia: the importance of age, sex and response to treatment in survival: a report from the MRC CLL 1 trial. *Br J Haematol* 72:141, 1989 2757960
21. Montserrat E, Sanchez-Bisno J, Viñolas N, et al: Lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukaemia: analysis of its prognostic significance. *Br J Haematol* 62:567, 1986 3954968
22. Reinish W, Willheim M, Hilgarth M, et al: Soluble CD23 reliably reflects disease activity in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 12:2146, 1994
23. Sarfati M, Chevret S, Chastang C, et al: Prognostic importance of serum soluble CD23 level in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 88:4259, 1996 8943862
24. Molica S, Levato D, Dell'Olio M, et al: Cellular expression and serum circulating levels of CD23 in B-cell chronic lymphocytic leukemia: implications for prognosis. *Haematologica* 81:428, 1996 8952156
25. Semenzato G, Foa R, Agostini C, et al: High serum levels of soluble interleukin 2 receptor in patients with B chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 70:396, 1987 3111560
26. Robertson LE, Plunkett W, McConnell K, et al: Bcl-2 expression in chronic lymphocytic leukemia and its correlation with the induction of apoptosis and clinical outcome. *Leukemia* 10:456, 1996 8642861
27. Pepper C, Hoy T, Bentley DP: Bcl-2/Bax ratios in chronic lymphocytic leukaemia and their correlation with in vitro apoptosis and clinical resistance. *Br J Cancer* 76:935, 1997 9328155
28. Döhner H, Fischer K, Bentz M, et al: p53 gene deletion predicts for poor survival and non-response to therapy with purine analogs in chronic B-cell leukemias. *Blood* 85:1580, 1995
29. Robertson LE, Pugh W, O'Brien S, et al: Richter's syndrome: a report on 39 patients. *J Clin Oncol* 11:1985, 1993 8410123
30. Molica S, Alberti A: Second neoplasms in chronic lymphocytic leukemia: analysis of incidence as a function of the length of follow-up. *Haematologica* 74:481, 1989 2511118
31. Travis LB, Curtis RE, Hankey BF, et al: Second cancers in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Natl Cancer Inst* 84:1422, 1992 1512794
32. Cheson BD, Vena D, Freidlin B, et al: The risk of secondary malignancies following purine analog therapy of chronic lymphocytic leukemia (CLL) and hairy cell leukemia (HCL). *Proc ASCO* 16:15a (abstr 52), 1997
33. Dighiero G, Maloum K, Desablens B, et al: Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 338:1506, 1998

34. Heath ME, Cheson BD: Defective complement activity in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol* 19:63, 1985 3845763
35. Cheson BD, Bennett JM, Rai KR, et al: Guidelines for clinical protocols for chronic lymphocytic leukemia: report of the NCI-sponsored Working Group. *Am J Hematol* 29: 152, 1988 3189311
36. Treatment of chronic lymphocytic leukemia: a preliminary report of Spanish (PETHEMA) trials. Spanish Cooperative Group. *Leuk Lymphoma* 5:89, 1991
37. Molica S, Alberti A: Recombinant alpha-2a interferon in treatment of B-chronic lymphocytic leukemia: a preliminary report with emphasis on previously untreated patients in early stage of disease. *Haematologica* 75:75, 1990 2338291
38. Rai KR, Peterson B, Elias L, et al: A randomized comparison of fludarabine and chlorambucil for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: a CALGB, SWOG, CTC/NCI-C and ECOG inter-group study. *Blood* 88:141a (abstr 552), 1996
39. Grever MR, Kopecky KJ, Coltman CA, et al: Fludarabine monophosphate: a potentially useful agent in chronic lymphocytic leukemia. *Nouv Rev Fr Hematol* 30:457, 1988
40. Keating MJ, Kantarjian H, Talpaz M, et al: Fludarabine: a new agent with major activity against chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 74:19, 1989 2473795
41. O'Brien S, Kantarjian H, Beran M, et al: Results of fludarabine and prednisone therapy in 264 patients with chronic lymphocytic leukemia with multivariate analysis-derived prognostic model for response to treatment. *Blood* 82:1695, 1993
42. Sorensen JM, Vena D, Fallavollita A, et al: Treatment of refractory chronic lymphocytic leukemia with fludarabine phosphate via the group C mechanism of the National Cancer Institute: 5-year follow-up report. *J Clin Oncol* 15:458, 1997 9053466
43. Multicentre prospective randomised trial of fludarabine versus cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (CAP) for treatment of advanced-stage chronic lymphocytic leukaemia. The French Cooperative Group on CLL. *Lancet* 347:1432, 1996
44. Keating MJ, O'Brien S, Lerner S, et al: Long-term follow-up of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) receiving fludarabine regimens as initial therapy. *Blood* 92:1165, 1998 9694704
45. Cheson BD, Vena D, Foss F, et al: Neurotoxicity of purine analogs: a review. *J Clin Oncol* 12:2216, 1994 7931492
46. Cheson BD: Immunologic and immunosuppressive complications of purine analogue therapy. *J Clin Oncol* 13:2431, 1995
47. Saven A, Carrera CJ, Carson DA, et al: 2-Chlorodeoxyadenosine treatment of refractory chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 5:133, 1991
48. Dillman RO, Mick R, McIntyre OR: Pentostatin in chronic lymphocytic leukemia: a phase II trial of Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 7:433, 1989 2784491

49. Montserrat E, Alcalá A, Parody R, et al: Treatment of chronic lymphocytic leukemia in advanced stages: a randomized trial comparing chlorambucil plus prednisone versus cyclophosphamide, vincristine, and prednisone. *Cancer* 56:2369, 1985 3899346
50. Raphael B, Andersen JW, Silber R, et al: Comparison of chlorambucil and prednisone versus cyclophosphamide, vincristine, and prednisone as initial treatment for chronic lymphocytic leukemia: long-term follow-up of an Eastern Cooperative Oncology Group randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 9:770, 1991 2016618
51. Hansen MM, Andersen E, Birgens H, et al: CHOP versus chlorambucil + prednisolone in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 5:97, 1991
52. Montserrat E, Alcalá A, Alonso C, et al: A randomized trial comparing chlorambucil plus prednisone vs cyclophosphamide, melphalan, and prednisone in the treatment of chronic lymphocytic leukemia stages B and C. *Nouv Rev Fr Hematol* 30:429, 1988
53. Kimby E, Millstedt H: Chlorambucil/prednisone versus CHOP in symptomatic chronic lymphocytic leukemias of B-cell type: a randomized trial. *Leuk Lymphoma* 5:93, 1991
54. Rabinowe SN, Soiffer RJ, Gribben JG, et al: Autologous and allogeneic bone marrow transplantation for poor prognosis patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 82:1366, 1993 7688995
55. Michallet M, Archimbaud E, Bandini G, et al: HLA-identical sibling bone marrow transplantation in younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Ann Intern Med* 124:311, 1996 8554226
56. Khouri IF, Przepiorka D, van Besien K, et al: Allogeneic blood or marrow transplantation for chronic lymphocytic leukaemia: timing of transplantation and potential effect of fludarabine on acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 97:466, 1997 9163617
57. Khouri IF, Keating MJ, Vriesendorp HM, et al: Autologous and allogeneic bone marrow transplantation for chronic lymphocytic leukemia: preliminary results. *J Clin Oncol* 12:748, 1994 8151318
58. Pawson R, Dyer MJS, Barge R, et al: Treatment of T-cell prolymphocytic leukemia with human CD52 antibody. *J Clin Oncol* 15:2667, 1997 9215839
59. Österborg A, Dyer MJS, Bunjes D, et al: Phase II multicenter study of human CD52 antibody in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 15:1567, 1997
60. Intravenous immunoglobulin for the prevention of infection in chronic lymphocytic leukemia: a randomized, controlled clinical trial. Cooperative Group for the Study of Immunoglobulin in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 319:902, 1988
61. Weeks JC, Tierney MR, Weinstein MC: Cost effectiveness of prophylactic intravenous immune globulin in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 325:81, 1991 1904989
62. Rose E, Rai K, Revicki D, et al: Clinical and health status assessments in anemic chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients treated with epoietin alfa (EPO). *Blood* 84:526a (abstr 2091), 1994

63. Grever M, Kopecky K, Foucar MK, et al: A randomized comparison of pentostatin vs alpha-interferon in previously untreated patients with hairy cell leukemia: an intergroup study. *J Clin Oncol* 13:974, 1995 7707126
64. Saven A, Burian C, Koziol JA, et al: Long-term follow-up of patients with hairy cell leukemia after cladribine treatment. *Blood* 92:1918, 1998 9731048
65. Modiano MR, Villar-Werstler P, Crowley J, et al: Evaluation of race as a prognostic factor in multiple myeloma: an ancillary of Southwest Oncology Group study 8229. *J Clin Oncol* 14:974, 1996. 8622048
66. Vidriales MB, Anderson KC: Adhesion of multiple myeloma cells to the bone marrow microenvironment: implications for future therapeutic strategies. *Mol Med Today* 2:425, 1996 8897437
67. Rettig MB, Ma HJ, Vescio RA, et al: Kaposi's sarcoma–associated herpesvirus infection of bone marrow dendritic cells from multiple myeloma patients. *Science* 276:1851, 1997 9188529
68. Perez-Simón JA, Garcia-Sanz R, Tabernero MD, et al: Prognostic value of numerical chromosome aberrations in multiple myeloma: a FISH analysis of 15 different chromosomes. *Blood* 91:3366, 1998
69. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al: Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *N Engl J Med* 334:488, 1996 8559201
70. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al: Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. Myeloma Aredia Study Group. *J Clin Oncol* 16:593, 1998
71. Österborg A, Boogaerts MA, Cimino R, et al: Recombinant human erythropoietin in transfusion-dependent anemic patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma: a randomized multicenter study. *Blood* 87:2675, 1996
72. Bladé J, Lust JA, Kyle RA: Immunoglobulin D multiple myeloma: presenting features, response to therapy, and survival in a series of 53 cases. *J Clin Oncol* 12:2398 , 1994
73. Durie BGM, Salmon SE: A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer* 36: 842, 1975
74. Dimopoulos MA, Barlogie B, Smith TL, et al: High serum lactate dehydrogenase level as a marker for drug resistance and short survival in multiple myeloma. *Ann Intern Med* 115:931, 1991 1952489
75. Greipp PR, Lust JA, O'Fallon M, et al: Plasma cell labeling index and b2-microglobulin predict survival independent of thymidine kinase and C-reactive protein in multiple myeloma. *Blood* 81:3382, 1993 8507875
76. Ballester OF, Moscinski LC, Lyman GH, et al: High levels of interleukin-6 are associated with low tumor burden and low growth fraction in multiple myeloma. *Blood* 83: 1903, 1994 8142657
77. Witzig TE, Gertz MA, Lust JA, et al: Peripheral blood monoclonal plasma cells as a predictor of survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 88:1780, 1996 8781435
78. Kay NE, Lwong T, Kyle RA, et al: Circulating blood B cells in multiple myeloma: analysis and relationship to circulating clonal cells and clinical parameters in a cohort of patients entered on the Eastern Cooperative Oncology Group phase III E9486 clinical trial. *Blood* 90:340, 1997 9207470
79. Mouloupoulos LA, Dimopoulos MA, Smith TL, et al: Prognostic significance of magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *J Clin Oncol* 13:251, 1995 7799027
80. Mandelli F, Avvisati G, Amadori S, et al: Maintenance treatment with recombinant interferon alfa-2b in patients with multiple myeloma responding to conventional induction chemotherapy. *N Engl J Med* 322:1430, 1990 2184356

- 81.** Attal M, Harousseau J-L, Stoppa A-M, et al: A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 335:91, 1996
- 82.** Falk RH, Comenzo RL, Skinner M: The systemic amyloidoses. *N Engl J Med* 337:898, 1997 9302305
- 83.** Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, et al: A trial of three regimens for primary amyloidosis: colchicine alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone, and colchicine. *N Engl J Med* 336:1202, 1997 9110907
- 84.** Comenzo RL, Vosburgh E, Falk RH, et al: Dose-intensive melphalan with blood stem-cell support for the treatment of AL (amyloid light-chain) amyloidosis: survival and responses in 25 patients. *Blood* 91:3662, 1998 9573002

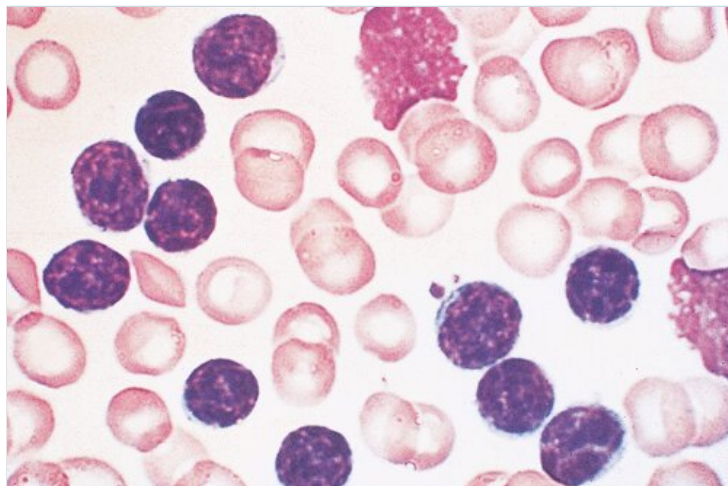


Figura 1a Frotis de leucemias crónicas (a) Leucemia linfocítica crónica, (b) leucemia prolinfocítica, (c) leucemia de células peludas y (d) linfoma de células en manto.

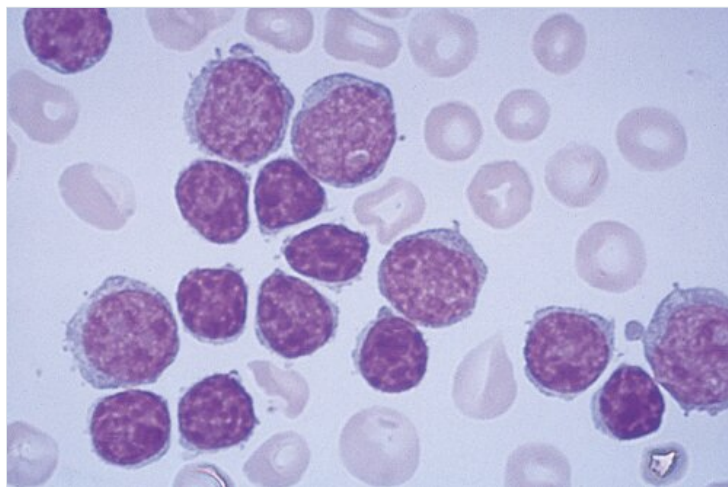


Figura 1b Frotis de leucemias crónicas (a) Leucemia linfocítica crónica, (b) leucemia prolinfocítica, (c) leucemia de células peludas y (d) linfoma de células en manto.

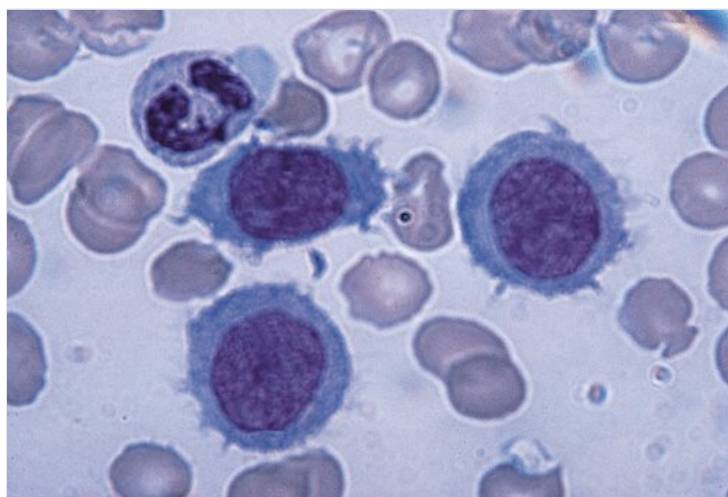


Figura 1c Frotis de leucemias crónicas (a) Leucemia linfocítica crónica, (b) leucemia prolinfocítica, (c) leucemia de células peludas y (d) linfoma de células en manto.

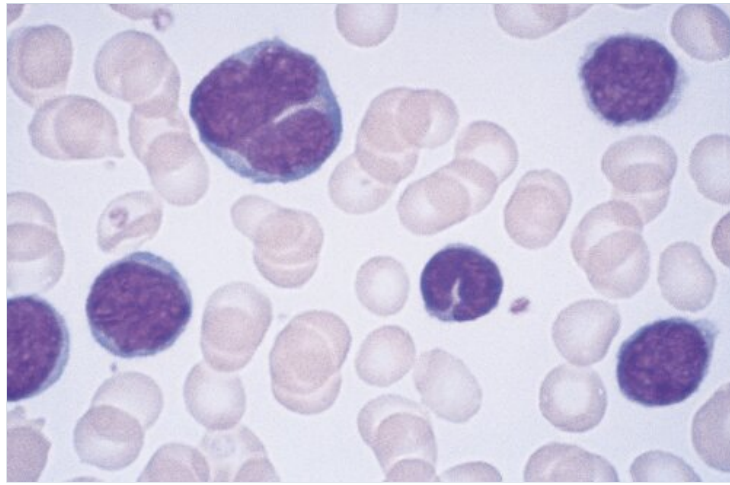


Figura 1d Frotis de leucemias crónicas (a) Leucemia linfocítica crónica, (b) leucemia prolinfocítica, (c) leucemia de células peludas y (d) linfoma de células en manto.



Figura 2 Mieloma múltiple: radiografía Radiografía que muestra lesiones líticas óseas en el cráneo.