

# REVISTA MÉDICA

CLÍNICA LAS CONDES / VOL. 24 N° 4 / JULIO 2013

## TEMA CENTRAL: CÁNCER EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

- CÁNCER en Chile y el mundo: una mirada epidemiológica, presente y futuro
- CONOCIENDO y comprendiendo la célula cancerosa: fisiopatología del cáncer
- BIOLOGÍA Molecular en oncología: lo que un clínico debiera saber
- IMÁGENES en Oncología: generalidades y aplicaciones
- PREVENCIÓN y seguimiento del cáncer de mama, según categorización de factores de riesgo y nivel de atención
- ESTADO del arte el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama
- ESTADO actual del tratamiento del cáncer pulmonar
- ACTUALIZACIÓN del diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico
- ACTUALIZACIÓN en cáncer de vesícula biliar
- ACTUALIZACIONES en el diagnóstico y tratamiento quirúrgico de los pacientes con cáncer de colon
- DETECCIÓN precoz de cáncer de próstata
- MANEJO del dolor en cáncer
- CÁNCER: Cuidado continuo y manejo paliativo
- PSICOONCOLOGÍA: un modelo de intervención y apoyo psicosocial
- COMUNICACIÓN de "malas noticias" en salud
- ENFERMERÍA oncológica: estándares de seguridad en el manejo del paciente oncológico
- RADIOTERAPIA externa: lo que el médico general debe saber
- CALIDAD de vida en pacientes con cáncer de recto

### REVISIÓN COCHRANE

- PROFILAXIS primaria para tromboembolismo venoso en pacientes ambulatorios con cáncer sometidos a quimioterapia
- TRANSFUSIONES de sangre para la anemia en pacientes con cáncer avanzado

### VIÑETA HISTÓRICA

- HENRIETTA LACKS. El nombre detrás de las células HeLa, primera línea celular inmortal humana
- PORTADA: "La Fornarina" Rafael Sanzio

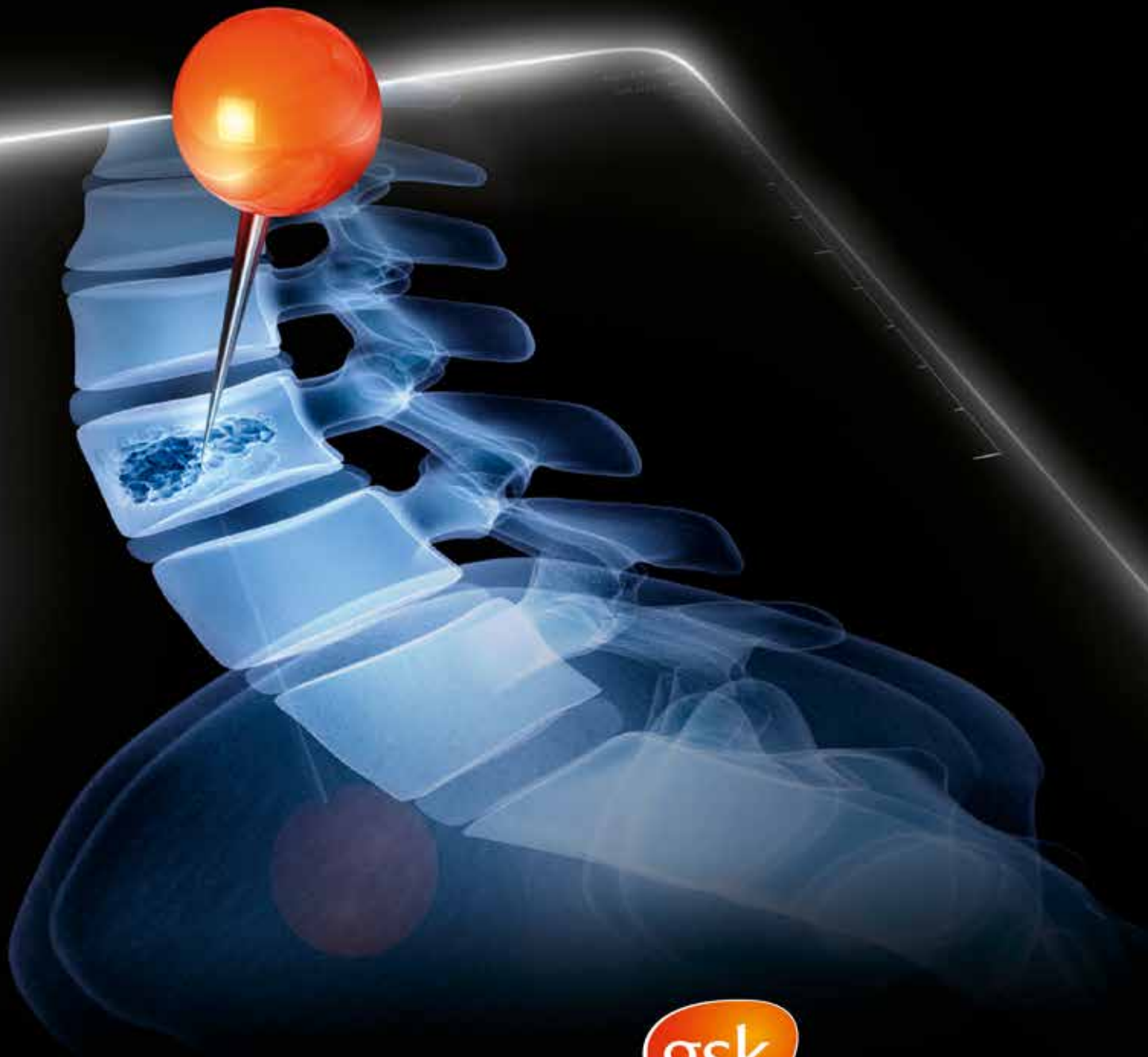


Vivir más

ISSN: 0716-8640

# XGEVA<sup>®</sup>

(denosumab)



GlaxoSmithKline  
Oncología

Si Ud. desea notificar un evento adverso ocurrido con un producto GlaxoSmithKline puede hacerlo al (2) 23829000 opción 4

Mayor información a disposición en el departamento médico de:  
**GlaxoSmithKline Chile Farmacéutica Ltda.**  
• Av. Andrés Bello 2687, Piso 18, Las Condes.  
• Teléfono: 2382 9116, Fax: 2382 9163

CL/DNB/0025/13-3/13

# ÍNDICE

Revista Médica Clínica Las Condes / vol. 24 n° 4 / Julio 2013

## EDITOR GENERAL

Dr. Jaime Arriagada S.

## EDITOR EJECUTIVO

EU. Magdalena Castro C.

## EDITOR INVITADO

Dr. Manuel Álvarez Z.

## COMITÉ EDITORIAL

### CLÍNICA LAS CONDES

Dr. Patricio Burdiles P. (Clínica Las Condes)

Dr. Álvaro Jerez M. (Baltimore, EE.UU.)

Dr. Juan Carlos Kase S. (Boston Hospital, EE.UU.)

Dr. Carlos Manterola D. (Universidad de la Frontera, Temuco)

Dr. Luis Michea A. (Facultad de Medicina, Universidad de Chile)

Dr. Gonzalo Nazar M. (Clínica Las Condes)

Dr. Armando Ortiz P. (Clínica Las Condes)

Dr. Juan C. Troncoso (Johns Hopkins Hospital, Baltimore, EE.UU.)

## REPRESENTANTE LEGAL

Gonzalo Grebe N.

## COLABORACIÓN

Sonia Salas L.

## VENTAS PUBLICIDAD

Vida Antezana U.

Fono: (56-2) 610 32 54

Lo Fontecilla 441

Fono: 610 32 55

Fax: (56-2) 610 32 59

E-mail: da@clc.cl

Internet: <http://www.clinicalascondes.cl>

Santiago-Chile

## PRODUCCIÓN

Sánchez y Barceló, Periodismo y Comunicaciones

Edición: Ana María Baraona C.

Diseño: Françoise Lopépe U. y Macarena Márquez A.

Fono: (56-2) 756 39 00

[www.sanchezybarcelo.cl](http://www.sanchezybarcelo.cl)

IMPRESIÓN: Morgan.

PORTADA: "La Fornarina" Rafael Sanzio.

**DIRECCIÓN ACADÉMICA**  
**Clínica Las Condes**

## TEMA CENTRAL: CÁNCER EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

### EDITORIAL

...528/529

- CÁNCER en Chile y el mundo: una mirada epidemiológica, presente y futuro - Dra. Laura Itriago G. y cols. ...531/552
- CONOCIENDO y comprendiendo la célula cancerosa: fisiopatología del cáncer - Dra. Catherine Sánchez N. ...553/562
- BIOLOGÍA Molecular en oncología: lo que un clínico debiera saber - Dr. Gonzalo Encina S. ...563/570
- IMÁGENES en Oncología: generalidades y aplicaciones - Dr. Andrés O'Brien S. y col. ...571/577
- PREVENCIÓN y seguimiento del cáncer de mama, según categorización de factores de riesgo y nivel de atención - Dra. María Eugenia Bravo M. y cols. ...578/585
- ESTADO del arte el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama - Dra. Soledad Torres C. y cols. ...588/609
- ESTADO actual del tratamiento del cáncer pulmonar - Dr. José Miguel Clavero R. ...611/625
- ACTUALIZACIÓN del diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico - Dr. Carlos García C. ...627/637
- ACTUALIZACIÓN en cáncer de vesícula biliar - Dr. Mario Uribe M. y cols. ...638/643
- ACTUALIZACIONES en el diagnóstico y tratamiento quirúrgico de los pacientes con cáncer de colon - Dr. Francisco López K. ...645/653
- DETECCIÓN precoz de cáncer de próstata - Dr. Christian Ramos G. y col. ...654/659
- MANEJO del dolor en cáncer - Dr. Rudy Hernán Garrido L. ...661/666
- CÁNCER: Cuidado continuo y manejo paliativo - Dra. Maritza Velasco V. ...668/676
- PSICOONCOLOGÍA: un modelo de intervención y apoyo psicosocial - Ps. Verónica Robert M. y cols. ...677/684
- COMUNICACIÓN de "malas noticias" en salud - PS. M. Luz Bascuñán R. ...685/693
- ENFERMERÍA Oncológica: estándares de Seguridad en el manejo del paciente oncológico - EU Marcela Díaz F. y cols. ...694/704
- RADIOTERAPIA externa: lo que el médico general debe saber - Dr. Pelayo Besa De C. ...705/715
- CALIDAD de vida en pacientes con cáncer de recto - Ps. María Fernanda Valdivieso B. y cols. ...716/721

### REVISIÓN COCHRANE

- PROFILAXIS primaria para tromboembolismo venoso en pacientes ambulatorios con cáncer sometidos a quimioterapia ...722/723
- TRANSFUSIONES de sangre para la anemia en pacientes con cáncer avanzado ...724/725

### VIÑETA HISTÓRICA

- HENRIETTA LACKS. El nombre detrás de las células HeLa, primera línea celular inmortal humana. Dr. Juan Pablo Álvarez A. ...726/729
- PORTADA: "La Fornarina" Rafael Sanzio. ...730/731

### INSTRUCCIÓN A LOS AUTORES

...732/732

Revista Médica Clínica Las Condes - Bimestral - Circulación restringida al Cuerpo Médico. Distribución Gratuita. Prohibida su venta.

"El contenido de los artículos publicados en esta revista no representa necesariamente la visión y política de Clínica Las Condes y por lo tanto, es de exclusiva responsabilidad de sus autores".

# EDITORIAL

DR. MANUEL ÁLVAREZ Z.

Editor invitado

La mortalidad global por cáncer solo muestra una mínima o nula reducción en países desarrollados, siendo un problema mayor en la salud pública mundial. El cáncer, las enfermedades cardio-vasculares y las de trauma, son las causas más frecuentes de mortalidad poblacional.

Chile no está ajeno a ello: nuestro país lidera a nivel Latinoamericano la mortalidad por esta enfermedad, con tasas aproximadas de ciento cincuenta eventos por cien mil habitantes. Tasas que probablemente se incrementarán, considerando variables no controladas como tabaquismo, obesidad y sedentarismo, donde nuestras políticas preventivas nacionales, pese a claros esfuerzos, han fracasado de manera categórica, situándonos también con ellas en un liderazgo americano indeseado.

Si bien, una evaluación basada en las cifras mencionadas podría parecer en extremo desalentador, no se debe subestimar una realidad inobjetable: los recientes avances en cáncer han sido simplemente impresionantes, tanto a nivel diagnóstico y terapéutico, pero particularmente en el entendimiento de sus procesos biológicos básicos, considerando especialmente lo complejo de esta enfermedad.

A modo de ejemplo, estrategias de tratamiento clásicas como quimioterapia, radioterapia en conjunto con cirugía han permitido reducciones muy significativas de la mortalidad en ciertos tipos de cáncer, inclusive en su fase más avanzada o metastásica, pudiendo definitivamente curar a más de un 70% de pacientes con tumores embrionarios, tumores en niños y cánceres de origen hematológico.

También se han logrado avances en la mejoría de la calidad de vida,

prolongación de ésta y moderados incrementos en el porcentaje de curación de nuestros pacientes en algunos tipos de cáncer de mayor frecuencia, como mamario, ovárico, cérvico-uterino, colo-rectal, pulmonar y otros.

Sin embargo, es una realidad inobjetable que estos avances no se han reflejado aún en las neoplasias de mayor prevalencia, especialmente cuando los pacientes son diagnosticados en etapas avanzadas de enfermedad, como ocurre en países como Chile.

Ciertamente debemos modificar las actuales estrategias en cáncer, mejorando no sólo aspectos de prevención y diagnóstico precoz, sino que también progresar en el mejor entendimiento de lo que es esta enfermedad a nivel intracelular, integrando permanentemente los conceptos que el rápido avance de la investigación molecular y celular están continuamente aportando.

## ¿Podremos curar definitivamente esta enfermedad?

Efectuando un análisis crítico de lo ocurrido en años recientes en la evolución del conocimiento médico, particularmente en cáncer y los procesos biológicos que lo causan, permiten responder a la pregunta con un categórico Sí.

Basamos nuestro optimismo en que el estudio de la información contenida en nuestros cromosomas está en su apogeo, existen grandes avances en tecnología bio-molecular y celular, donde se integran en forma continua nuevas técnicas de manipulación y secuenciación, permitiendo descifrar la información contenida en la célula.

Estos avances, solo recientemente, nos han permitido ser espectadores activos de algunos de los proyectos más ambiciosos en el campo bio médico en la historia de la humanidad... primero el Proyecto del Genoma Humano y luego el Proyecto "Atlas" del Genoma Tumoral, esfuerzos coordinados multicéntricos que completarán la caracterización comparativa de la información contenida en el Código Genético de la célula normal y enferma, información hasta estos momentos sólo parcialmente conocida.

Sin duda alguna el término de estos ambiciosos proyectos nos obligará a efectuar radicales cambios en nuestra comprensión de la ciencia médica, en cómo enseñarla y también en el "cómo" aplicarla a nuestros pacientes de una manera más asertiva, selectiva y exitosa, dando ya origen al concepto de "medicina personalizada", que se refiere al enfoque clínico y tratamiento específico de cada paciente y su propia realidad molecular como génesis de su enfermedad.

Estamos por ende participando en una época privilegiada, en la que colaboramos en la construcción de puentes que unen tiempos donde hallazgos de la ciencia médica en la comprensión del cáncer eran tan impresionantes como impredecibles, a una era en que hallazgos aún más impresionantes comienzan a ser anticipados.

En esta número de la Revista Médica de Clínica Las Condes, dirigida a personas que trabajan en el ámbito preferentemente clínico, hemos pretendido dar sentido a todo lo ya mencionado, dando una visión actualizada de los aspectos epidemiológicos, moleculares, diagnósticos y terapéuticos, bajo un enfoque integrado, informado y multidisciplinario, de médicos y profesionales de la salud con reconocida experiencia y trayectoria a nivel nacional e internacional, y a quienes agradecemos especialmente su dedicación y esfuerzo. Esperamos con ello contribuir al rápido crecimiento del conocimiento de la oncología como especialidad básico – clínica, bajo un prisma dinámico y alentador; y encantar a las nuevas generaciones que tienen aún mucho que aportar en esta área de la medicina, de alta prevalencia en nuestro medio.

Para finalizar, independiente de los significativos avances ya mencionados, hemos querido dar en esta publicación un enfoque orientado a lo esencial en esta actividad, dedicándola con admiración y afecto a nuestros pacientes con cáncer y a su entorno familiar, quienes diariamente nos inspiran con sus vivencias, que nos honran con sus confianza, y que a pesar de nuestras limitaciones, nos permiten ver el sentido real de nuestro quehacer en salud... centrando el concepto de "humanidad" de manera destacada, siendo todo ello el principio fundacional del Centro Clínico del Cáncer de Clínica Las Condes.

# SIMPOSIO LATINOAMERICANO ENDOSUR



**Dirigido a:** Gastroenterólogos, Cirujanos, Coloproctólogos, Oncólogos, Internistas, Medicina familiar, Patólogos

**Enfermedades del aparato digestivo alto**      **Enfermedades coloproctológicas**      **Cirugía bariátrica y metabólica**

**Endoscopia Terapéutica**      **Laparoscopia Avanzada**

Directores:  
**Dr. Alex Escalona**  
**Dr. Claudio Wainstein**  
**Dr. Adolfo Parra**

Secretario ejecutivo:  
**Dr. Francisco López**

**21 EXPOSITORES INTERNACIONALES**

## TEMARIO

- Reflujo Gastroesofágico
- Cáncer Gástrico
- Patología Hepato-bilio-pancreática
- Cáncer de Recto
- Carcinoide
- Obesidad y Diabetes



Informaciones e Inscripciones:  
**www.endosur.cl**

Patrocina:      Asesora:

Auspiciadores:

**GOLD**

**SILVER**

# CÁNCER EN CHILE Y EL MUNDO: UNA MIRADA EPIDEMIOLÓGICA, PRESENTE Y FUTURO

## EPIDEMIOLOGY OF CANCER IN CHILE AND WORLDWIDE: PRESENT AND FUTURE

DRA. LAURA ITRIAGO G. (1), DR. NICOLÁS SILVA I. (2), EU. GIOVANNA CORTES F. (3)

1. Subdirectora Programas del Cáncer. Centro Clínico del Cáncer. Clínica Las Condes.
2. Académico Escuela de Salud Pública. Universidad de Chile.
3. Enfermera Coordinadora Programas Preventivos. Centro Clínico del Cáncer. Clínica Las Condes.

Email: litriago@clc.cl

### RESUMEN

*El cáncer es una de las principales causas de muerte a nivel mundial. En 2008 hubo 12.7 millones de casos y 7,6 millones de muertes por cáncer (GLOBOCAN); 56% de los casos y 64% de las muertes ocurrió en países en vías de desarrollo. En los países desarrollados, el cáncer de pulmón, mama, colorectal y próstata representan el 46% del total de la carga por cáncer; en los países en vías de desarrollo: sarcoma de Kaposi, cáncer cérvico uterino, cáncer hepático, gástrico y de esófago representan el 43% de la carga de enfermedad por cáncer. En Chile, el mayor porcentaje de la carga por cáncer es por cáncer de estómago, seguido de vesícula biliar, pulmón y mama.*

*Este artículo muestra la evolución que ha tenido el cáncer como parte de la transición epidemiológica, el impacto del cáncer en la "carga de enfermedad" y el estado actual y tendencia que experimenta la mortalidad e incidencia para los principales tipos de cáncer.*

*Palabras clave: Cáncer, epidemiología, carga de enfermedad.*

### SUMMARY

*Cancer is one of the leading causes of death worldwide. In 2008 there were 12.7 million new cancer cases and 7.6 million cancer-related deaths (GLOBOCAN). Nearly 56% of the cancer incidence and 64% of the cancer-related deaths occur in less developed countries.*

*In countries in process of development, the most frequently diagnosed cancer are lung, breast, colorectal and prostate accounting for 46% of the total cancer burden. In developed countries: Kaposi's sarcoma, cervical, liver, gastric and esophageal cancer represent the 43% of the burden cancer morbidity. Actually in Chile, the largest share of the cancer burden correspond to gastric neoplasms, followed by gall bladder, lung and breast cancer.*

*The aim of this article is to show the epidemiological transition of cancer, the global burden of cancer and trends in cancer mortality and its incidence.*

*Key words: Cancer, epidemiology, global burden.*

### INTRODUCCIÓN

El artículo se estructura en dos grandes secciones: la primera destinada a realizar una puesta al día en relación a la situación epidemiológica del cáncer a nivel mundial y la segunda está enfocada en analizar la realidad nacional.

A su vez, cada sección intenta abarcar tres dimensiones: la evolución que ha tenido el cáncer como parte de la transición epidemiológica, el impacto del cáncer en la "carga de enfermedad" y el estado actual y tendencia que experimenta la mortalidad e incidencia para los principales tipos de cáncer.

Debido a que el objetivo del artículo es entregar una perspectiva amplia

del cáncer en Chile y el mundo, se analizan diversas fuentes de información, intentando obtener las estadísticas más recientes para cada ámbito dimensión.

Es importante señalar que el análisis de la situación epidemiológica y sus tendencias enfrentan desafíos tanto en la obtención de datos como en los múltiples ajustes metodológicos que es necesario realizar en el camino a la obtención de estadísticas validas y confiables. Por ello es necesario interpretar con cautela cada una de las cifras entregadas, sobre todo al momento de comparar estas con las publicadas en otros estudios o bases de datos.

Para el caso de Chile, y debido a que se dispone de menor nivel de información, además de la revisión bibliográfica se realizaron estimaciones propias con la intención de poder complementar el análisis. Los aspectos metodológicos se describen brevemente en la misma sección en la que se exponen los resultados.

**CÁNCER A NIVEL MUNDIAL**

**El cáncer y la transición epidemiológica**

Los estudios de carga de enfermedad (concepto definido en mayor detalle más adelante) realizados por la Organización Mundial clasifican las causas de muerte en tres grandes grupos:

- **Grupo I:** enfermedades transmisibles, mortalidad materna, neonatal y relacionada con factores nutricionales.
- **Grupo II:** enfermedades no transmisibles.
- **Grupo III:** lesiones y accidentes.

La clasificación en estos grupos permite analizar de mejor forma los

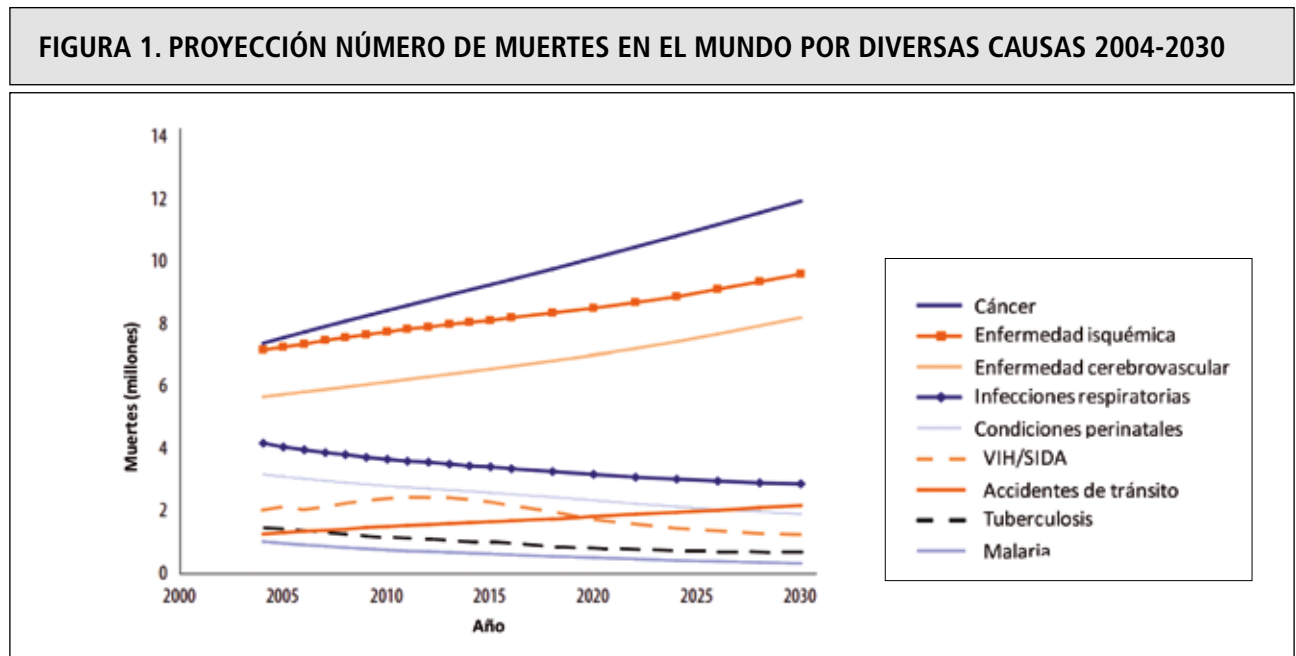
cambios que ocurren durante lo que se denomina **“transición epidemiológica”**, la que puede definirse como un patrón de cambio en el cual la tendencia en la mortalidad cambia desde altas tasas de mortalidad a causa de enfermedades del Grupo I a edades tempranas, a un aumento en las enfermedades crónicas a edades avanzadas (1).

Las enfermedades del Grupo I son condiciones que ocurren principalmente en poblaciones con bajos niveles de ingreso y la tasa de mortalidad por este grupo de causas experimenta una disminución más rápida que la mortalidad general durante la transición epidemiológica. En el año 2002 estas enfermedades daban cuenta del 32% de todas las defunciones, sin embargo, se espera que para el año 2030 sean responsables de sólo 14% de estas (2).

Las enfermedades del Grupo II, entre las cuales se encuentra el cáncer, seguirán experimentando un aumento sostenido durante la transición epidemiológica y se proyecta que para el 2030 darán cuenta de casi el 70% del total de defunciones.

De acuerdo al estudio de carga de enfermedad de 2010, el número de muertes anuales por enfermedades no transmisibles (Grupo II) ha aumentado desde casi 8 millones en 1990 a 34,5 millones en 2010. Las enfermedades del Grupo I en cambio han disminuido desde 15,9 millones a 13,2 millones en el mismo período.

Según las proyecciones para el año 2030 realizadas por la OMS, se espera que continúe esta tendencia, en la cual descienden las muertes por enfermedades y condiciones del Grupo I, mientras que aumentan sostenidamente las defunciones por enfermedades no transmisibles y las defunciones del Grupo III (Figura 1) (2).



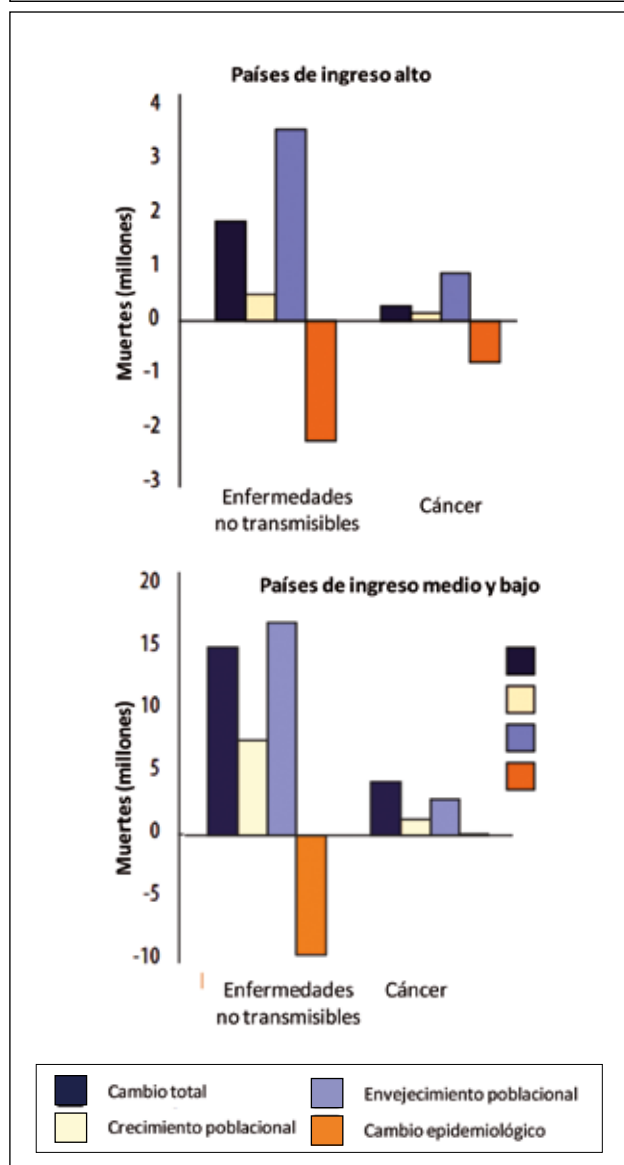
Fuente: Traducido en base a World Health Organization. Causes of death. In: WHO. The global burden of disease. Geneva: WHO Press; 2004.p. 8-26.



Las causas que determinan el aumento en el número de defunciones pueden agruparse en tres grandes componentes: el envejecimiento poblacional, el crecimiento poblacional (asumiendo que la estructura de edad de la población y la tasa de mortalidad por edad se mantienen inalteradas) y los cambios epidemiológicos (variando la tasa de mortalidad y asumiendo que la estructura de edad de la población se mantiene inalterada).

Como puede observarse en la figura 2, el aumento esperado en el nú-

**FIGURA 2. DESCOMPOSICIÓN DE LOS CAMBIOS PROYECTADOS EN EL NÚMERO DE MUERTES 2004-2030 SEGÚN NIVEL DE INGRESO**



Fuente: Traducido en base a World Health Organization. Causes of death. In: WHO. The global burden of disease. Geneva: WHO Press; 2004.p. 8-26.

mero de defunciones por enfermedades no transmisibles se debe principalmente a cambios demográficos.

En los países de mayor nivel de ingreso (de acuerdo a la clasificación del Banco Mundial de 2003) se espera que disminuyan las tasas de mortalidad por cáncer, mientras que en el resto de los países (ingresos bajos y medios) se espera que aumenten levemente. Pese a esta diferencia en la tendencia en las tasas de mortalidad, en ambos grupos el envejecimiento poblacional es el principal responsable del aumento en el número de defunciones por cáncer (2).

### Cáncer y carga de enfermedad

Una medida ampliamente utilizada para cuantificar el impacto que tiene una enfermedad o grupo de enfermedades son los denominados Años de Vida Saludables (AVISA) que se pierden por cada causa. Los AVISA a su vez son la suma de dos componentes: los años de vida perdidos por muerte prematura y los años de vida perdidos por discapacidad (3).

Desde el primer informe del Banco Mundial en 1993 la sumatoria de todos los AVISA que se pierden se ha utilizado como una medida sintética denominada "carga de enfermedad" (3).

El cáncer contribuye con un 7,6% de los AVISA a nivel mundial. Al evaluar las neoplasias en conjunto se pueden diferenciar 4 causas, de las cuales cada una contribuye con 15 millones de AVISA: cáncer de pulmón y tráquea (1,8%), cáncer de hígado (0,8%), cáncer gástrico (0,8%) y el resto de las neoplasias (1,3%) (4).

Además del nivel de ingreso, un indicador que permite aproximarse a lo que podría ser el nivel de "desarrollo" de los distintos países es el denominado Índice de Desarrollo Humano (IDH). Este indicador, que ha variado en su estructura a lo largo del tiempo, se compone actualmente de tres dimensiones: educación (evaluado a través del promedio de años de escolaridad y de los años de escolaridad esperados), salud (evaluado a través de la esperanza de vida al nacer) y estándar de vida (evaluado según el nivel de ingreso nacional bruto per cápita) (5).

Mediante este indicador Naciones Unidas diferencia cuatro grupos de países de acuerdo al nivel de desarrollo humano: muy alto, alto, medio y bajo (5).

Debido a que la distribución de la carga por cáncer a nivel mundial tiene estrecha relación con los patrones geográficos y con el progreso social y económico, utilizar este índice entrega información de mucha utilidad para la comparación entre países.

Como se muestra en la figura 2, en los países con IDH muy alto los cánceres de pulmón, de mama, de próstata y colorectal, representan el 46% del total de la carga por cáncer, mientras que en los países con IDH bajo, el sarcoma de Kaposi, el cáncer cervicouterino,

el cáncer hepático, el cáncer gástrico y el de esófago dan cuenta del 43% de la carga de enfermedad por cáncer (6). En la figura 3 se han insertado los datos para Chile obtenidos del último estudio de carga de enfermedad realizado por el Ministerio de Salud (MINSAL) con datos de 2004 (7). En nuestro país el mayor porcentaje de la carga por cáncer está dada por el cáncer de estómago, seguido de vesícula biliar, pulmón y mama.

En relación a la tendencia que ha experimentado la carga de enfermedad por cáncer a nivel mundial, entre los años 1990 y 2010 se observa un aumento de la carga de enfermedad por cáncer de hígado y cáncer de páncreas y disminución para cáncer gástrico (4).

El cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de mama y cáncer de cerebro han aumentado en 35%. Otros tipos de cáncer que han expe-

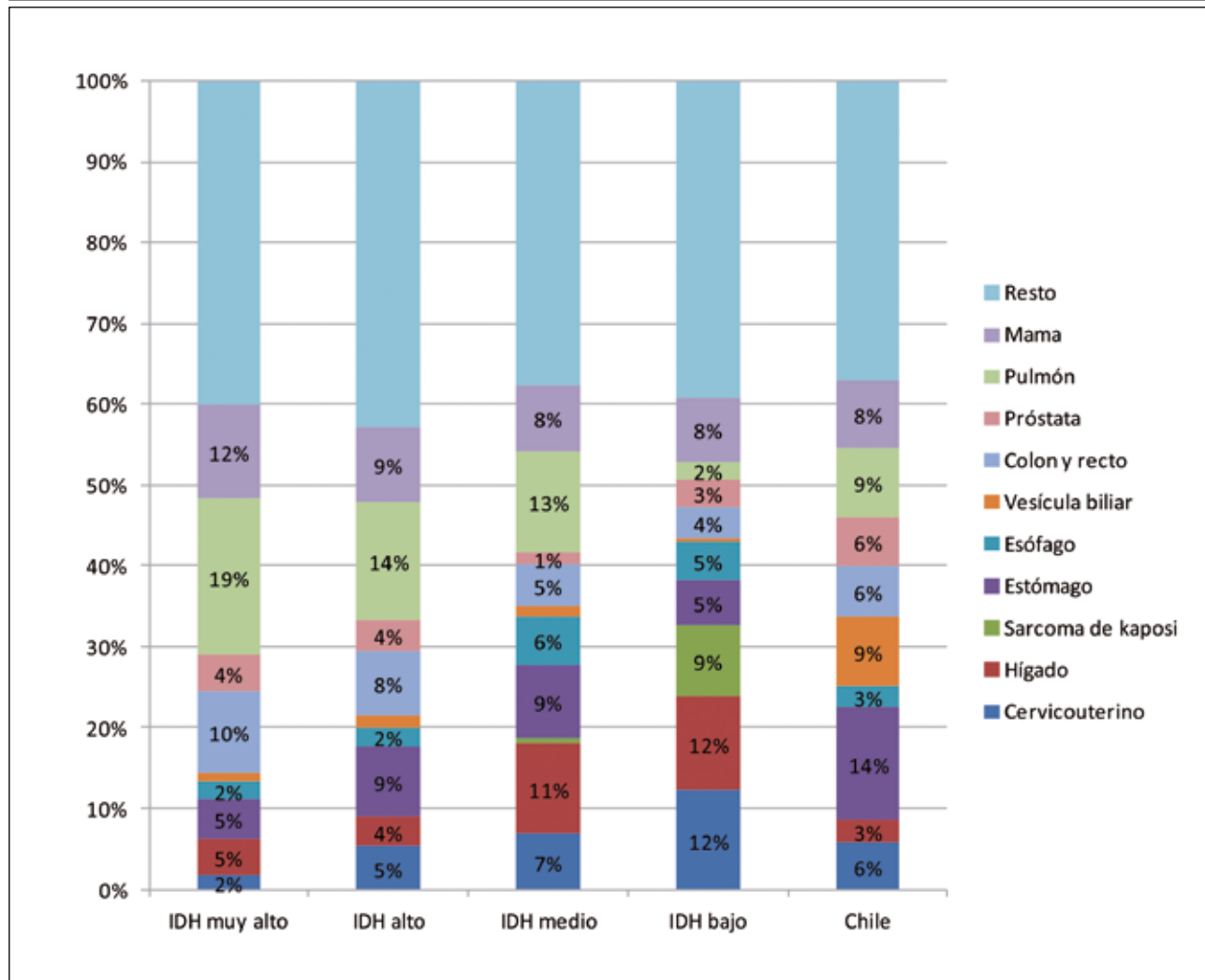
rimentado una tendencia al alza son el cáncer renal, cáncer prostático y cáncer hepático (éste último, secundario a infecciones por hepatitis B y/o C), los cuales incrementaron en más del 50% su contribución a los AVISA en el mismo periodo de tiempo (1990-2010) (4).

**El cáncer y la doble carga de enfermedad**

El concepto de “doble carga de enfermedad” se refiere: al aumento en la mortalidad por enfermedades no transmisibles en países de ingresos medios y bajos, en donde aún existen importantes desafíos en materia de controlar y disminuir las consecuencias derivadas de enfermedades transmisibles (8).

De acuerdo con los datos de la *International Agency for Research on Cancer (IARC)*, en el año 2008: 7,6 millones de muertes son atribuidas al cáncer (aproximadamente 21000 muertes por cáncer al día). De estas,

**FIGURA 3. DISTRIBUCIÓN DE LOS TIPOS DE CÁNCER SEGÚN ÍNDICE DE DESARROLLO HUMANO (IDH)**



Fuente: Elaborado en base a MINSAL. Informe final: Estudio de carga enfermedad y carga atribuible. 2008; y a Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Parkin DM, Ferlay J, Mathers C, Forman D, et al: Global burden of cancer in 2008: a systematic analysis of disability-adjusted life-years in 12 world regions. *The Lancet* 2012; Vol 380: 1840-50.

2,8 millones fueron en países desarrollados y 4,8 millones en países en vías de desarrollo (9).

Los países en vías de desarrollo contribuían con el 51% de los casos de cáncer a nivel mundial para el año 1975. Esta proporción aumentó a 55% en el año 2007 y se proyecta que alcance el 61% para el 2050 (10).

La tendencia en el aumento de la carga por cáncer y su desproporcionado impacto en los países en vías de desarrollo puede explicarse por tres grandes causas:

1. Crecimiento y envejecimiento de la población (mencionado en la sección anterior).
  2. Afianzamiento de factores de riesgo modificables (tabaco, dieta occidental y sedentarismo).
  3. Descenso más lento de los cánceres relacionados a infecciones en países en vías de desarrollo en comparación con los desarrollados.
- La adopción de estilos de vida de tipo "occidental" determina en parte el aumento de cánceres relacionados a estos factores tales como cáncer de pulmón, cáncer de mama y cáncer colorectal.

En relación a cáncer e infecciones, se estima que 15% de los cánceres a nivel mundial son atribuibles a esta causa. Este porcentaje es tres veces mayor en los países en vías de desarrollo (26%) en relación a los países desarrollados (8%) (Figura 4).

Existen además otros factores que determinan diferencias regionales en la incidencia y mortalidad por cáncer tales como: prevalencia de los diferentes factores de riesgo, disponibilidad y uso de prácticas médicas como por ejemplo: detección precoz (*screening*), disponibilidad y calidad de los tratamientos.

**Cambios en la mortalidad e incidencia**

Como se desprende de lo tratado en el apartado anterior, la incidencia

y mortalidad por cáncer en el mundo enfrenta realidades muy diversas. En las tablas 1 y 2 se muestra para cada área geográfica la primera y segunda causa de casos y de muertes por cáncer.

En el caso de las mujeres, el cáncer de mama es la causa más frecuente de muerte por cáncer en 10 de las 21 regiones, mientras que el cáncer de cuello uterino y el cáncer de pulmón lideran las muertes por cáncer en los restantes.

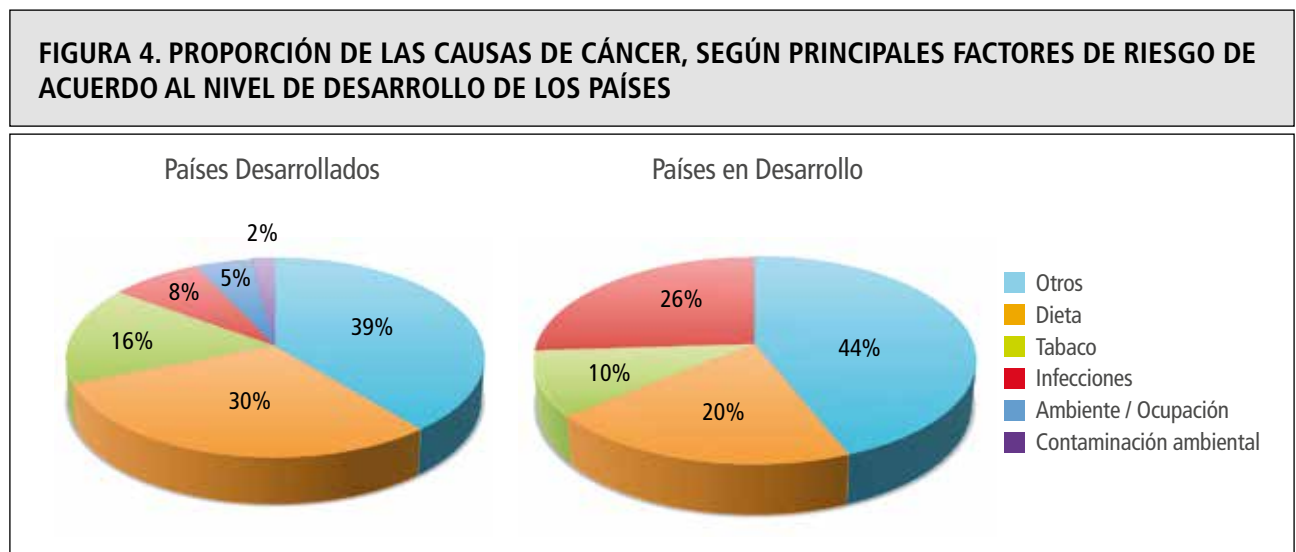
En relación a los hombres, el cáncer de próstata y el cáncer de pulmón son los más frecuentes, a excepción de África donde predomina el sarcoma de Kaposi y de Japón en donde existen altas tasas de cáncer gástrico. A continuación se analiza la situación mundial para cada tipo de cáncer.

**Cáncer de Mama**

Es el cáncer más frecuente y principal causa de muerte en mujeres a nivel mundial, dando cuenta del 23% (1.38 millones) del total de los nuevos cánceres y 14% del total de las muertes para 2008 (figura 5). Un 50% de los casos y 60% de las muertes se estima que ocurran en países desarrollados. Las tasas de incidencia son altas en Occidente, Europa, Australia/Nueva Zelanda y Estados Unidos, intermedias en Sudamérica, África del norte y bajas en Sub-Sahara y Asia.

El incremento en la incidencia de cáncer observada en muchos países occidentales entre 1980 y 1990 fue producto de cambios en factores reproductivos (uso de terapia de reemplazo hormonal) y aumento del *screening*. A principios de milenio la tasa de incidencia en algunos de estos países (Estados Unidos, Reino Unido, Francia y Australia) comenzó a declinar por la disminución de la terapia de reemplazo hormonal combinada.

En cuanto a la mortalidad por cáncer de mama, esta ha venido en descenso en Norteamérica y Europa en los últimos 25 años como resultado de la detección precoz (mamografía) y mejoría en los tratamientos.



Fuente: Elaborado en base a Atlas de Cáncer, 2006.

**TABLA 1. PRIMER Y SEGUNDO LUGAR EN FRECUENCIA DE MUERTE POR CÁNCER, SEGÚN ÁREA GEOGRÁFICA. 2008**

CAUSAS DE MUERTE								
Regiones	Hombres				Mujeres			
	1ª causa		2ª causa		1ª causa		2ª causa	
África del Este	Kaposi	16.0%	Esófago	11.8%	Cuello Uterino	24.5%	Mama	11.3%
África Media	Hígado	26.6%	Próstata	13.3%	Cuello Uterino	20.7%	Mama	16.9%
África del Norte	Pulmón	14.7%	Vejiga	10.1%	Mama	26.3%	Colorectal	5.6%
África del Sur	Hígado	14.8%	Esófago	13.1%	Mama	17.5%	Cuello Uterino	13.6%
África Occidental	Hígado	22.2%	Próstata	17.5%	Cuello uterino	24.9%	Mama	21.0%
Caribe	Próstata	24.9%	Pulmón	19.6%	Mama	15.8%	Pulmón	12.7%
América Central	Próstata	15.5%	Pulmón	13.8%	Cuello uterino	13.7%	Mama	11.6%
Sudamérica	Pulmón	15.6%	Próstata	14.6%	Mama	14.6%	Cuello uterino	11.8%
Norteamérica	Pulmón	30.4%	Próstata	9.8%	Pulmón	25.9%	Mama	14.9%
Asia del Este	Pulmón	24.7%	Hígado	20.3%	Pulmón	19.1%	Gástrico	15.5%
Sureste Asia	Pulmón	22.4%	Hígado	18.2%	Mama	15.2%	Pulmón	11.5%
Asia Central	Pulmón	14.6%	Cavidad Oral	8.1%	Cuello uterino	19.8%	Mama	17.1%
Asia Occidental	Pulmón	23.7%	Estómago	9.3%	Mama	19.0%	Colorectal	8.1%
Europa Este y Centro	Pulmón	28.3%	Colorectal	11.5%	Mama	16.8%	Colorectal	14.6%
Europa del Norte	Pulmón	23.6%	Próstata	14.0%	Pulmón	18.6%	Mama	15.8%
Europa del Sur	Pulmón	27.1%	Colorectal	11.6%	Mama	16.5%	Colorectal	13.1%
Europa Occidental	Pulmón	25.6%	Colorectal	11.5%	Mama	18.2%	Colorectal	13.3%
Austria y Nueva Zelanda	Pulmón	20.1%	Próstata	14.6%	Pulmón	16.4%	Mama1	5.7%
Melanesia	Hígado	12.7%	Cavidad Oral	9.1%	Cuello Uterino	18.7%	Mama1	3.6%
Micronesia	Pulmón	30.2%	Colorectal	11.7%	Mama y Pulmón	17.8%	Colorectal	11.2%
Polinesia	Pulmón	30.0%	Próstata	10.0%	Mama	16.7%	Pulmón	15.4%

Fuente: Global Cancer Facts and Figures. 2nd Ed.

**TABLA 2. PRIMER Y SEGUNDO LUGAR EN FRECUENCIA DE NUEVOS CASOS DE CÁNCER, SEGÚN ÁREA GEOGRÁFICA. 2008**

NUEVOS CASOS DE CÁNCER								
Regiones	Hombres				Mujeres			
	1ª causa		2ª causa		1ª causa	2ª causa		
África del Este	Kaposi	15.8%	Esófago	10.4%	Cuello Uterino	26.2%	Mama	14.9%
África Media	Hígado	23.6%	Próstata	14.1%	Mama	22.1%	Cuello uterino	22.0%
África del Norte	Pulmón	12.7%	Vejiga	12.5%	Mama	33.8%	Cuello uterino	6.4%
África del Sur	Próstata	19.2%	Pulmón	11.5%	Mama	23.4%	Cuello uterino	16.9%
África Occidental	Hígado	19.2%	Próstata	18.3%	Mama	26.4%	Cuello uterino	25.9%
Caribe	Próstata	37.3%	Pulmón	13.0%	Mama	24.6%	Cuello uterino	13.0%
América Central	Próstata	24.4%	Estómago	9.1%	Mama	18.9%	Cuello uterino	16.9%
Sudamérica	Próstata	26.4%	Pulmón	10.6%	Mama	26.6%	Cuello uterino	14.4%
Norteamérica	Próstata	25.7%	Pulmón	15.1%	Mama	26.6%	Pulmón	14.3%
Asia del Este	Pulmón	20.4%	Estómago	19.1%	Mama	15.2%	Pulmón	13.2%
Sureste Asia	Pulmón	19.8%	Hígado	9.4%	Mama	22.4%	Cuello uterino	11.4%
Asia Central	Pulmón	12.3%	Cav. Oral	8.4%	Mama	22.5%	Mama	22.4%
Asia Occidental	Pulmón	19.0%	Colorectal	13.0%	Cuello uterino	27.2%	Colorectal	8.2%
Europa Este y Centro	Pulmón	22.2%	Colorectal	14.3%	Mama	23.4%	Colorectal	13.3%
Europa del Norte	Próstata	27.3%	Pulmón	17.0%	Mama	30.0%	Colorectal	12.1%
Europa del Sur	Próstata	20.0%	Pulmón	13.4%	Mama	29.0%	Colorectal	14.2%
Europa Occidental	Próstata	29.8%	Pulmón	13.4%	Mama	32.1%	Colorectal	13.8%
Austria y Nueva Zelanda	Próstata	29.8%	Colorectal	13.4%	Mama	28.4%	Colorectal	14.0%
Melanesia	Cav. Oral	16.1%	Hígado	10.3%	Cuello uterino	19.5%	Mama	17.1%
Micronesia	Pulmón	29.9%	Próstata	15.9%	Mama	35.7%	Colorectal	11.6%
Polinesia	Próstata	20.1%	Colorectal	6.4%	Mama	29.6%	Tiroides	12.2%

Fuente: *Global Cancer Facts and Figures. 2nd Ed.*

En África, Asia, Sur Corea e India la incidencia y mortalidad han ido en aumento (8, 9). Cambios en patrones reproductivos, obesidad y sedentarismo son los factores identificados como responsables.

La detección precoz a través de la mamografía incrementa las opciones de tratamiento y tiene un efecto demostrado en disminuir la mortalidad, sin embargo, esta estrategia puede ser de alto costo en algunos de estos países por lo que la mayoría de los esfuerzos se han hecho en prevención primaria.

**Cáncer Colorectal**

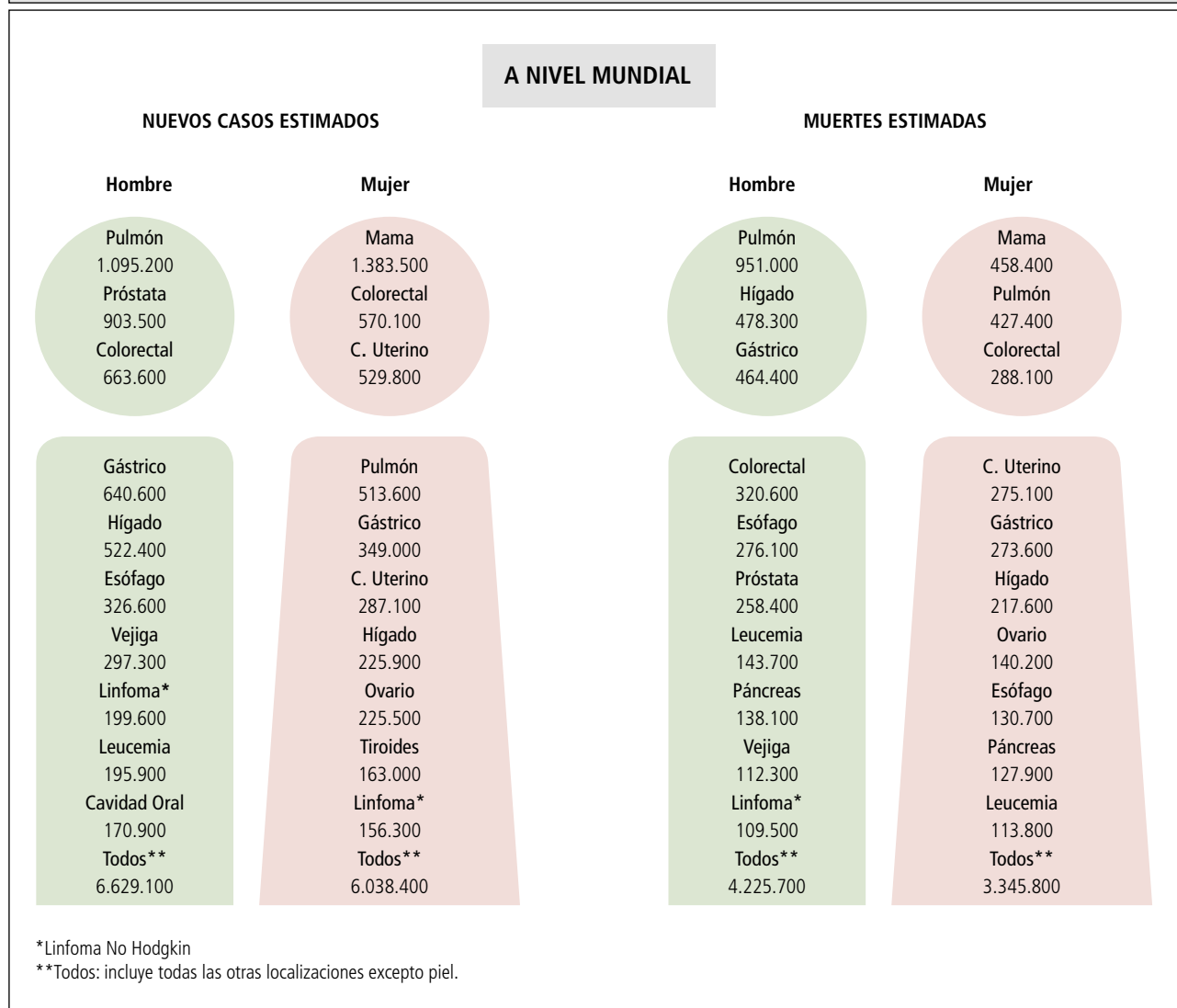
En hombres es el tercer diagnóstico más frecuente y el segundo en mujeres, con 1,2 millones de nuevos casos y 608.700 muertes para 2008

(Figura 5). Las tasas de incidencia más alta están en Australia, Nueva Zelanda, Europa y Estados Unidos, mientras que las más bajas están en África y Asia central. Son sustancialmente mayores en hombres que mujeres.

La mortalidad por cáncer colorectal en Estados Unidos, Europa del Norte y Europa Occidental, han experimentado un descenso sostenido desde comienzos de la década de los 1990. Esta realidad contrasta con el aumento en las tasas de mortalidad en varios países de Europa del Este, y en España (11).

Estados Unidos es el único país donde la tasa de incidencia ha disminuido significativamente tanto en hombres como mujeres, producto de la detección precoz y remoción de lesiones precursoras a través del *screening* (12).

**FIGURA 5. ESTIMACIÓN DE NUEVOS CASOS Y MUERTES A NIVEL MUNDIAL POR LOCALIZACIÓN SEGÚN NIVEL DE DESARROLLO ECONÓMICO DE LOS PAÍSES, 2008**



Fuente: GLOBOCAN

Los *screening* poblacionales para cáncer colorectal sólo han podido implementarse en países desarrollados en donde la incidencia y mortalidad por cáncer colorectal ha ido en descenso.

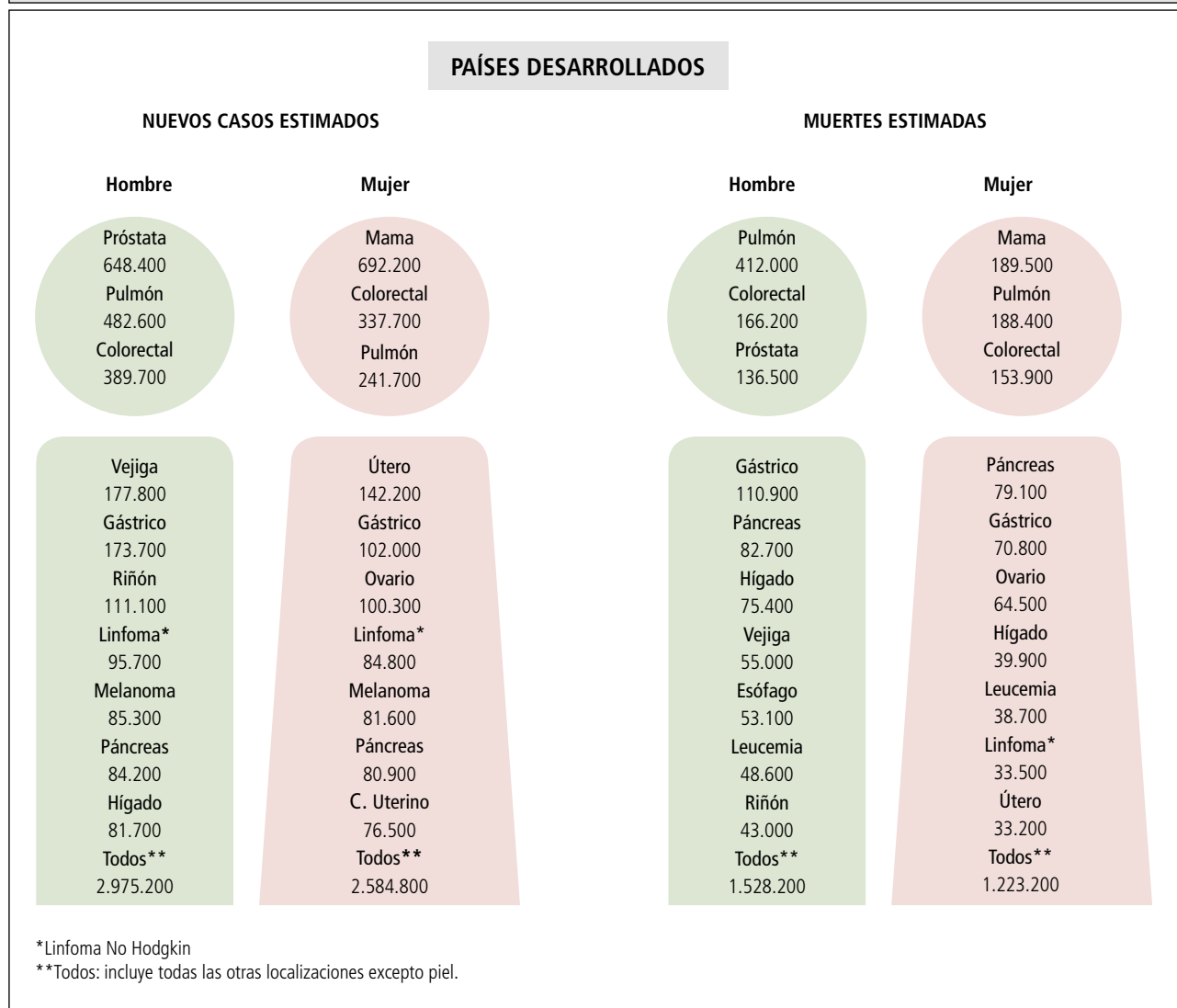
**Cáncer de Pulmón**

Es el cáncer diagnosticado con mayor frecuencia y principal causa de muerte en hombres a nivel mundial. En mujeres ocupa el cuarto lugar en frecuencia y el segundo como causa de muerte (Figura 5).

El cáncer de pulmón da cuenta de un 13% (1,6 millones) del total de casos y 18% (1,4 millones) del total de muertes. Las tasas más altas de incidencia están en Europa, Norteamérica, Polinesia y Microne-

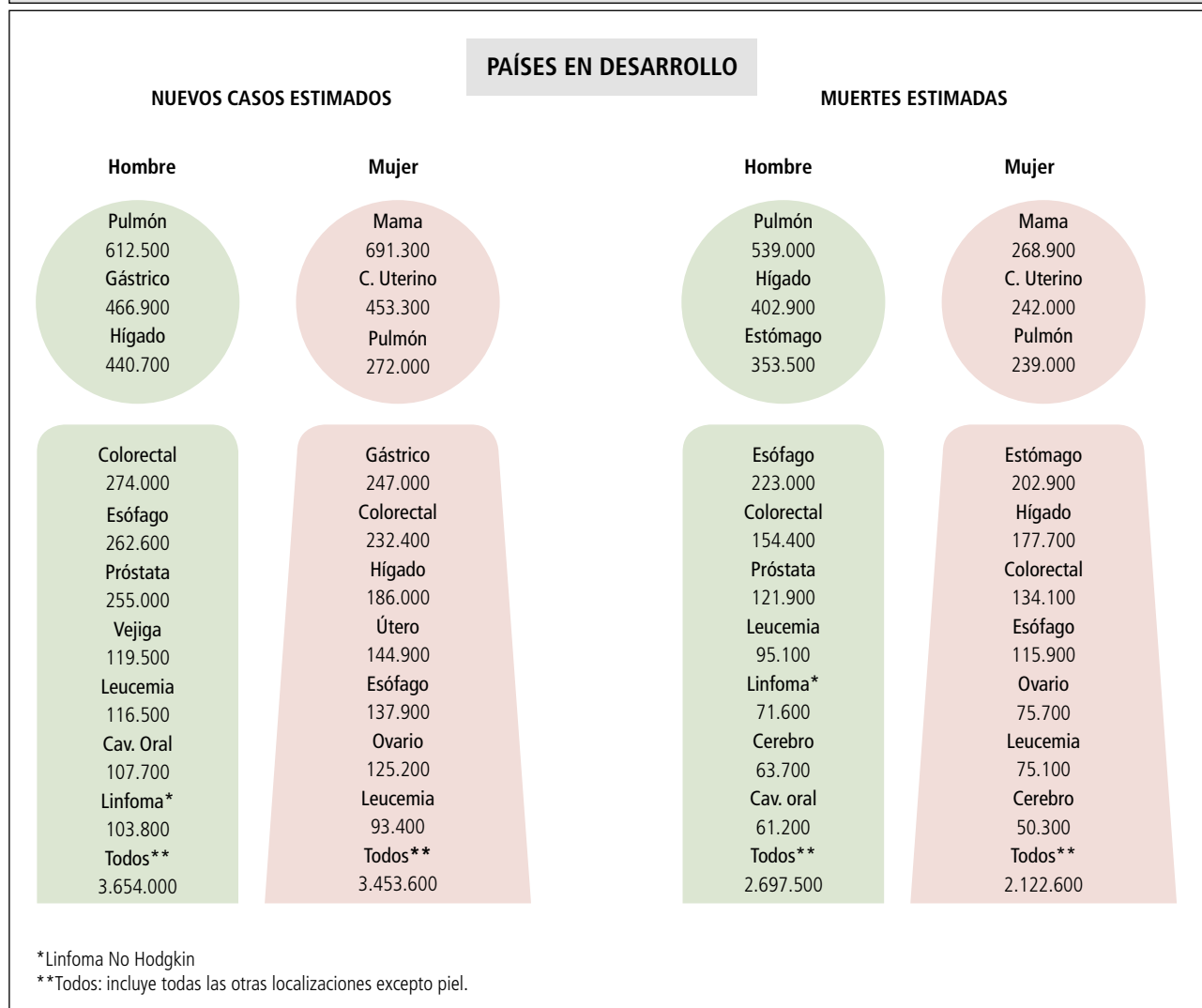
sia. Las variaciones en la incidencia de cáncer de pulmón entre los diferentes países y entre hombre y mujer tiene relación con la epidemia de tabaco. El impacto de los cánceres relacionados al tabaco está condicionado por el índice de tabaquismo de las poblaciones, el tiempo que han fumado, el tipo de tabaco, patrones de consumo y efectividad en medidas para el cese del hábito (13). El tabaco contribuye en un 80% de la carga mundial por cáncer de pulmón en el hombre y al menos en un 50% para las mujeres. Sin embargo la mortalidad por cáncer de pulmón en hombres ha ido en descenso en Europa, Norteamérica y Australia donde la epidemia de tabaco ha disminuido. En China, Asia y África donde la prevalencia de tabaquismo es mayor, la mortalidad aumenta o muestra signos de estabilización (14, 15).

**FIGURA 5. ESTIMACIÓN DE NUEVOS CASOS Y MUERTES A NIVEL MUNDIAL POR LOCALIZACIÓN SEGÚN NIVEL DE DESARROLLO ECONÓMICO DE LOS PAÍSES, 2008 (CONTINUACIÓN)**



Fuente: GLOBOCAN

**FIGURA 5. ESTIMACIÓN DE NUEVOS CASOS Y MUERTES A NIVEL MUNDIAL POR LOCALIZACIÓN SEGÚN NIVEL DE DESARROLLO ECONÓMICO DE LOS PAÍSES, 2008 (CONTINUACIÓN)**



Fuente: GLOBOCAN

En relación a las mujeres, la frecuencia en el diagnóstico de cáncer de pulmón está rezagada en comparación a los hombres, dado que las mujeres comenzaron a fumar algunas décadas después que los hombres (16). Por lo tanto la incidencia de cáncer de pulmón en mujeres va en ascenso en algunos países con excepción de Estados Unidos, Canadá, Reino Unido y Australia donde alcanzó un *plateau*.

**Cáncer de Próstata**

Ocupa el segundo lugar en frecuencia y el sexto en mortalidad por cáncer en hombres, dando cuenta de 14% (903.500) del total de nuevos casos y 6% (258.400) de las muertes.

Las tasa de incidencia varía ampliamente entre las diferentes regiones

del mundo, las tasas más altas están en Oceanía, Europa y Estados Unidos, en parte por el aumento en la utilización del antígeno prostático específico (APE) como método de *screening* (18).

La tendencia a nivel mundial es al aumento en la incidencia. En cuanto a la mortalidad, la tasa ha ido en descenso en la mayoría de los países desarrollados (Australia, Canadá, Reino Unido, Estados Unidos, Italia y Noruega) en parte por la mejoría en los tratamientos con intención curativa (17).

**Cáncer Gástrico**

Es responsable de 10% (738.000) del total de las muertes y 8% (989.600) de los nuevos casos. Más del 70% de los casos y muertes



ocurre en países desarrollados. Es dos veces más frecuente en hombres que mujeres. La tasa de incidencia más alta esta en Asia, Europa del Este y Sudamérica, las más bajas en Estados Unidos y África. Las variaciones regionales son reflejo de diferencias en los hábitos alimenticios y de la prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* (19).

Las tasa de cáncer gástrico ha disminuido considerablemente a nivel mundial, parte de los factores que han contribuido con esta tendencia es disponibilidad de refrigeración para alimentos, mayor proporción de consumo de frutas frescas, disminución en la utilización de técnicas como salado y ahumado en la preparación de los alimentos. Unido a esto está, la disminución en la prevalencia de infección crónica por *H. Pylori* (21).

### **Cáncer Hepático**

En el hombre, el cáncer hepático ocupa el quinto lugar en frecuencia pero el segundo lugar en mortalidad. Para las mujeres es el séptimo en frecuencia y la sexta causa de muerte. A nivel mundial, en 2008 hubo 748.300 nuevos casos y 695.000 muertes. La mitad de los nuevos casos y muertes ocurrió en China.

Las tasas más altas de incidencia están en el Este y Sureste Asiático además de África Central y Occidental.

El hepatocarcinoma es el tipo histológico más frecuente (70-85%), este último está relacionado con la infección crónica por virus de hepatitis B (VHB) (22, 23). Para los países en vías de desarrollo, la infección por VHB es responsable del 60% de los casos de hepatocarcinoma mientras que en países desarrollados es de 23%. Para la infección por hepatitis C (VHC) estos porcentajes son de 33% para los países en vías de desarrollo y 20% para países desarrollados (24).

La incidencia de cáncer hepático está en aumento en varias partes del mundo, incluyendo Estados Unidos y Europa central; posiblemente por el aumento en la obesidad e infección por VHC en drogadictos (25). La disminución en otras regiones se atribuye a la introducción de la vacuna para VHB en el esquema de vacunación, para el 2008 un total de 177 países (91%) incluyó la vacuna en el calendario nacional de inmunizaciones (26, 27).

### **Cáncer Cérvico-Uterino**

Ocupa el tercer lugar de frecuencia y es la cuarta causa de muerte en mujeres a nivel mundial. Da cuenta de 9% del total de nuevos casos (529.800) y 8% del total de muertes (275.000). La mayoría (85%) ocurre en países en vías de desarrollo. India contribuye con un 27% de la mortalidad por cáncer cervico-uterino (CU) (28). A nivel global las tasas más altas se concentran en África, Asia central y Sudamérica. La falta de masificación de técnicas de screening (citología cervical) que permita detectar lesiones precursoras o cánceres en etapa precoz y la prevalencia de infección por Virus de Papiloma Humano (VPH) son responsables de la elevada incidencia y mortalidad por cáncer CU en estos países (29). Existe expectativa en cuanto al rol de la vacuna que

protege contra las cepas de VPH más comunes (16 y 18), sin embargo el costo es el factor más crítico para la introducción de esta vacuna en países de bajos y medianos recursos (30).

### **Cáncer de Esófago**

Las tasas de incidencia varían ampliamente a nivel mundial, las más altas están en África y Asia. El territorio comprendido por el Norte de Irán, Asia Central y China conforma el llamado "cinturón de cáncer de esófago", 90% de los casos en este sector, corresponde a cáncer de células escamosas (31). Entre los factores de riesgo se incluye desnutrición, baja ingesta de frutas y verduras e ingesta de bebidas calientes. En las áreas consideradas de bajo riesgo (Estados Unidos y algunos países occidentales), el tabaco y el alcohol dan cuenta del 90% de los cánceres escamosos. En relación al adenocarcinoma de esófago, los factores de riesgo incluyen tabaco, obesidad, reflujo gastroesofágico crónico y esófago de Barret (32, 33).

Las tasas de incidencia para adenocarcinoma de esófago han ido en aumento, especialmente en países occidentales asociado al aumento de los factores de riesgo mencionados, en contraste, el carcinoma escamoso ha venido en declinación en aquellos países donde ha disminuido el tabaco y el consumo de alcohol con excepción de algunos países de Asia, especialmente Taiwán (34, 35).

### **Cáncer de Vejiga**

La mayoría de los cánceres ocurre en hombres. La incidencia puede variar hasta en 14 veces entre las diferentes regiones a nivel mundial. Las tasas más altas están en Europa, Estados Unidos y África del Norte. Los hombres Egipcios tienen la mortalidad más alta (16,3 por 100.000), duplicando las tasas más altas de Europa (8,3 en España, 8,0 en Polonia) y cuatro veces más alta que en Estados Unidos (3,7) (36).

El tabaquismo y la exposición ambiental, son los principales factores de riesgo en países occidentales donde el tipo histológico predominante es el de células de transición, mientras que la infección crónica por *Shistosoma Hematobiun* (SH) en países como África y el Medio Oriente da cuenta del 50% de los casos y el tipo histológico es células escamosas (37).

La mortalidad por cáncer de vejiga en Estados Unidos se ha establecido en hombres y disminuido en mujeres desde 1997 al 2006, en Europa la disminución se ha observado en la mayoría de los países desde 1990. En Egipto continúa siendo el más frecuente en hombres a pesar de la disminución de la infección por SH por el aumento en el tabaquismo.

### **Linfoma No Hodgkin (LNH)**

Un estimado de 355.900 nuevos casos y 191.400 muertes por LNH ocurrió en 2008. La mayor incidencia esta en países desarrollados como Norteamérica, Australia/Nueva Zelanda y Norte/Occidente/Este de Europa. En general la incidencia de LNH es baja en África con excepción de

aquellas áreas con alta incidencia de infección por Virus de Epstein Barr (VEB) o por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) (38).

La incidencia de LNH aumentó en muchos países desarrollados durante 1990, relacionado con mejoras en el diagnóstico y clasificación, y además por la epidemia de SIDA, pero se ha estabilizado en los últimos años, explicado en parte por la disminución de infección por VIH y la terapia retroviral. En relación al LNH no asociado a VIH la tendencia es también a la disminución (39).

### **Cáncer de la Cavidad Oral**

Para el año 2008, hubo 263.900 nuevos casos y 128.000 muertes en el mundo. El tabaco y subproductos, el consumo de alcohol e infecciones por VPH son los principales factores de riesgo. El alcohol y el tabaco son sinérgicos (40, 41). A nivel mundial el tabaco da cuenta del 40% de las muertes por cáncer de la cavidad oral y el consumo de alcohol contribuye en un 16%. Para los países desarrollados los porcentajes son 70% y 30% respectivamente. Productos del tabaco para masticar, nuez de Betel son los principales factores de riesgo para cáncer oral en Taiwán, India y otros países vecinos (42).

La mortalidad por cáncer oral en los hombres ha comenzado a disminuir en varios países de Europa y Asia, en las mujeres ha experimentado un leve aumento, probablemente relacionado con el aumento del tabaquismo en este grupo.

### **Cáncer Nasofaríngeo**

Representa sólo el 0,7% de la carga global de cáncer. Más frecuente en hombres que mujeres (3:1). Variación geográfica importante, 92% de los casos ocurre en países desarrollados. Mayor incidencia está en el Sureste Asiático (China, Hong Kong, Filipinas, Polinesia) donde ocupa el 6° lugar en frecuencia. Su etiología tiene relación con el VEB, ingesta de alimentos con altos niveles de nitrosaminas (comidas saladas, ahumadas, picantes), además del tabaquismo (43-45). En algunas regiones como China se han reportados tasas de incidencia estables en las últimas 2 décadas con tendencia a la disminución asociado a una menor prevalencia de tabaquismo (46, 47).

## **CÁNCER EN CHILE**

### **Cambios epidemiológicos generales**

La mortalidad por grandes causas ha experimentado una variación importante debido a diferentes aspectos: al aumento en el nivel de las condiciones de vida, el envejecimiento poblacional, cambios en los estilos de vida y los avances en la provisión de servicios de salud.

En 1960 las enfermedades cardiovasculares y las defunciones por cáncer en conjunto no superaban el 18% del total de defunciones mientras que las enfermedades del sistema respiratorio eran responsables de casi 21%. En 2009 en cambio, esta realidad es muy diferente, las muertes por enfermedades respiratorias dan cuenta de menos del 10% del total de defunciones, mientras que las del sistema

circulatorio y cáncer llegan en conjunto al 52%.

En relación a la carga de enfermedad, de acuerdo al último estudio realizado en Chile con cifras del año 2004, las enfermedades no transmisibles (Grupo II) son responsables de cerca de 84% del total de AVISA perdidos, mientras que las enfermedades del Grupo I dan cuenta de cerca de 4% (7).

De esta forma, en el año 2009 la primera causa de muerte por grandes grupos de causas está constituida por las enfermedades del sistema circulatorio, con una tasa observada de 146,7 por 100.000 habitantes, seguida por los tumores malignos, con una tasa observada de 133,7 por 100.000 habitantes (48).

Sin embargo, esta realidad no es homogénea a lo largo del territorio nacional, en las regiones de Arica y Parinacota, Iquique, Antofagasta y Aisén el cáncer pasa a ser la primera causa de muerte. Además, nueve de las regiones sobrepasan la tasa de mortalidad por cáncer del país: Arica y Parinacota, Tarapacá, Antofagasta, Coquimbo, Valparaíso, Maule, Biobío, Araucanía, Los Ríos y Magallanes.

### **Carga de enfermedad por cáncer: AVISA y AVPP**

Según el estudio de carga mencionado anteriormente, las neoplasias malignas se encontraron en el séptimo lugar en importancia de AVISA, lo que se tradujo en 221.529 años de vida perdidos, correspondientes a casi un 6% del total de AVISA de la población chilena del año 2004 (7).

En relación a la distribución por sexo, en las mujeres 17% de los AVISA por cáncer correspondieron a cáncer de mama, 13% a vesícula y vía biliar, 12% a cáncer cervicouterino, 10% a estómago y 7% a colon y recto (Figura 6).

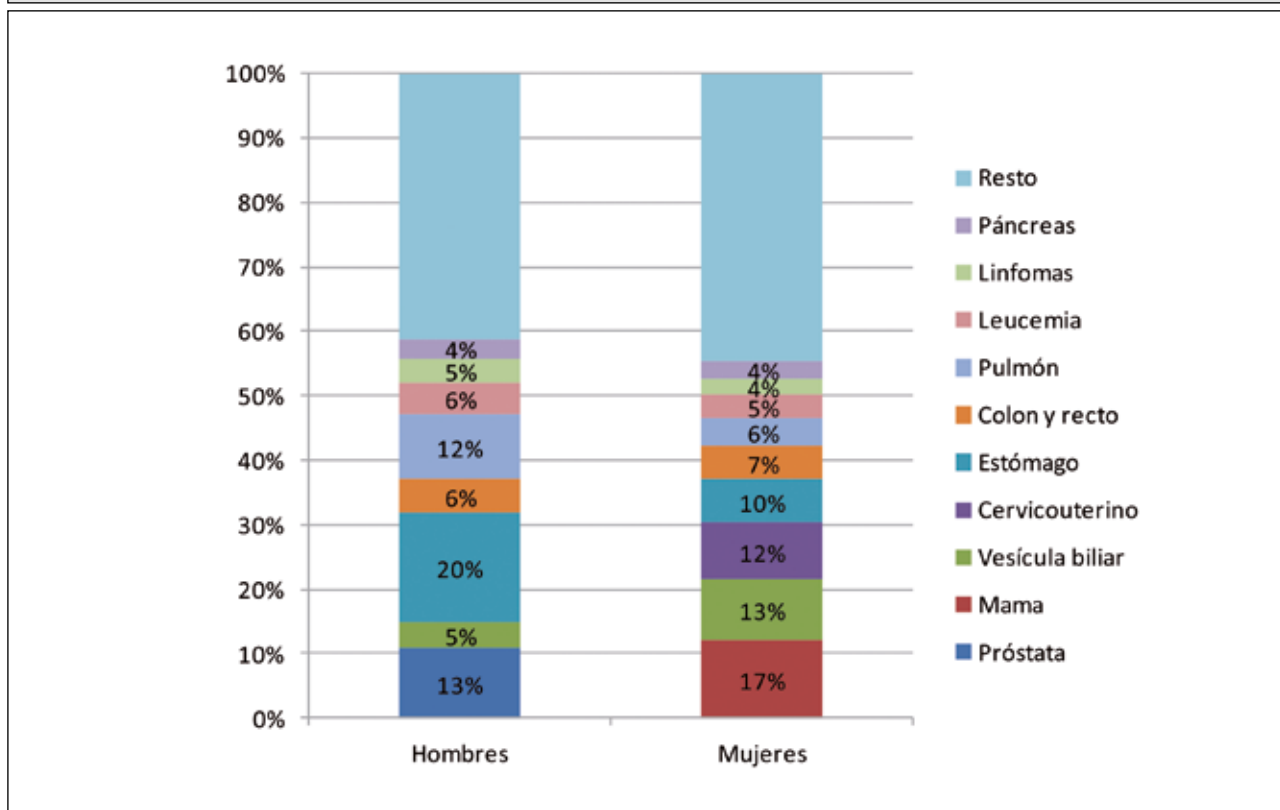
En el caso de los hombres la principal causa de pérdida de AVISA por cáncer fue el cáncer gástrico, responsable de 20%, seguido del cáncer de próstata y cáncer de pulmón que dan cuenta de 13% y 12% respectivamente.

Para completar este análisis se estimaron para el año 2010 los Años de Vida Potencialmente Perdidos (AVPP) por cáncer. Los AVPP consideran solamente el primer componente de los AVISA sin tomar en cuenta la pérdida de años por discapacidad.

En la Tabla 3 se muestra el número promedio de años de vida perdidos por cada defunción para cada tipo de cáncer.

Como se puede observar, globalmente el cáncer cervicouterino y el cáncer de mama son los que presentan un mayor número de años de vida perdidos por cada defunción, contabilizando 11,2 y 10,2 años respectivamente.

Debido a que los años AVPP toman en cuenta la edad en que ocurre

**FIGURA 6. DISTRIBUCIÓN DE AVISA POR CÁNCER EN CHILE SEGÚN SEXO, 2004**

Fuente: Elaborado en base a Informe final: Estudio de carga enfermedad y carga atribuible. 2008. MINSAL

**TABLA 3. AÑOS DE VIDA POTENCIALMENTE PERDIDOS POR DEFUNCIÓN PARA LOS PRINCIPALES TIPOS DE CÁNCER, 2010**

Cáncer	Hombres	Mujeres
Todos	7,7	8,1
Pulmón	7,5	6,9
Colon y recto	7,1	6,8
Vesícula	8,2	8,5
Estómago	7,5	6,8
Cervicouterino	NA	11,2
Mama	No estimado	10,2
Próstata	3,8	NA

Fuente: Elaboración propia. Datos no publicados.

cada defunción, podemos ver que el cáncer de próstata que ocupa el segundo lugar en relación a la tasa de mortalidad en hombres, sólo es responsable de un 3,8 años por cada defunción a diferencia del cáncer de estómago, cuya tasa de mortalidad es similar, pero se pierden en cambio 7,5 años por cada muerte por esta causa.

#### Mortalidad por cáncer

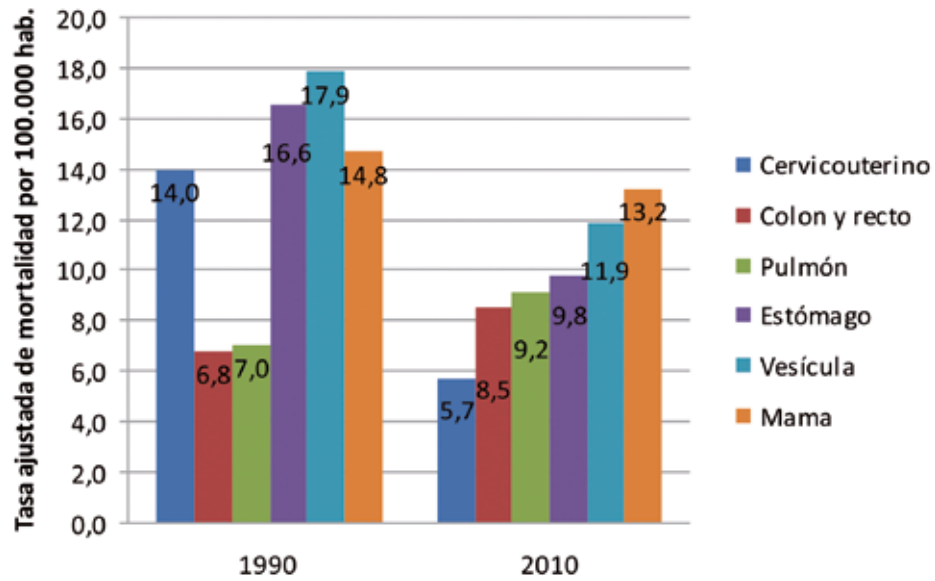
##### Principales causas de muerte por cáncer

La tasa de mortalidad según el tipo de cáncer también ha experimentado importantes cambios en las últimas décadas.

En el caso de las mujeres la primera causa de muerte por cáncer en 1990 la ocupaba el cáncer de vesícula, seguido del cáncer de estómago, cáncer de mama, cáncer cervicouterino, cáncer de pulmón y cáncer colorrectal (Figura 7).

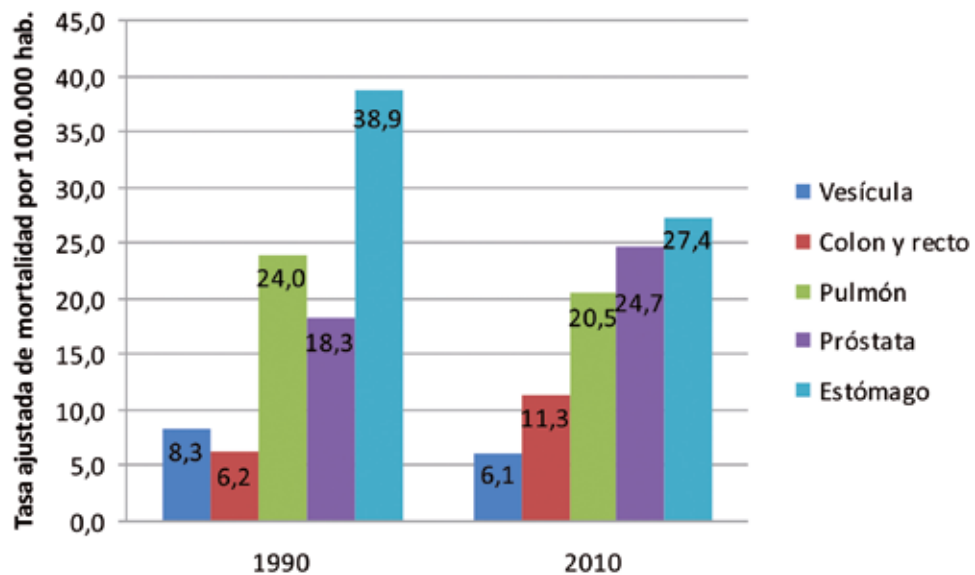
En 2010 la realidad es muy diferente: el cáncer de mama ocupa el primer lugar y el cáncer de vesícula biliar el segundo, manteniéndose el cáncer de estómago como tercera causa, mientras que el cáncer cervicouterino pasa a ocupar el sexto lugar.

**FIGURA 7. TASA DE MORTALIDAD AJUSTADA PARA LOS PRINCIPALES TIPOS DE CÁNCER EN MUJERES, 1990 Y 2010**



Fuente: Elaboración propia en base a DEIS. Datos no publicados.

**FIGURA 8. TASA DE MORTALIDAD AJUSTADA PARA LOS PRINCIPALES TIPOS DE CÁNCER EN HOMBRES, 1990 Y 2010**



Fuente: Elaboración propia en base a DEIS. Datos no publicados.

En el caso de los hombres, en 1990 la primera causa de muerte por cáncer era el cáncer de estómago, superando ampliamente al cáncer de pulmón que se encontraba en segundo lugar. En tercer lugar estaba el cáncer de próstata, seguido de cáncer de vesícula y cáncer colorrectal (Figura 8).

En 2010 esta diferencia se estrecha y el cáncer de estómago y el cáncer de próstata presentan una tasa de mortalidad similar. En tercer lugar se ubica el cáncer pulmonar, mientras que el cáncer colorectal pasa a ocupar el cuarto lugar y el cáncer de vesícula el quinto.

### **Tendencias en la mortalidad por tipos de cáncer en Chile**

La situación descrita es el resultado de cambios en la tendencia de las tasas de mortalidad que han experimentado los distintos tipos de cáncer en el último tiempo (Figura 9).

Con el objetivo de ampliar este ámbito y debido a que no existen publicadas hasta ahora estadísticas que estudien de forma comparada la evolución temporal reciente del cáncer en Chile, se realizó un análisis de la tendencia que ha experimentado la mortalidad para los principales tipos de cáncer en las últimas dos décadas.

Se obtuvieron las defunciones para cada tipo de cáncer desde los registros proporcionados por el DEIS entre 1990 y 2010. Se tomó como población base para cada año la población estimada por el Instituto Nacional de Estadísticas (INE) y se realizó un ajuste mediante método directo utilizando como población de referencia la de la OMS.

Para evaluar la tendencia de la tasa de mortalidad se realizó una regresión con puntos de corte utilizando el software *Joint Point Regression* 4.0.1.

Cuatro son los tipos de cáncer que presentan en promedio una disminución sostenida en los últimos diez años: cáncer cervicouterino, cáncer de estómago, cáncer de vesícula biliar y cáncer de mama.

El cáncer cervicouterino es el que presenta la disminución más pronunciada, con un Promedio de Cambio Porcentual Anual (PCPA) de 4% en los últimos veinte años, tendencia que se observa ya desde comienzos de la década de 1980 (49).

El cáncer de estómago presenta una disminución sostenida en el período analizado, observándose dos períodos en relación a la intensidad de esta tendencia. Desde 1990 a 1999 existe un Cambio Porcentual Anual (CPA) de 1,1 que se acentúa posteriormente en el período comprendido entre 2000 y 2010 en el cual la tasa ajustada disminuye 2,6% anualmente.

En el caso de cáncer de vesícula y cáncer de vía biliar se observa una tendencia sin cambios significativos en el período comprendido entre 1990 y 2000, estabilidad que se ha documentado desde 1985 (50). A partir del año 2000 existe una disminución significativa en

la tasa ajustada de mortalidad, con un promedio anual de 3,6%.

El cáncer de mama en Chile experimentó un aumento en la tasa ajustada de mortalidad desde 1960 hasta mediados de la década de 1980 de acuerdo a lo documentado por otros autores (51). En el período de 1990 a 2010 esta tendencia se revierte y presenta una disminución sostenida en todo el período, pero de magnitud menor a las descritas para el resto de los tipos de cáncer, con un CPA de 0,6 en todo el período.

Dos tipos de cáncer no presentan cambios significativos en los últimos diez años: cáncer de pulmón y cáncer de próstata.

En el caso del cáncer de pulmón, este presenta una tendencia estable sin cambios significativos en todo el período 1990-2010.

El cáncer de próstata en cambio presenta un incremento sostenido en el período comprendido entre 1990 y 1997, con un aumento de 5,6% anual. Este aumento sostenido coincide con el descrito por otros autores para el período de 1955-1996 (52). A partir de 1997 se observa una tendencia estable, con una disminución de 0,4% anual en los últimos diez años que no alcanza significancia estadística.

El cáncer de colon y recto es el único que presenta un aumento sostenido a lo largo de todo el período, con dos tendencias: un aumento más pronunciado entre 1990 y 1994 con un CPA de 3,5 y uno de menor magnitud entre 1994 y 2010, con un CPA 1,3. Esta tendencia creciente coincide con lo que ha sido documentada para el período de 1983-2008 para el cáncer de colon y recto en hombres y para el cáncer de colon en mujeres (53).

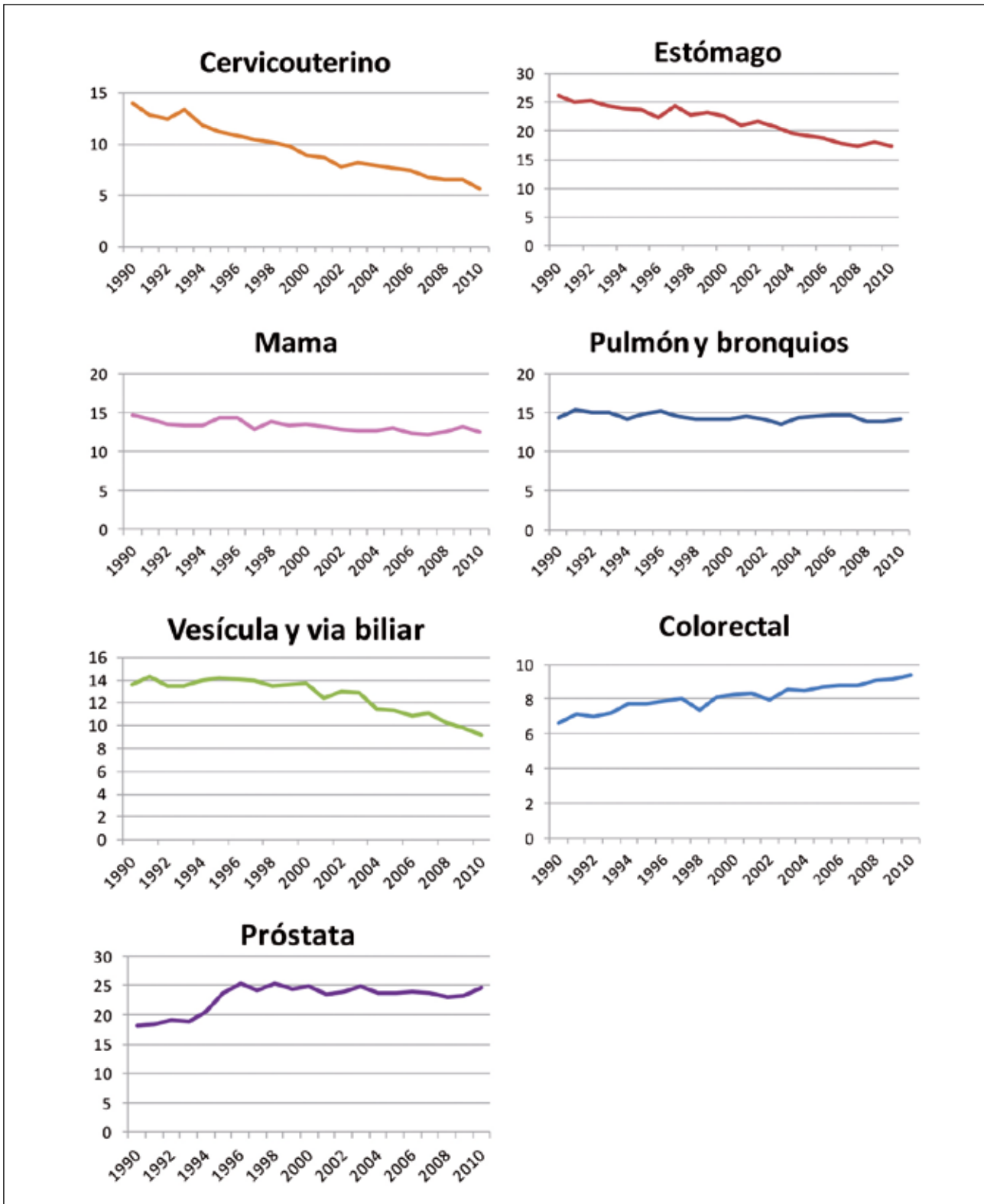
### **Incidencia: Registros Poblacionales en Chile**

Los Registros Poblacionales de Cáncer son considerados por la Organización Mundial de la Salud y su Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC) como el sistema de información epidemiológica que permite conocer la incidencia y distribución de los cánceres en una población determinada y que debe ser la base para la vigilancia de morbilidad de este problema de salud.

El Registro Poblacional de Cáncer (RPC) es un sistema que recoge información de todos los casos nuevos de cáncer que se producen en una población determinada, correspondiente a un área geográfica definida (con delimitación administrativa y demográfica), que permite: conocer la magnitud de la enfermedad y el perfil de los afectados, así como estimar el riesgo que tiene la población en vigilancia de presentar este problema de salud, a través de la incidencia de cáncer.

Los registros poblacionales de cáncer comenzaron en el país en el año 1998, los primeros en iniciar esta tarea fueron profesionales de los Servicios de Salud de Antofagasta y de Los Ríos (ex Provincia de Valdivia).

**FIGURA 9. TENDENCIA EN LA TASA DE MORTALIDAD AJUSTADA PARA LOS PRINCIPALES TIPOS DE CÁNCER EN CHILE, AMBOS SEXOS, 1990-2010**



Fuente: Elaboración propia en base a DEIS. Datos no publicados

En la actualidad existen los siguientes registros poblacionales de cáncer autorizados en el país (Tabla 4):

**TABLA 4. REGISTROS POBLACIONALES DE CÁNCER EN CHILE**

Registros Integrados a la IACR	Año inicio	Registros aún no Integrados a la IACR	Año inicio
Antofagasta	1998	Provincia de Concepción	2006
Los Ríos	1998	Arica	2011
Provincia de Biobío	2003	Registro Nacional de Cáncer Infantil	2006

Fuente: Primer informe de registros poblacionales de cáncer de Chile, Quinquenio 2003-2007, MINSAL.

En base a los RPC integrados a la IACR, se publicó en el 2012 el Primer Informe de Registros Poblacionales de Cáncer de Chile (quinquenio 2003-2007), el cual da cuenta de la incidencia y mortalidad por cáncer en las regiones de Antofagasta, los Ríos y Biobío (54).

Este estudio permitió estimar la incidencia por cáncer en Chile a través de los datos de incidencia obtenidos de los RPC de Los Ríos, Antofagasta y de la Provincia de Biobío para el período 2003-2007; los datos de mortalidad

de cada región del país para el mismo período; así como los datos de población de cada región y provincia del país proyectados por el Instituto Nacional de Estadísticas de Chile (INE). La metodología aplicada consiste en estimar la razón de incidencia/mortalidad en base a los RPC y luego aplicar esta a la mortalidad por cáncer en cada región del país.

La Tasa Bruta de Incidencia (TBI) por cáncer estimada para hombres en el período mencionado es de 131 casos por 100.000 habitantes. Al ajustar por la edad de la población, la Tasa Ajustada de Incidencia (TAI) es de 154,9 casos por 100.000.

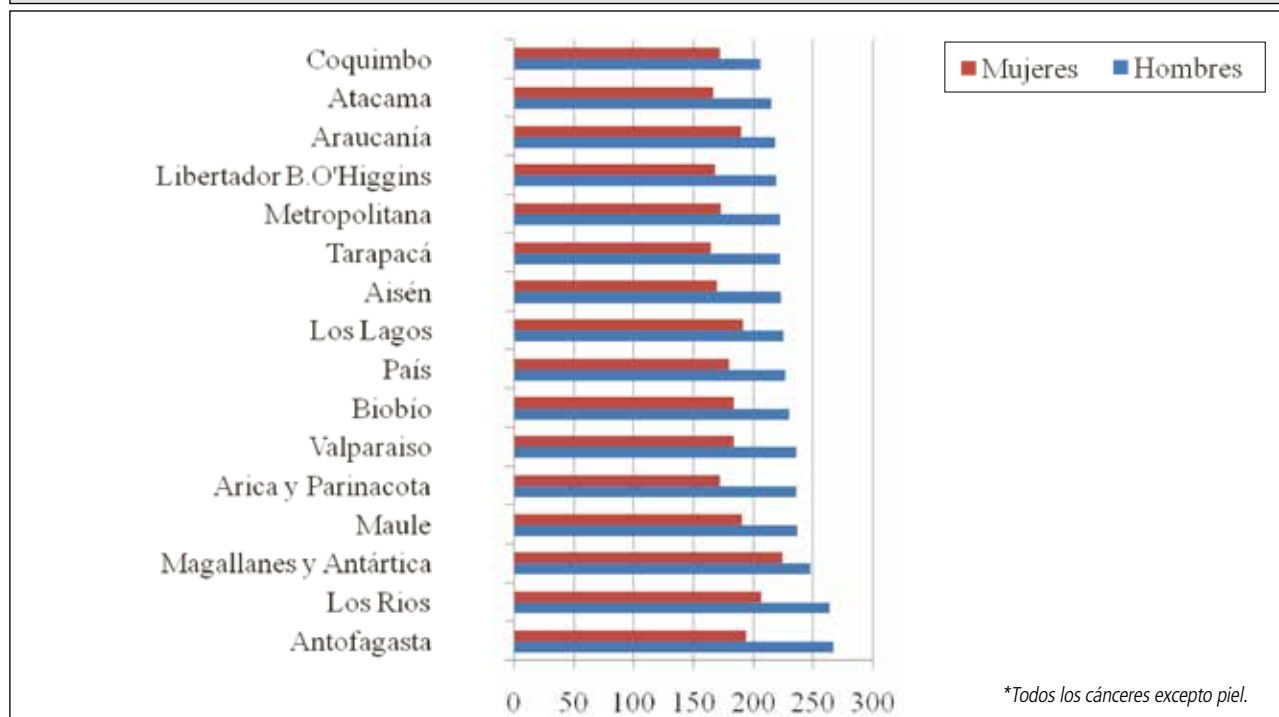
Los cánceres que presentan mayor TAI en hombres son: estómago (30 por 100.000), próstata (24,6 por 100.000), pulmón, tráquea y bronquios (21,3 por 100.000) y vesícula y vía biliar (7,4 por 100.000).

Las mujeres presentan una TBI por cáncer para el período de 120,9 por 100.000 habitantes y una TAI de 109,5 por 100.000.

Los cánceres con mayor TAI para mujeres son: vesícula y vía biliar (15 por 100.000), mama (12,6 por 100.000), estómago (11 por 100.000) y pulmón, tráquea y bronquios (9,1 por 100.000).

Al analizar las estimaciones de cáncer (exceptuando los de piel no melanoma) para las regiones de país, en los hombres se observa que en siete regiones se sobrepasa la tasa nacional, las dos primeras corresponden a las regiones de Antofagasta y de Los Ríos. En las mujeres son ocho las regiones con mayores incidencias a la del país, la Primera es la Región de Magallanes, seguida por la de Los Ríos (Figura 10).

**FIGURA 10. ESTIMACIONES DE LA INCIDENCIA DE CÁNCER\* EN HOMBRES Y MUJERES, SEGÚN REGIONES. CHILE 2003-2007.(TAI POR 100.000).**



Fuente: Tomado de MINSAL. Primer informe de registros poblacionales de cáncer de Chile, Quinquenio 2003-2007.

**Registro Poblacional de Cáncer Región de Antofagasta**

La Región de Antofagasta es una zona desértica con altos índices de radiación ultravioleta, eminentemente minera. Sus suelos contienen entre otros, importantes depósitos de arsénico, elemento al que se vio expuesta su población desde fines de la década del 50 hasta fines de los 70 en el agua de bebida.

En cuanto al estilo de vida, la Encuesta Nacional de Calidad de Vida y Salud de 2006 revela que la Región de Antofagasta presenta el más alto consumo tabáquico del país, con un 45,6% de la población, siendo la media país de 39,5%.

Considerando todos los cánceres, la magnitud de este problema de salud para la Región de Antofagasta en el quinquenio 2003-2007 fue de 220,1 nuevos casos de cáncer por cada 100.000 hombres (Tasa bruta de Incidencia, TBI). En las mujeres, las cifras llegan a 214,8 casos de cáncer por cada 100.000 mujeres (TBI). Las Tasas Ajustadas de Incidencia (TAI) son 322,3 y 240,9 por 100.000 hombres y mujeres respectivamente. Al excluir cánceres de piel no melanoma la TBI de incidencia disminuye quedando en 180,8 por 100 mil hombres y en 173,1 por 100 mil mujeres.

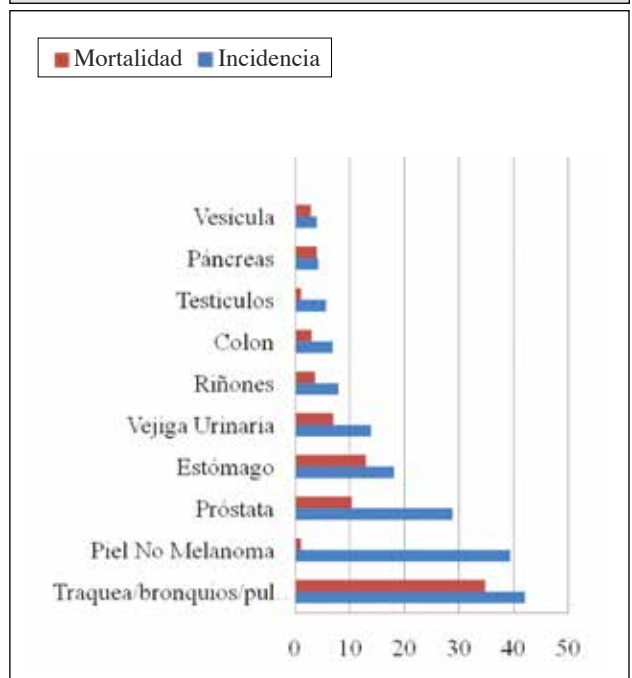
Al analizar la incidencia de cáncer en el quinquenio 2003- 2007 según

localización primaria de cáncer se observa que existen diferencias importantes por sexo y grupos de edad.

En los hombres, las tres principales localizaciones concentran el 50% de los casos y corresponden, en primer lugar, al cáncer de tráquea, bronquio y pulmón, con una tasa de 42 por 100.000 hombres. Le siguen el cáncer de piel no melanoma con una tasa de 39,3 casos por 100.000 hombres y el cáncer de próstata con un tasa de 28,8 por 100.000 hombres. Es importante destacar que en el quinto lugar aparece el cáncer de vejiga urinaria con una tasa de 13,8 casos por 100.000 hombres, localización que es muy poco frecuente en los demás RPC del país (Figura 11).

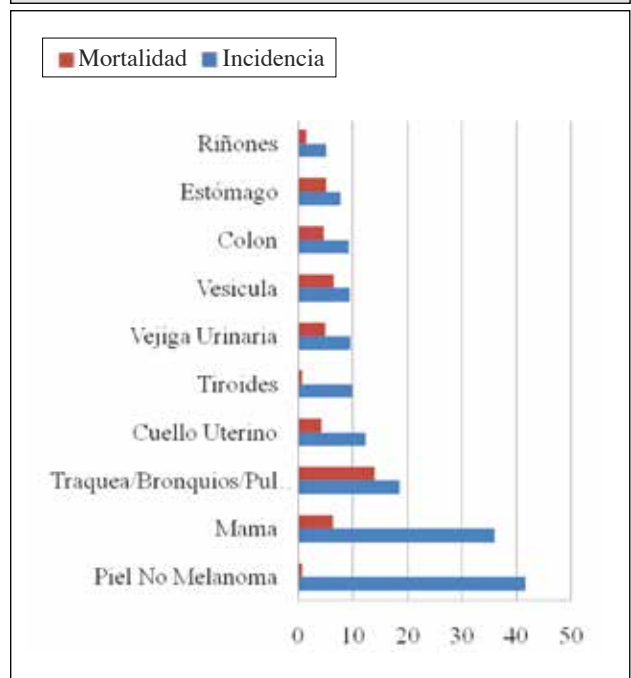
En las mujeres, el 50% de los casos se concentra en cuatro localizaciones. Las dos primeras sobresalen con mucha diferencia respecto a la tercera, la primera la ocupa el cáncer de piel no melanoma con una tasa de 41,6 por 100.000 mujeres, seguido del cáncer de mama con una tasa de 35,9 por 100.000 mujeres. El tercer y cuarto lugar lo ocupan el cáncer de tráquea, bronquio y pulmón con una tasa de 18,6 por 100.000 mujeres y el cáncer de cuello uterino con una tasa de 12,3 por 100.000 mujeres. Al igual que en los hombres, el cáncer de vejiga urinaria aparece dentro de las principales localizaciones primarias ocupando el sexto lugar con una tasa de 9,6 por 100.000 mujeres (Figura 12).

**FIGURA 11. INCIDENCIA Y MORTALIDAD POR CÁNCER EN HOMBRES SEGÚN PRINCIPALES LOCALIZACIONES. CHILE, RPC REGIÓN DE ANTOFAGASTA 2003-2007.**



Fuente: Tomado de MINSAL. Primer informe de registros poblacionales de cáncer de Chile, Quinquenio 2003-2007.

**FIGURA 12. INCIDENCIA Y MORTALIDAD POR CÁNCER EN MUJERES SEGÚN PRINCIPALES LOCALIZACIONES. CHILE, RPC REGIÓN DE ANTOFAGASTA 2003-2007.**



Fuente: Tomado de MINSAL. Primer informe de registros poblacionales de cáncer de Chile, Quinquenio 2003-2007.



**Registro Poblacional de Cáncer Región de Los Ríos**

Los factores de riesgo ambientales se encuentran asociados a las actividades económicas desarrolladas en la región, que se concentran principalmente en la agricultura, ganadería y silvicultura. En ellas se presentarían exposiciones a sustancias químicas como plaguicidas, así como el trabajo al aire libre y la exposición a R.U.V.

En el quinquenio 2003-2007 se registró una TBI de cáncer de 272,6 por 100.000 hombres y de 253,9 por 100.000 mujeres. La TAI fue de 284,5 y 229,6 por 100.000 hombres y mujeres respectivamente. Al excluir los cánceres de piel no melanoma la TBI disminuye, quedando en 253,7 por 100.000 hombres y 229,6 por 100.000 mujeres, con una tasa total de 241,6 por 100.000 habitantes.

En los hombres, las principales localizaciones correspondieron a próstata, con una tasa de 73,7 por 100.000 hombres, le sigue el cáncer de estómago, con una tasa de 39,3 casos por 100.000 hombres. El tercer lugar lo ocupa el cáncer de piel no melanoma, con una tasa de 18,9 por 100.000 hombres. Estos tres cánceres concentran el 52% de los casos en hombres (Figura 13).

En mujeres, la principal localización en incidencia fue el cáncer de mama, con una tasa de 40,7 por 100.000 mujeres, seguido de cáncer de vesícula

y vías biliares, con una tasa de 32 por 100.000 mujeres. En tercer lugar se ubica el cáncer de piel no melanoma, con una tasa de 24,3 por 100.000 mujeres, y en cuarto lugar el cáncer de cuello uterino, con una tasa de 20 por 100.000 mujeres. Estos cuatro tipos de cáncer concentran el 51% de los casos (Figura 14).

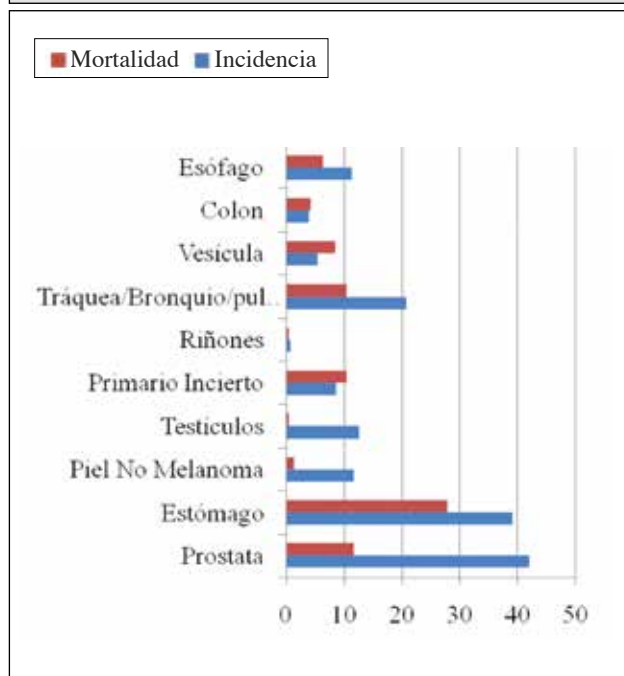
**Registro Poblacional de Cáncer de La Provincia de Biobío**

Los factores de riesgo ambientales se encuentran asociados a las actividades económicas que son desarrolladas en la región, siendo las principales las industrias relacionadas con el rubro forestal y la agricultura. En las industrias destacan las fábricas de cerámica, aserraderos y plantas de celulosa. La población se encontraría expuesta a factores de riesgo asociados a las actividades descritas, como sustancias químicas utilizadas como plaguicidas en las labores agrícolas y forestales, y la exposición a R.U.V. en los trabajos al aire libre, entre otros.

La TBI para hombres es de 226,7 casos nuevos por 100.000 habitantes y para mujeres de 203,3 por 100.000 habitantes. La TAI es de 247,3 y 196,5 respectivamente.

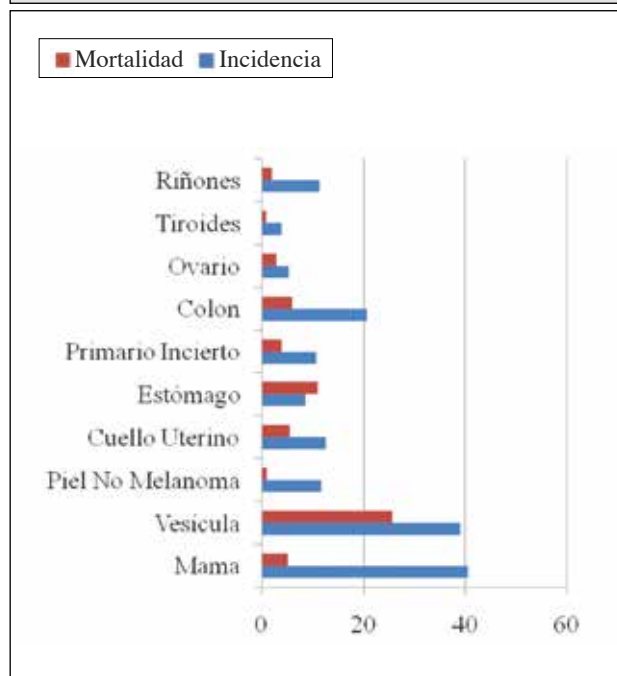
En los hombres, las mayores tasas las presentan el cáncer de próstata con

**FIGURA 13. INCIDENCIA Y MORTALIDAD POR CÁNCER EN HOMBRES SEGÚN PRINCIPALES LOCALIZACIONES. CHILE, RPC REGIÓN DE LOS RÍOS 2003-2007.**



Fuente: Tomado de MINSAL. Primer informe de registros poblacionales de cáncer de Chile, Quinquenio 2003-2007.

**FIGURA 14. INCIDENCIA Y MORTALIDAD POR CÁNCER EN MUJERES SEGÚN PRINCIPALES LOCALIZACIONES. CHILE, RPC REGIÓN DE LOS RÍOS 2003-2007.**



Fuente: Tomado de MINSAL. Primer informe de registros poblacionales de cáncer de Chile, Quinquenio 2003-2007.

una tasa de 58 por 100.000 hombres, seguida por el cáncer de estómago con una tasa de 44,2 por 100.000 hombres. Le siguen otros dos cánceres digestivos, el de vesícula y vías biliares y el de esófago con tasas de 12,4 y 10,9 por 100.000 hombres (Figura 15).

En las mujeres, la principal localización es el cáncer de mama, con una tasa de 35,3 por 100.000 mujeres, seguido por el cáncer de vesícula y vías biliares, con una tasa de 28 por 100.000 mujeres. En tercer y cuarto lugar aparecen el cáncer de estómago y cuello uterino con tasas de 20,1 y en 19,8 por 100.000 mujeres, respectivamente (Figura 16).

**DISCUSIÓN**

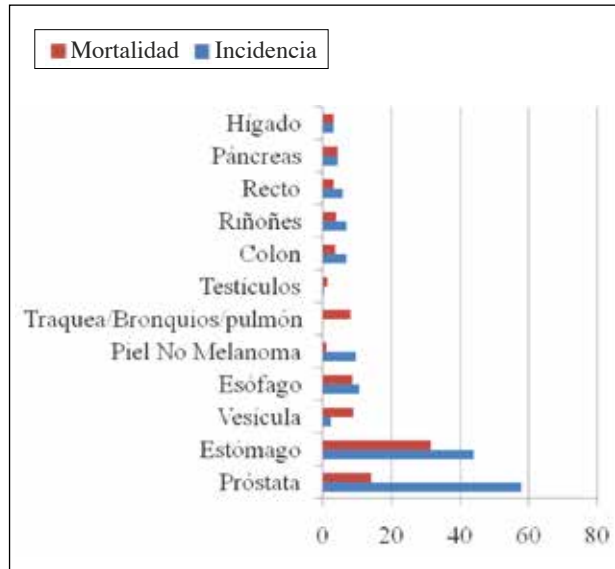
La carga global por cáncer ha aumentado producto del crecimiento y envejecimiento de la población mundial acompañado de la adopción de factores de riesgo para cáncer. Las cifras actuales y las proyecciones en las próximas tres décadas concuerdan con el aumento del número de personas que enfrentaran esta realidad. El cáncer ocupa los primeros lugares como causa de muerte en las diferentes regiones del mundo independientemente del nivel de desarrollo económico, siendo proporcionalmente mayor el aumento en los países menos desarrollados.

El cáncer de mama es el más frecuente y la principal causa de muerte en mujeres, en el caso de los hombres el cáncer de pulmón lidera los casos nuevos y las muertes por cáncer. Aún cuando las tasas de incidencia global de cáncer en países menos desarrollados son la mitad de las encontradas en países más desarrollados para ambos sexos, las tasas de mortalidad son similares. La sobrevida en cáncer es peor en países menos desarrollados, producto de la combinación de diagnósticos en etapas de enfermedad más avanzada, acceso limitado a tratamientos efectivos, en los tiempos adecuados.

Un gran porcentaje de la carga por cáncer puede ser prevenida aplicando los conocimientos actuales para el control de cáncer, estableciendo programas de cese de tabaco, vacunación, detección precoz y tratamientos oportunos. Además de la implementación de políticas de salud pública que promuevan la actividad física y la alimentación saludable.

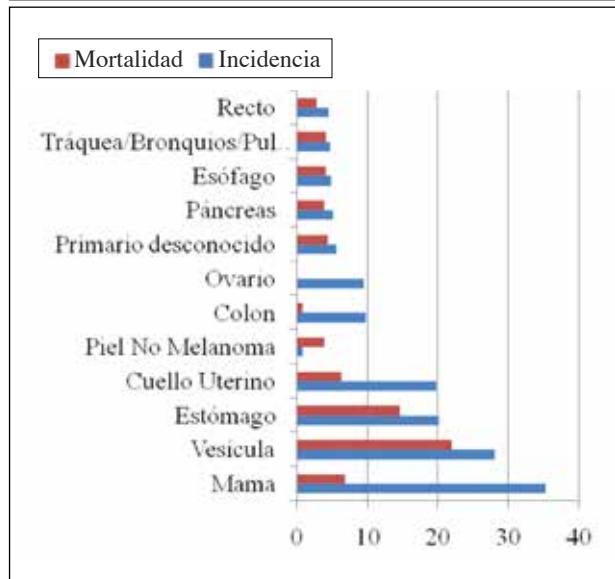
En Chile, disponemos de un nivel de información menor en cuanto a su situación epidemiológica, el perfil de las localizaciones de los cánceres se apoya en el análisis de los resultados de los RPC, donde existen importantes diferencias entre las regiones. Esto, se debe principalmente a las diferencias de exposición a factores de riesgo de cáncer. Diferencias que, se evidencian aún más, al analizar las incidencias estimadas para cada localización de cáncer en las regiones del país, donde destaca, en el norte de Chile, la mayor incidencia de cánceres asociados a factores de riesgo ambientales como la exposición a arsénico y a R.U.V. y, por el contrario, en el sur, son los cánceres de los órganos digestivos los de mayor riesgo, los cuales se asocian más a hábitos y a prácticas alimentarias.

**FIGURA 15. INCIDENCIA Y MORTALIDAD POR CÁNCER EN HOMBRES SEGÚN PRINCIPALES LOCALIZACIONES. CHILE RPC PROVINCIA DE BIOBÍO 2003-2007.**



Fuente: Tomado de MINSAL. Primer informe de registros poblacionales de cáncer de Chile, Quinquenio 2003-2007.

**FIGURA 16. INCIDENCIA Y MORTALIDAD POR CÁNCER EN MUJERES SEGÚN PRINCIPALES LOCALIZACIONES. CHILE RPC PROVINCIA DE BIOBÍO 2003-2007.**



Fuente: Tomado de MINSAL. Primer informe de registros poblacionales de cáncer de Chile, Quinquenio 2003-2007.

De acuerdo a estos datos podemos orientar y apoyar, tanto la implementación de políticas sanitarias para prevenir la ocurrencia de estos eventos, como aquellas relacionadas con la detección precoz y tratamiento oportuno.

Es imprescindible continuar con el proceso de consolidación y fortalecimiento del los RPC de Chile, con la finalidad de que éstos se convierten en una herramienta fundamental para el conocimiento de esta enfermedad por parte de las autoridades sanitarias, los profesionales sanitarios y la población en general.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Causes of death. In: WHO. The global burden of disease. Geneva: WHO Press; 2004.p. 8-26.
2. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. 2006. PLoS Med 3(11): e442. doi:10.1371/journal.pmed.0030442
3. World Bank. Overview. In: World Bank. World Development Report: Investing in Health. New York: Oxford University Press; 1993.p. 1-16.
4. Christopher J, Theo Vos, Rafael L, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. The Lancet 2012;Vol 380: 2197-2223.
5. United Nations. Human Development Index. Available at: <http://hdr.undp.org/en/statistics/hdi/> Last accessed: 15, March, 2013
6. Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Parkin DM et al: Global burden of cancer in 2008: a systematic analysis of disability-adjusted life-years in 12 world regions. The Lancet 2012; Vol 380: 1840–50.
7. Ministerio de Salud. Informe final: Estudio de carga enfermedad y carga atribuible. 2008
8. Marshall, S. Bulletin of the World Health Organization. 2004; 82 (7)
9. American Cancer Society. Global Cancer Facts and Figures 2008; 2nd edition:1-60.
10. Bray F, et al: Predicting the future burden of cancer. Nat.Rev.cancer 2006; Vol 6: 63-74.
11. Bosetti C, Malvezzi M, Chatenoud L et al. Trends in cancer mortality in the Americas, 1970-2000. Ann Oncol 2005; 16: 489-511.
12. Edwards BK, Ward E, Kohler BA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. Cancer. 2010;116:544-573.
13. Ezzati M, Henley SJ, Lopez AD, Thun MJ. Role of smoking in global and regional cancer epidemiology: current patterns and data needs. Int J Cancer. 2005;116:963-971.
14. Jemal A, Thun MJ, Ries LA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2005, featuring trends in lung cancer, tobacco use, and tobacco control. J Natl Cancer Inst. 2008;100:1672-1694.
15. Shafey O, Eriksen M, Ross H et al. The Tobacco Atlas. 3rd ed. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2009.
16. Harris JE. Cigarette smoking among successive birth cohorts of men and women in the United States during 1900-80. J Natl Cancer Inst. 1983;71:473-479.
17. Bray F, Lortet-Tieulent J, Ferlay J et al. Prostate cancer incidence and mortality trends in 37 European countries: an overview. Eur J Cancer. 2010;46: 3040-3052.
18. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. N Engl J Med. 2009;360:1310-1319.
19. Bertuccio P, Chatenoud L, Levi F, et al. Recent patterns in gastric cancer: a global overview. Int J Cancer. 2009;125:666-673.
20. Kawakami E, Machado RS, Ogata SK et al. Decrease in prevalence of Helicobacter pylori infection during a 10-year period in Brazilian children. Arq Gastroen- terol. 2008;45:147-151.
21. Lee JK, Inoue M, Otani T et al; JPHC Study Group. Gastric cancer screening and subsequent risk of gastric cancer: a large scale population based cohort study, with a 13-year follow-up in Japan. Int J Cancer. 2006;118: 2315-2321.
22. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, et al. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. J Hepatol. 2006;45:529-538.
23. Shin HR, Oh JK, Masuyer E, et al. Epidemiology of cholangiocarcinoma: an up- date focusing on risk factors. Cancer Sci. 2010;101:579-585.
24. El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in USA. Hepatol Res. 2007; 37(suppl 2):S88-S94.
25. Altekruse SF, McGlynn KA, Reichman ME. Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005. J Clin Oncol. 2009;27:1485-1491.
26. World Health Organization. Vaccine-Preventable Diseases: Monitoring System 2009 Global Summary. WHO/UNICEF Coverage Estimates for 1980-2008, as of August 2009. Available at: [http://www.who.int/immunization\\_monitoring/routine/immunization\\_coverage/en/index4.html](http://www.who.int/immunization_monitoring/routine/immunization_coverage/en/index4.html). Accessed January 5, 2010.
27. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Implementation of newborn hepatitis B vaccination—worldwide, 2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2008;57:1249-1252.
28. Ferlay J, Shin HR, Bray F et al. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; Year. Available at: <http://globocan.iarc.fr>. 2010. Last accessed 8/17/2010.
29. Parkin DM, Almonte M, Bruni L et al, Clifford G, Curado MP, Pineros M. Burden and trends of type-specific human papillomavirus infections and related diseases in the latin america and Caribbean region. Vaccine. 2008;26(suppl 11):L1-L15.
30. Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised doubleblind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial.
31. Gholipour C, Shalchi RA, Abbasi M. A histopathological study of

- esophageal cancer on the western side of the Caspian littoral from 1994 to 2003. *Dis Esophagus*. 2008;21:322-327.
32. Tran GD, Sun XD, Abnet CC, et al. Prospective study of risk factors for esophageal and gastric cancers in the Linxian general population trial cohort in China. *Int J Cancer*. 2005;113:456-463.
33. Islami F, Boffetta P, Ren JS et al. High-temperature beverages and foods and esophageal cancer risk—a systematic review. *Int J Cancer*. 2009;125:491-524.
34. Lee CH, Lee JM, Wu DC, et al. Independent and combined effects of alcohol intake, tobacco smoking and betel quid chewing on the risk of esophageal cancer in Taiwan. *Int J Cancer*. 2005;113:475-482.
35. Phukan RK, Ali MS, Chetia CK et al. Betel nut and tobacco chewing; potential risk factors of cancer of oesophagus in Assam, India. *Br J Cancer*. 2001;85:661-667.
36. Karim-Kos HE, de Vries E, Soerjomataram I et al. Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. *Eur J Cancer*. 2008;44:1345-1389.
37. Felix AS, Soliman AS, Khaled H, et al. The changing patterns of bladder cancer in Egypt over the past 26 years. *Cancer Causes Control*. 2008;19:421-429.
38. Hartge P, Wang SS, Bracci PM et al. Non-Hodgkin lymphoma. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr, eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*. New York: Oxford University Press; 2006:898-918.
39. Devesa SS, Fears T. Non-Hodgkin's lymphoma time trends: United States and international data. *Cancer Res*. 1992;52(19 suppl):5432s-5440s.
40. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res*. 1988; 48:3282-3287.
41. Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18:541-550.
42. International Agency for Research on Cancer. Betel Quid and Areca Nut Chewing and Some Areca Nut Derived Nitrosamines. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol 85. Lyon, France: IARC; 2004.
43. International Agency for Research on Cancer. Smokeless Tobacco and Some Tobacco-Specific N-Nitrosamines. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol 89. Lyon, France: IARC; 2007.
44. Yu MC. Nasopharyngeal cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr, eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2006:620-626.
45. Luo J, Chia KS, Chia SE et al. Secular trends of nasopharyngeal carcinoma incidence in Singapore, Hong Kong and Los Angeles Chinese populations, 1973-1997. *Eur J Epidemiol*. 2007;22:513-521.
46. Hsu C, Shen YC, Cheng CC et al. Difference in the incidence trend of nasopharyngeal and oropharyngeal carcinomas in Taiwan: implication from age-period-cohort analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006; 15:856-861.
47. Sun LM, Epplein M, Li CI et al. Trends in the incidence rates of nasopharyngeal carcinoma among Chinese Americans living in Los Angeles County and the San Francisco metropolitan area, 1992-2002. *Am J Epidemiol*. 2005;162: 1174-1178.
48. Ministerio de Salud de Chile. Departamento de Estadísticas e Información en Salud. *Indicadores Básicos de Salud Chile*. 2011.
49. Robles S, White F, Peruga, A. Tendencias de la mortalidad por cáncer de cuello de útero en las Américas. *Bol Oficina Sanit Panam* 1996; 121(6): 478-490
50. Andia, M, Gederlini A, Ferreccio C. Cáncer de vesícula biliar: Tendencia y distribución del riesgo en Chile. *Rev Méd Chile* 2006; 134: 565-574
51. Robles SC, Galanis E. Breast cancer in Latin America and the Caribbean. *Rev Panam Salud Publica* 2002;11(3):178-185
52. Vives A, Valdivia G, Marshall G. Cambios recientes en la mortalidad por cáncer de próstata en Chile: estudio de tendencias en el período 1955-2001. *Rev Méd Chile* 2004; 132: 579-587
53. Zarate AJ, Alonso FT, Garmendia ML et al. Increasing crude and adjusted mortality rates for colorectal cancer in a developing South American country. *Colorectal Dis*. 2013; 15(1):47-51.
54. MINSAL. Unidad De Vigilancia De Enfermedades No Trasmisibles y Estudios Departamento de Epidemiología. *Primer Informe De Registros Poblacionales De Cáncer De Chile, Quinquenio 2003-2007. Incidencia, Mortalidad y Estimación País*: 1-178.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, con relación a este artículo.

# CONOCIENDO Y COMPRENDIENDO LA CÉLULA CANCEROSA: FISIOPATOLOGÍA DEL CÁNCER

## KNOWING AND UNDERSTANDING THE CANCER CELL: PHYSIOPATHOLOGY OF CANCER

DRA. CATHERINE SÁNCHEZ N. (1) (2)

1. Médico Veterinario, Doctor en Ciencias Biomédicas.
2. Investigadora Clínica. Dirección Académica. Clínica Las Condes.

Email: csanchezn@clc.cl

### RESUMEN

*El cáncer es una de las principales patologías que afectan a la población a nivel mundial. La introducción de estrategias de detección precoz y mejoras en la terapia del cáncer han permitido en países desarrollados disminuir su incidencia y mejorar la supervivencia de los pacientes. Este progreso ha sido generado por el vertiginoso avance en la investigación básico-clínica durante las últimas décadas. La medicina traslacional ha llevado el conocimiento del laboratorio a la práctica clínica y requiere de la férrea interacción entre investigadores básicos y médicos. La descripción de los genes, proteínas y el microambiente que caracteriza a los tumores entrega información específica para facilitar el diagnóstico y pronóstico y entregar el tratamiento más eficaz, aplicando una medicina personalizada. Conocer en mayor detalle los procesos biológicos que caracterizan esta enfermedad permitirá acelerar la introducción de nuevas técnicas moleculares a la práctica clínica habitual, mejorando las estrategias de prevención y manejo de los pacientes.*

*Palabras clave: Cáncer, célula cancerosa, mutaciones, oncogenes, genes supresores de tumores, blancos terapéuticos, biomarcadores tumorales.*

### SUMMARY

*Cancer is one of the major diseases that concern population worldwide. In developed countries, early detection strategies and improvement in cancer therapy have decreased its incidence and improved the survival of cancer patients. This progress has been reached by the vertiginous advance in basic and clinical research during the past decades. Translational medicine has taken the knowledge from laboratory to clinical practice and*

*it requires the strong interaction between basic researchers and clinicians. The description of the genes, proteins and the microenvironment that characterize the tumors gives specific information that may improve the diagnosis and prognosis, and help to prescribe the most effective treatment, practicing a personalized medicine. To know the biological process that characterizes this disease will accelerate the acquisition of new molecular techniques to clinical practice, improving prevention strategies and patient management.*

*Key words: Cancer, cancer cells, mutations, oncogenes, tumor suppressor genes, therapeutic targets, tumor biomarkers.*

### ANTECEDENTES CLÍNICOS DEL CÁNCER

El cáncer es una de las principales patologías que afectan a la población a nivel mundial. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el 2008 se diagnosticaron 12,7 millones de nuevos casos y 7,6 millones de personas murieron de cáncer, lo que representa un 13% de todas las defunciones a nivel mundial (1). En nuestro país, el cáncer representa la segunda causa de muerte tras las enfermedades del sistema circulatorio (2), lo que se aproxima a lo observado en países desarrollados, como Estados Unidos. Según datos del Ministerio de Salud, el 2010 fallecieron 23.136 personas de cáncer (135,3/100.000 habitantes), lo que representa un 23,6% dentro de todas las causas de muerte (2).

En países desarrollados, la introducción de estrategias de detección precoz y las mejoras en la terapia contra el cáncer han permitido disminuir, en algunos casos, la incidencia de cáncer y además, mejorar la supervivencia de los pacientes afectados. Mejorar en estas áreas ha sido posible gracias al incremento en el número de proyectos de investigación llevados a cabo en las últimas dos décadas. La investigación científica ha permitido la descripción de las causas y mecanismos fisiopatológicos de esta enfermedad.

Sin embargo, para que este conocimiento sea de utilidad, debe ser llevado a la práctica clínica, lo que es una tarea ardua y requiere de la interacción entre investigadores básicos y médicos. Esto ha dado origen a la **medicina traslacional**.

### EL CÁNCER: UNA ENFERMEDAD CELULAR

Conocer y describir los mecanismos fisiopatológicos del cáncer es una tarea compleja. El término "cáncer" agrupa entidades clínicas de diverso origen, como cáncer de mama, neuroblastomas, osteosarcomas o leucemias entre otras. A pesar de las distintas manifestaciones clínicas de esta enfermedad, ha sido posible generar un consenso en ciertos principios comunes que se observan en las distintas entidades clínicas (3), cuya complejidad se ha ido descifrando gracias a los avances tecnológicos.

Ya en el comienzo del estudio de esta enfermedad, en 1838, se describió que el tejido canceroso estaba conformado por células con morfología alterada, y se postuló que la causa de esta enfermedad yacía en lesiones celulares (4). Actualmente, el cáncer es considerado como un desorden de células que se dividen anormalmente, lo que conduce a la formación de agregados que crecen dañando tejidos vecinos, se nutren del organismo y alteran su fisiología. Además, estas células pueden migrar e invadir tejidos lejanos, donde encuentran un nicho apropiado para continuar su crecimiento originando una metástasis (5) que en muchas ocasiones es la causa de muerte de los individuos afectados.

Durante los últimos años, el desarrollo de nuevas tecnologías ha permitido conocer diversos aspectos de la fisiología celular. El estudio de las células cancerosas tanto a nivel celular, molecular, metabólico y genético ha permitido mejorar de manera significativa el manejo de los distintos aspectos clínicos de esta enfermedad, como el crecimiento tumoral, invasividad y metástasis y entregando antecedentes que permitan predecir la sensibilidad a distintos tipos de terapia (6). En el ámbito clínico, esto se ha traducido en la introducción de **biomarcadores tumorales** (moléculas que se expresan en niveles anormales en ciertos tipos de cáncer y pueden ser detectadas para diagnosticar o analizar la evolución de una enfermedad) y la identificación de potenciales **blancos terapéuticos**. Por lo tanto, la aplicación de conocimientos básicos de fisiopatología celular se ha traducido en mejoras en las estrategias preventivas, diagnósticas, terapéuticas y pronósticas para los pacientes afectados o en riesgo de cáncer (7).

### ¿CÓMO SE ORIGINAN LAS CÉLULAS TUMORALES?

El proceso por el cual las células normales se transforman en cancerosas se denomina **carcinogénesis**. La comprensión de este proceso se logró principalmente por el desarrollo de técnicas de estudio genético. Mediante estas, se estableció que la transformación progresiva de células normales a derivados altamente malignos se originaba en alteraciones en el material genético (mutaciones) (3, 5). Estas mutaciones le confieren a una célula la capacidad de dividirse a una tasa mayor que su cohorte y generar una descendencia que conserva esta mutación (clones). Posteriormente, las células hijas acumulan subsecuentes y diversas mutaciones

que permite generar distintos clones. Estos presentan mayores capacidades de sobrevivencia y crecimiento, ventajas proliferativas respecto de su contraparte normal que permite generar un clon neoplásico persistente (5). Normalmente, las células del sistema inmune son capaces de eliminar a estas células tumorales, en un proceso denominado **inmunovigilancia tumoral**. Sin embargo, algunos de estos clones pueden adquirir nuevas capacidades que les permiten evadir estos mecanismos de control y se desarrolla una neoplasia (8; 9).

El rol de las alteraciones genéticas en la carcinogénesis fue puesto de manifiesto al descubrir en el genoma humano, genes homólogos a genes retrovirales relacionados previamente con el desarrollo de tumores. En células humanas normales estos genes se denominaron **protooncogenes** y se relacionan con el crecimiento y proliferación de las células normales. Cuando se encuentran mutados se denominan **oncogenes** y su mutación es de tipo **dominante**, es decir, sólo es necesario que uno de los alelos sufra una mutación para que la proteína que codifica, gane funcionalidad. Esto generalmente se traduce en aumento de sobrevivencia y proliferación (10).

Sin embargo, estos no son los únicos genes que explican el desarrollo tumoral. La descripción por parte de Knudson, de un modelo de 2 hits en el desarrollo del retinoblastoma asociado a la mutación del gen RB1, llevó indirectamente al descubrimiento de los **genes supresores de tumores**, que controlan la proliferación, reparación celular y apoptosis (muerte celular) (10). Knudson describió que en individuos afectados por retinoblastomas se produce una primera mutación en la línea germinal (*primer hit*) que inactiva uno de los alelos del gen RB1, dejando el otro alelo funcional, en un estado de *heterocigosis*, lo que disminuye a 50% la cantidad de proteína funcional. Para que se genere un tumor, debe ocurrir una segunda mutación somática en el alelo normal de RB1 (*segundo hit*) que lleva a la pérdida de la expresión de la proteína. Por lo tanto, para que se desarrolle la enfermedad, ambos alelos deben estar mutados, por lo que la mutación es de tipo *recesiva*. En este caso, las mutaciones de los genes supresores de tumores se traducen en una pérdida de su función, de las proteínas que codifican y por lo tanto, una falla en los mecanismos de control y reparación internos de la célula, permitiendo su proliferación y crecimiento descontrolados, además de la acumulación de nuevas mutaciones (3). El mecanismo por el cual se pierde la copia normal del gen se ha denominado **pérdida de heterocigosis** o LOH (por su nombre en inglés: *Loss Of Heterozygosity*) que es la principal forma de silenciamiento de genes supresores de tumor. Las mutaciones que explican la LOH son variadas y generalmente afectan grandes segmentos cromosómicos, por lo que se pueden pesquisar mediante técnicas moleculares que detectan la pérdida de marcadores cromosómicos aledaños al gen de interés, en particular de secuencias denominadas **microsatélites**. En general, un tumor con alta incidencia de LOH se relaciona con un pronóstico desfavorable (11).

Se presume que en una célula normal ocurren diariamente alrededor de 20.000 eventos que dañan el ADN y cerca de 10.000 errores de replicación (12). Las células poseen mecanismos complejos y a veces redundantes para la reparación de alteraciones o daño en el ADN, en los que están involucrados los **genes de reparación del ADN**. Existen alrededor de

153 genes que participan directamente en la reparación del ADN, cuyos principales mecanismos incluyen la reparación de mal pareamiento (o *missmatch*), reparación por escisión de base o nucleótido, unión de extremos no homólogos y recombinación homóloga. Algunos ejemplos de estos genes son BRCA1 y 2 (relacionados con el cáncer de mama y ovario), y MSH2, MLH1 y MSH6 (relacionados con cáncer colorrectal hereditario no poliposo). Cuando ocurren mutaciones en estos genes, la disfunción de las proteínas que codifican hace a las células más sensibles a agentes que dañan el ADN y a la adquisición y acumulación de nuevas mutaciones que favorecen la carcinogénesis. Algunos individuos son portadores de mutaciones heterocigotas en estos genes, lo que se asocia a una mayor susceptibilidad de desarrollar distintos tipos de cáncer (13).

Las mutaciones de los genes responsables de la carcinogénesis pueden ser heredadas o ser **adquiridas de novo** (o mutaciones somáticas) generalmente producto de la exposición a sustancias del ambiente (**carcinógenos**) o agentes biológicos (**virus oncogénicos**), o ser heredadas. En las últimas dos décadas se han descrito más de 50 síndromes de susceptibilidad a cáncer de alta penetrancia, ligados a la herencia de mutaciones en genes específicos. A pesar de que la prevalencia de estas mutaciones es baja, en la clínica ha representado un gran avance en términos de la introducción de estrategias preventivas a través de la evaluación de familias de alto riesgo (5, 10).

Para que estas mutaciones iniciadoras o promotoras de tumores logren persistir en una célula y dar origen a un clon tumoral, a nivel de la célula y su microambiente deben darse dos eventos fundamentales, que son comunes a todos los tipos tumorales: **la inestabilidad genómica que favorece la adquisición de mutaciones y la inflamación tumorigénica**.

### 1. Inestabilidad genómica y mutaciones:

La presencia y acumulación de las mutaciones responsables de la progresión tumoral está favorecida por un estado de inestabilidad genómica en las células tumorales. Esta es una característica común de la gran mayoría de los tumores que acelera la acumulación de cambios genéticos. Comúnmente, la inestabilidad genómica se manifiesta como grandes aberraciones cromosómicas y cambios en la ploidía, aunque también pueden observarse pequeños cambios a nivel nucleotídico, con inserciones, deleciones o sustituciones de nucleótidos. Las aberraciones cromosómicas ocurren temprano durante la transformación maligna, mientras que la inestabilidad genómica promueve la adquisición de capacidades que favorecen la progresión tumoral (14).

En células normales existen varios mecanismos que controlan la acumulación de mutaciones que ocurren de manera espontánea: **la detención del ciclo celular, la reparación del ADN y la eventual destrucción de una célula muy dañada, mediante apoptosis**. En este proceso participan las proteínas de los genes reparadores del ADN y los genes supresores de tumor y en particular, dentro de estas últimas, cumple un rol fundamental la proteína p53, denominada por esta importante función, el guardián del genoma. En general, las células tumorales acumulan mayor cantidad de mu-

taciones debido a que la tasa de mutaciones en ellas es mayor, producto de una mayor sensibilidad a agentes mutagénicos y/o por fallas en uno o más puntos de la maquinaria de control de la integridad genética ocasionadas por mutaciones en genes supresores de tumor o reparadores del ADN, por lo que la célula defectuosa no es destinada a senescencia o apoptosis (15).

Existen ciertas condiciones hereditarias que favorecen el desarrollo de mutaciones. En el síndrome de Lynch, los pacientes heredan genes reparadores del ADN mutados. Como producto de la falla en estas proteínas, las secuencias génicas no son preservadas correctamente durante la replicación y se generan nuevos fragmentos microsatélites, lo que genera un estado de **inestabilidad microsatelital (MSI)**, la que puede ser pesquisada como marcador. Estos pacientes presentan un *status* basal de mutaciones en sus células que puede predisponerlas al desarrollo de diversos tipos de tumores (colon, endometrio, ovario, estómago, entre otros) (16).

Concomitante con la falla en los mecanismos de control, la pérdida del ADN de los telómeros (secuencias de ADN localizadas en los extremos de los cromosomas) es otra fuente de inestabilidad genómica, lo que explica alteraciones en el cariotipo de las células tumorales como amplificación o deleción de segmentos de cromosomas (14).

A pesar de que las mutaciones varían entre distintos tipos de tumores, su cantidad y presencia en el genoma tumoral ha demostrado que la inestabilidad genómica es inherente a los tumores. Esta finalmente, aumenta la probabilidad de que ocurran mutaciones en oncogenes que generan las capacidades que mejoran su supervivencia (12).

### 2. Inflamación tumorigénica

Los tejidos normales del organismo están compuestos por distintos tipos de células. En el caso de los tumores, interactúan con las células cancerosas un conjunto de células que colaboran al crecimiento tumoral, dando el soporte funcional y nutricional, estableciendo lo que se ha denominado el **microambiente tumoral**. Dentro de estas, se encuentran fibroblastos anormales, células endoteliales y del sistema inmune innato y adaptativo (17).

Las células del sistema inmune son las principales responsables de la **inmunovigilancia tumoral y eliminación de los clones tumorales**. Sin embargo, durante este proceso se produce un estado de inflamación crónica mediado principalmente por macrófagos y mastocitos que infiltran el tumor y que producen factores que promueve el crecimiento tumoral en todas sus etapas (18). Por una parte, la inflamación promueve la iniciación tumoral al generar un estrés genotóxico, que favorecen nuevas mutaciones; participa en la promoción al inducir la proliferación tumoral y a la progresión tumoral al incrementar la producción de nuevos vasos sanguíneos (**angiogénesis**) alrededor del tumor y la invasión tisular al favorecer la extravasación celular, lo que facilita el desarrollo de metastasis (19, 20). Los factores generados por las células inmunes como factores proangiogénicos y de crecimiento, enzimas modificadoras de la matriz extracelular y otras señales son capaces de inducir las capacidades de las células tumorales y se han descrito como eventuales blancos terapéuticos (15, 19).

**CAPACIDADES COMUNES DE LAS CÉLULAS TUMORALES:  
ENTENDER PARA VENCER**

A pesar de las diversas entidades clínicas agrupadas como cáncer, es posible identificar ciertas características comunes de las células tumorales que permiten entender esta enfermedad y el desarrollo de nuevas estrategias clínicas comunes para su manejo (3).

Hanahan y Weinberg el año 2000, tras un exhaustivo análisis de la literatura publicada, describieron 6 características que son compartidas por las células tumorales:

1. Independencia de señales de crecimiento.
2. Insensibilidad a estímulos que inhiben el crecimiento.
3. Invasividad y metástasis.
4. Evasión de apoptosis.
5. Potencial ilimitado de replicación.
6. Angiogenesis sostenida (3).

Estas características son adquiridas en los diversos tipos celulares por distintos mecanismos y eventos durante el proceso carcinogénico. El año 2011, estos autores describieron 2 nuevas características: reprogramación del metabolismo energético y evasión de la destrucción inmune, lo que concluye en 8 características intrínsecas de las células tumorales (Figura 1). Su desarrollo se ve favorecido por la inestabilidad genómica y la inflamación las fomenta (15).

A continuación se describen en mayor detalle estas características y algunos de sus alcances clínicos.

**1) Independencia de señales de crecimiento**

Una de las características más evidentes de las células tumorales es su **alta tasa de proliferación**. A diferencia de los tejidos normales, se pierde la homeostasis que regula cuidadosamente la entrada al ciclo de división celular y por ende, el número de células y la arquitectura y función del tejido.

Normalmente, las células son estimuladas por señales externas de proliferación (principalmente factores de crecimiento) que activan receptores presentes en la superficie celular, los que contienen típicamente dominios de tirosina quinasa intracelular. Este evento permite la activación consecutiva de vías de señalización intracelular que regulan la progresión a través del ciclo celular, el crecimiento de la célula, favoreciendo la supervivencia celular (15).

En las células tumorales se observan mutaciones en los genes involucrados en estas vías de señalización (en general oncogenes) que mantienen activa la proliferación de manera anormal por uno o varios de los siguientes mecanismos: sintetizan o estimulan en sus células vecinas la síntesis de ligandos similares a los factores de crecimiento que estimulan a la célula tumoral; expresan nuevos receptores de membrana que responden a las señales proliferativas presentes en el entorno y/o sintetizados por la misma célula; aumentan la expresión de receptores tirosina quinasa en la superficie, haciéndose hipersensibles; presentan mutaciones en los receptores de superficie o en las proteínas de la vía de señalización río abajo del receptor, lo que las mantienen *constitutivamente activas*; o presentan mutaciones en las proteínas encargadas

**FIGURA 1. CARACTERÍSTICAS DEL CÁNCER**



Modificado de Hanahan y Weinberg, Cell 2011; 144 (5): 646-674.



de la retroalimentación negativa que permite la atenuación de la señal proliferativa (15).

La descripción de estas alteraciones ha permitido la identificación de una serie de blancos terapéuticos que han logrado controlar el crecimiento de las células tumorales. La leucemia mieloide crónica se produce por una mutación en los genes *Bcr/Abl* que genera una proteína mutante tirosina quinasa constitutivamente activa que sólo se expresa en células tumorales. Esto se usó como blanco terapéutico y permitió el desarrollo de la primera *terapia dirigida* exclusivamente contra células tumorales. Esta droga, el imatinib (de la familia de *inhibidores de tirosina quinasa*) tras la inhibición de la proteína anormalmente activa, gatilla la apoptosis exclusivamente de las células que expresan la proteína mutante. Otras drogas de esta familia son gefitinib y erlotinib contra el receptor EGF y sunitinib que inhibe los receptores para FGF, PDGF y VEGF (21).

Mutaciones en la vía de señalización MAPK (proteína quinasa activada por mitógenos) que se encuentra río abajo de los receptores tirosina quinasa, explican el desarrollo de una serie de tumores (22). El oncogen RAS (HRAS, NRAS y KRAS), que pertenece a esta vía, es el oncogen más frecuentemente mutado en cánceres humanos (33%), por lo que su inhibición representa un gran desafío en la terapia del cáncer. Esta se ha logrado a través de la inhibición farmacológica de proteínas efectoras de RAS, en particular Raf y MEK, con fármacos ya aprobados como sorafenib y vemurafenib y otros muchos en estudio. Otra vía de señalización comúnmente alterada en tumores es la vía PI3K-Akt-mTOR, relacionada con la proliferación y supervivencia, en la que generalmente se pierde la función de la proteína PTEN (*supresora de tumor*). Actualmente, se encuentran disponibles para la inhibición de mTOR las drogas temsirolimus y everolimus y otras se encuentran bajo estudio (23).

## 2) Insensibilidad a estímulos que inhiben el crecimiento

La tasa de proliferación aumentada de las células tumorales también se encuentra favorecida por la evasión de los mecanismos de regulación negativa de la división celular, controlados por los genes supresores de tumor. Estos genes actúan a distintos niveles, limitando el crecimiento tumoral y la proliferación (15).

Existen distintas vías de regulación que actúan de manera concertada y complementaria, lo que en ciertos casos pueden suplir la ausencia de alguna de ellas tras mutaciones que ocasionan la pérdida de función. Dentro de estas, dos genes han sido ampliamente estudiados ya que sus mutaciones son comunes a varios tipos de tumores: RB (asociada a Retinoblastoma) y TP53.

La proteína RB integra señales externas e internas de proliferación, decidiendo si la célula está en condiciones de progresar en el ciclo celular, en particular en la transición G1/S. Además regula la expresión génica de proteínas que participan en la mitosis. Mutaciones en esta proteína se observan en un 100% de los retinoblastomas y en menor proporción en cáncer de pulmón, vejiga, hígado, esófago (24).

Por otra parte, p53 censa distintas formas de *stress* intracelular (por ejemplo, daño en el ADN, cantidad de nutrientes), activando dos vías respuestas principales: arresto en el ciclo celular en la transición G1/S para permitir la reparación del ADN o la apoptosis cuando el daño es demasiado o irreparable. P53 se encuentra mutado en alrededor del 50% de los tumores humanos. Su mutación se puede originar por la exposición a agentes cancerígenos como radiación, químicos y virus como el papiloma humano (HPV). Por otra parte, la presencia de una proteína p53 funcional en un tumor es un predictor de buena respuesta a terapia en pacientes que reciben tratamientos que inducen apoptosis (25).

Algunos pacientes heredan un alelo mutado y otro funcional del gen p53 (son heterocigotos), lo que los predispone al desarrollo de diversos tumores en la edad adulta, condición denominada **síndrome de Li-Fraumeni**. Estos pacientes tienen 25% más de probabilidad de desarrollar un tumor maligno, el que se produce cuando ocurre la mutación del alelo normal del gen (el segundo hit, según la teoría de Knudson). Este síndrome se relaciona con alta incidencia de cáncer de mama, tumores cerebrales, leucemia, sarcomas y carcinoma adrenocortical. La mutación de p53 gatilla la tumorigénesis al perderse su actividad supresora de tumor (25, 26).

## 3) Evasión de apoptosis

El crecimiento de los tumores no sólo depende de cuanto se dividen las células que lo componen sino que también está condicionado por la tasa de muerte celular. La disminución del número de células ocurre principalmente por apoptosis, un mecanismo normal que mantiene la homeostasis tisular. La apoptosis es gatillada por diversos estímulos, los que confluyen en vías moleculares comunes y que culminan con la activación de un grupo de cisteínas proteasas llamadas "**caspasas**", las que llevan a cabo la degradación celular hasta formar pequeños corpúsculos (cuerpos apoptóticos) que son fagocitados por otras células (25). En las células humanas se describen 2 distintas vías apoptóticas:

**1. La vía de receptores de muerte o extrínseca**, se activa en la membrana plasmática tras la unión de miembros de la superfamilia de receptores de factor de necrosis tumoral (TNF);

**2. La vía mitocondrial o intrínseca**, se activa por noxas internas y es regulada por proteínas de la familia Bcl-2, conformada por proteínas que inhiben la apoptosis (anti-apoptóticas) y otras que la promueven (pro-apoptóticas), y su balance permite la supervivencia o la muerte celular ante estímulos apoptóticos (27).

Las células tumorales desarrollan mecanismos que les permiten evadir la apoptosis. Estos son:

- 1) Alteración en el balance de proteínas pro- y anti-apoptóticas.
- 2) Disminución de la actividad de las caspasas.
- 3) Falla en la señalización del receptor de muerte (28).

Dentro de estas, las mutaciones en las proteínas de la familia Bcl-2 han sido las más estudiadas tras la descripción de la mutación de la proteína

Bcl-2 (anti-apoptótica) en el linfoma B no Hodgkin, estirpe B, de tipo folicular, que induce su sobreexpresión, aumentando la sobrevida de las células y por ende, su cantidad (29). El desarrollo de drogas destinadas a inhibir la función y expresión de Bcl-2 (para tumores que la sobreexpresan como linfoma y cáncer de próstata), y otros miembros de esta familia podrían restituir las vías de señalización alterada hacia la normalidad, ocasionando la muerte de la célula tumoral que depende de estas fallas para su sobrevida (Figura 2) (28, 30). Estos tratamientos además podrían complementar la eficacia de la radio y quimioterapia cuya acción antitumoral es la inducción de apoptosis, y la integridad de las vías apoptóticas en estas células es fundamental para su eficacia (30).

**4) Invasión y metástasis**

La mayor parte de las muertes asociadas a tumores sólidos se deben a la diseminación a distancia de las células tumorales y el consecuente desarrollo de metástasis. Del tumor primario, solo algunas células adquieren mutaciones que les permite desarrollar el potencial de invadir el tejido que las rodea (invasión) y posteriormente sitios distantes (metástasis). Dentro de estas mutaciones, la mejor caracterizada es la que provoca la disminución de la expresión de **E-cadherina en carcinomas**, una proteína fundamental en la adhesividad con otras células y con la matriz extracelular (MEC) por **lo que las células tumorales pierden el anclaje al epitelio**.

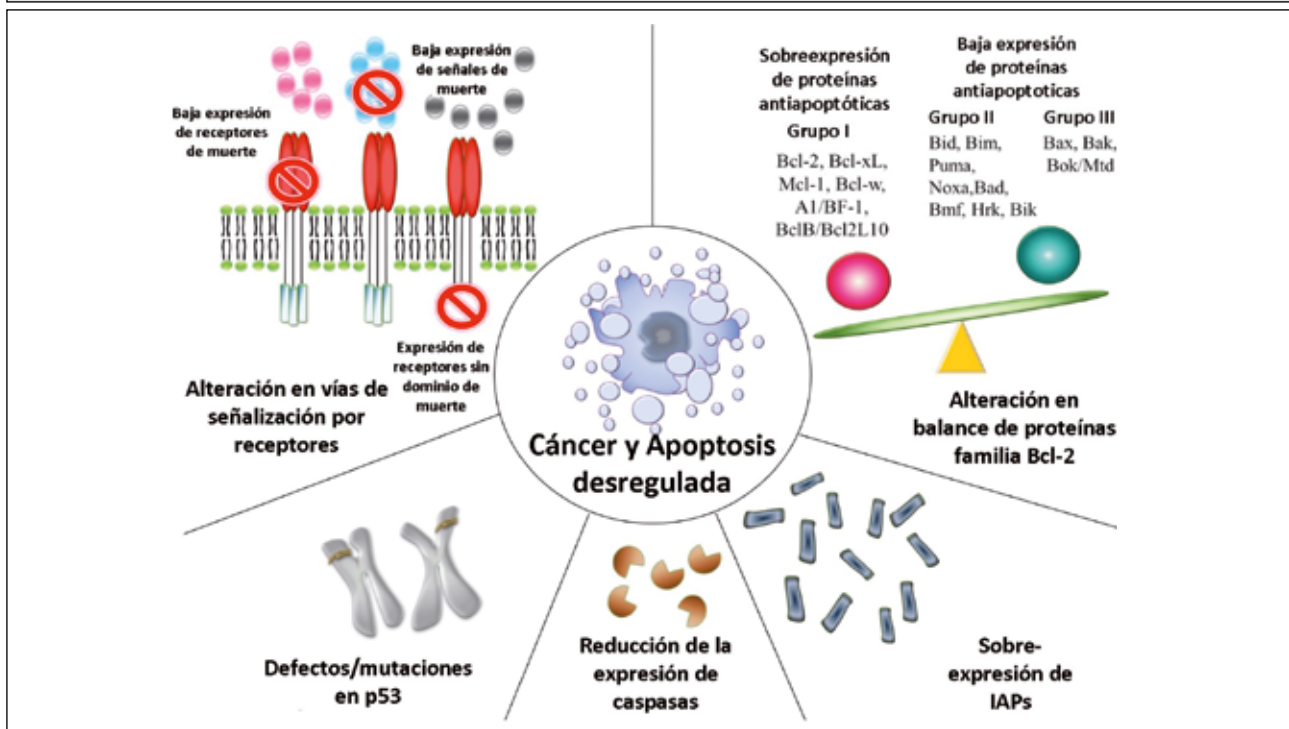
Las células tumorales con capacidad invasiva cambian su fenotipo ha-

ciéndose más parecidas a las células mesenquimáticas, en un proceso denominado transición epitelio-mesenquimática (TEM). Las células pierden las uniones adherentes, cambian su morfología epitelial pareciéndose a los fibroblastos, aumentan la expresión de enzimas que degradan la MEC y aumentan su motilidad, lo que favorece la invasión. Por otra parte, los fibroblastos que rodean a las células tumorales también se modifican favoreciendo el proceso carcinogénico y TEM, generando un microambiente pro-tumoral, denominado **"estroma reactivo"** (15, 31).

El establecimiento de una metástasis ocurre en una serie de eventos consecutivos denominados **cascada invasión-metástasis (Esquema1)**. A partir del tumor primario, las células comienzan la invasión local, continuando con la intravasación en vasos sanguíneos o linfáticos y tránsito a través de estas vías, la salida de las células desde estos vasos y entrada al parénquima de tejidos distantes (extravasación), concluyendo con la formación de pequeños nódulos de células cancerosas (micrometástasis) que crecen hasta desarrollar tumores macroscópicos (colonización) clínicamente detectables (15).

El proceso invasivo que lleva al desarrollo de una metástasis "exitosa" es un proceso poco eficiente. En cáncer de mama sólo el 0,01% de las células que salen efectivamente a circulación (células tumorales circulantes, CTCs) podría producir una metástasis ósea, y al menos 10.000 CTCs se requieren para el desarrollo de una metástasis exitosa. La pre-

**FIGURA 2. MECANISMOS QUE LLEVAN A LA EVASIÓN DE APOPTOSIS Y CARCINOGENÉISIS**



Modificado de Wong, R, J Exp Clin Cancer Res 2011; 30:87

## ESQUEMA 1. CASCADA INVASIÓN-METASTASIS



Modificado de Valastyan y Weinberg, *Cell* 2011; 147 (2): 275 – 292.

sencia de CTCs es necesaria, pero no suficiente para el desarrollo de metástasis, ya que se han encontrado CTCs en pacientes sin enfermedad hasta 20 años después del tratamiento exitoso (31). En los últimos años se ha propuesto la utilidad de la medición de las CTCs y su caracterización funcional con fin pronóstico y predictivo en pacientes afectados por cáncer, aunque aún deben mejorarse los métodos de detección disponibles para su introducción masiva (32).

### 5) Activación de un potencial de replicación inmortal

La mayor parte de las células pueden pasar por un número limitado de divisiones celulares, lo que se ha denominado **límite de Hayflick**. Cuando las células alcanzan este punto, pueden entrar en dos estados no-proliferativos: la senescencia y la muerte por apoptosis (*crisis*). En los extremos de los cromosomas hay secuencias múltiples en tandem, denominados telómeros, que se acortan progresivamente en cada división celular hasta un punto que amenaza la estabilidad celular gatillando la crisis celular. Solo algunas células del organismo (como las células germinales reproductivas) pueden sobrepasar este límite y dividirse de manera indefinida, al igual que las células tumorales en un proceso denominado **Inmortalización**. En estas células se expresa la proteína *telomerasa*, una ADN polimerasa que adiciona segmentos repetitivos a los extremos del ADN telomérico, evitando su acortamiento. Esta proteína está ausente en la mayoría de las células del organismo, pero se expresa de manera funcional en cerca de un 90%

de las células tumorales espontáneamente inmortalizadas. La expresión de esta proteína junto a mutaciones que inactivan la función de p53, evitan la crisis celular y la muerte o senescencia de las células tumorales, por lo que actualmente se desarrollan drogas que puedan inhibir su función (15).

### 6) Angiogenesis sostenida

Durante el desarrollo, la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos pre-existentes o **angiogenesis** es necesaria para suplir de nutrientes y oxígeno a los tejidos en formación. En el cáncer, la estimulación de la angiogenesis favorece el crecimiento tumoral y la metástasis.

La angiogenesis está regulada por diversas vías en las que participan moléculas anti- y pro-angiogénicas que en tejidos normales se encuentran en balance. La pérdida de este balance en el tejido tumoral favorece el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos a partir de células precursoras endoteliales (33). El crecimiento tumoral genera hipoxia local que funciona como estímulo para la producción de citoquinas angiogénicas como VEGF, factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGF-2) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) entre otras (34).

La variedad de vías moleculares asociadas a la angiogenesis ha abierto una serie de blancos para la intervención terapéutica, principalmen-

te enfocada en la familia VEGF (33). La estimulación de sus receptores VEGF-R1 y 2 activa una vía tirosina quinasa que culmina en vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, mitosis de células endoteliales y migración. El desarrollo del anticuerpo monoclonal, bevacizumab, que se une a VEGF-A neutralizándolo, ha sido uno de los principales avances terapéuticos en este ámbito, siendo el primero en su clase aprobado por la FDA (34).

### 7) Reprogramación del metabolismo energético

En condiciones normales aeróbicas, las células procesan glucosa hasta su degradación completa a dióxido de carbono en la mitocondria. En células tumorales, ciertas mutaciones y la presencia de un medio pobre en oxígeno conducen al **efecto Warburg**, una reprogramación del metabolismo energético hacia la glicólisis a pesar de tener oxígeno disponible. La sobreexpresión de transportadores de glucosa (principalmente GLUT1) aumentan su disponibilidad dentro de la célula (15). Se hipotetiza que los tumores requieren una modificación en su metabolismo para cumplir las demandas bioenergéticas y biosintéticas del rápido crecimiento. Además, se propone que este *status* protegería a la célula de los estados fluctuantes de hipoxia-normoxia que derivan del crecimiento y la re-organización de la nueva vasculatura tumoral (15, 35).

Existe un interés creciente en el desarrollo de agentes terapéuticos para inhibir el **efecto Warburg** en tumores, sin embargo el riesgo de toxicidad es alto debido a que la glicólisis es un proceso que ocurre en casi todos los tejidos humanos (35).

La alteración del metabolismo celular ha permitido el desarrollo de técnicas de imagenología diagnóstica no invasiva del cáncer. Tal es el caso de la tomografía de emisión de positrones (PET-CT), que utiliza análogos radiomarcados, como 18F-fluorodeoxiglucosa, que se acumula en los tumores ávidos por glucosa y la espectroscopia por resonancia magnética que permite analizar la presencia de metabolitos específicos en tumores (15, 35).

### 8) Evasión de la destrucción inmune:

Cuando se desarrollan clones tumorales, estos son normalmente detectados y eliminados por mecanismos inmunológicos (vigilancia inmunológica) que incluyen el sistema inmune innato (monocitos, macrófagos, células *natural killers* (NK), etc.) y adaptativo (inducción de linfocitos T y B). Fallas en la inmuno vigilancia tumoral podría explicar la mayor incidencia de ciertos tipos de tumores en individuos inmunocomprometidos (36, 37).

Las células tumorales son reconocidas por las células inmunes dado que expresan un patrón proteico distinto al expresado por células normales, debido a mutaciones, infecciones por virus oncogénicos o por su desregulación y expresión aberrante. Estas proteínas pueden actuar como ligandos que activan células del sistema inmune innato o como antígenos, activando a las células del sistema inmune adaptativo (20). El reconocimiento de las células tumorales no es sencillo, ya que por ser células del mismo individuo, existe cierto grado de inmuno

tolerancia. Además, debido a la inestabilidad genómica, las células tumorales cambian constantemente su perfil antigénico, lo que también se acompaña con la sobreexpresión de ciertas proteínas (citoquinas y quimioquinas) que actúan como inmunomoduladores regulando su microambiente y favoreciendo el reclutamiento de monocitos, macrófagos y células inflamatorias altamente supresoras (linfocitos T reguladores y células supresoras derivadas de la línea mieloide (MDSCs)); suprimiendo la actividad del sistema inmune y regulando la neovascularización (15, 36).

Algunas células tumorales logran escapar de la eliminación y entran a una fase de equilibrio, en las que son mantenidas en una dormancia funcional de duración indefinida por el sistema inmune adaptativo, hasta que producto de la constante presión de selección, o fallas en la inmunidad, emergen clones que no son reconocidos, escapan del control y continúan proliferando, proceso conocido como *inmunoedición* (20).

La presencia de células del sistema inmune adaptativo dentro del tumor en algunos tipos de cáncer es un indicador pronóstico. En tumores de colon y ovario, la presencia de linfocitos T citotóxicos y células NK tienen mejor pronóstico que aquellos sin la presencia de linfocitos citotóxicos (15).

### DONDE ESTAMOS AHORA...

La revisión presentada aborda parte del conocimiento generado en las últimas décadas sobre la fisiopatología del cáncer, la que ha abierto un abanico de posibilidades para mejorar el manejo del cáncer. Por una parte, la identificación de moléculas que son expresadas sólo por células tumorales ha permitido la introducción de nuevos biomarcadores específicos para mejorar, por ejemplo, el diagnóstico tumoral (como el RNA mensajero PCA3 en cáncer de próstata) o de respuesta a terapia (como la alfa-feto proteína en tumores de células germinales). Por otra parte, la identificación de potenciales blancos terapéuticos ha motivado el incremento explosivo de la investigación farmacológica de la última década. En la figura 3, se mencionan algunas de las terapias en uso actualmente y cómo estas se enfocan a tratar una característica específica que puede verse sobreexpresada en algún tipo tumoral.

El desarrollo e introducción de terapias dirigidas ha logrado mejorar la efectividad antitumoral de las terapias y disminuir los efectos secundarios respecto de las terapias tradicionales. Sin embargo, su implementación hace necesaria la identificación de los mejores candidatos que se verán beneficiados por una terapia en particular. Por esto, se han hecho cada vez más comunes los estudios moleculares, enfocados en la detección de mutaciones específicas o patrones de expresión proteica en los tumores. Existen varios ejemplos de uso rutinario en la clínica, como la detección de la sobreexpresión de erbB2 en cáncer de mama, que es indicador de mal pronóstico y resistencia a tamoxifeno, aunque en otro sentido, es marcador de tumores que responden a trastuzumab. Otro ejemplo es la determinación de mutaciones en el

gen KRAS en pacientes con cáncer colorrectal metastático, ya que sólo los pacientes con la forma no mutada (*wild*) de este gen responden a cetuximab.

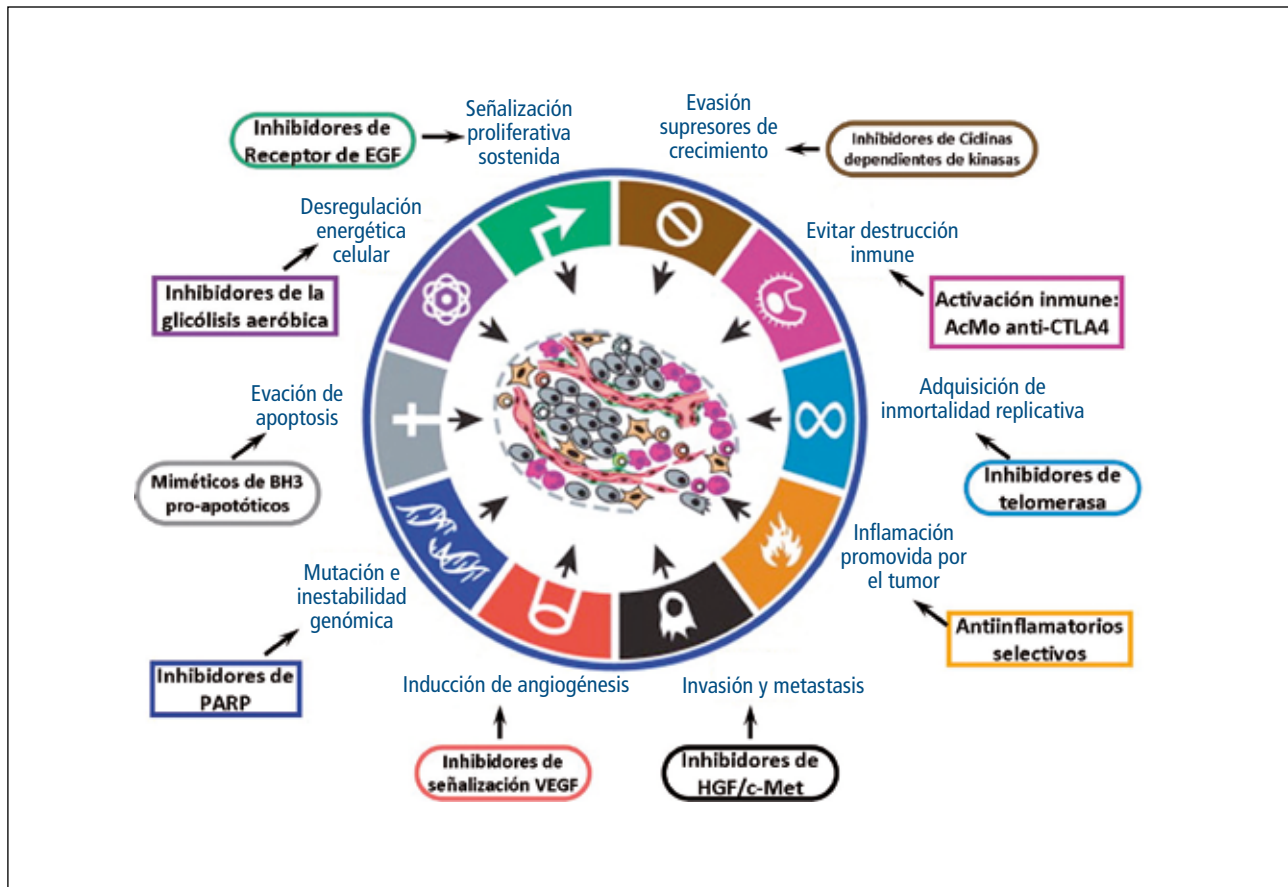
La gran cantidad de mutaciones que acumulan las células tumorales, que son adquiridas por distintos mecanismos en los diferentes tipos de cáncer, les confieren ciertas ventajas que finalmente son comunes. Esto permite que muchas terapias sean de uso común en distintos cánceres. Sin embargo, dado el número de mutaciones y la dificultad para encontrar drogas efectivas, en la actualidad la medicina personalizada se ha enfocado en identificar las mutaciones que confieren resistencia a las terapias y a disminuir la toxicidad al paciente debido al uso de terapias inefectivas (12, 38).

Los avances alcanzados en la clínica van muchas veces de la mano con los avances tecnológicos. La introducción de técnicas genómicas de alto rendimiento (*high-throughput genomic*) permite realizar perfiles a los tumores, facilitando la búsqueda de nuevos blancos diagnósticos y terapéuticos. Por otra parte, ha crecido el desarrollo de perfiles

genéticos únicos o múltiples que tienen variadas aplicaciones: en el establecimiento del riesgo de padecer cáncer, en el diagnóstico, pronóstico y terapia. Su uso como test genético a familias afectadas por algunos tipos de tumores (en particular colon, pulmón, mama), ha permitido mejorar significativamente el manejo de los pacientes y sus parientes (10). Durante los próximos años se espera incrementar estas herramientas gracias a la creciente investigación en microRNAs y el establecimiento de perfiles de expresión específico para los distintos tipos tumorales, lo que abrirá a futuro una nueva área de crecimiento en el área de diagnóstico y terapia.

Los frutos generados por la investigación médica básica deben ser complementados por la investigación clínica y epidemiológica; sólo esto permitirá optimizar recursos y obtener mejores resultados para el paciente. El desarrollo de la medicina traslacional depende del entendimiento entre estos tres ámbitos de investigación, su confluencia e interacción. La participación de médicos en la investigación básica es cada vez más fundamental para acelerar su desarrollo, mejorar su calidad y el alcance y aplicabilidad de los resultados obtenidos.

**FIGURA 3. ENFOQUE TERAPÉUTICO DE LOS HALLMARKS DEL CANCER**



Modificado de Hanahan y Weinberg, *Cell* 2011; 144 (5): 646-674.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. (2013) World health statistics 2013, p 172, World Health Organization.
2. Departamento de Estadísticas e Información de Salud M d S, Chile. (2012) Indicadores básicos de salud Chile 2012.
3. Hanahan D, Weinberg R A. The hallmarks of cancer. *Cell* (2000): 100, 57-70.
4. Hajdu S I. A note from history: the first tumor pathologist. *Ann Clin Lab Sci* (2004): 34, 355-356.
5. Mitrus I, Bryndza E, Sochanik A, Szala S. Evolving models of tumor origin and progression. *Tumour Biol* (2012): 33, 911-917.
6. Jadus M R, Natividad J, Mai A, et al. Lung cancer: a classic example of tumor escape and progression while providing opportunities for immunological intervention. *Clin Dev Immunol* (2012): 2012, 160724.
7. López-Camarillo C, Aréchaga-Ocampo E, Chapter, Novel approaches in biomarkers discovery and therapeutic targets in cancer InTech, 2013:
8. Vesely M D, Kershaw M H, Schreiber R D, Smyth M J. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu Rev Immunol* (2011): 29, 235-271.
9. Valent P, Bonnet D, De Maria R, et al. Cancer stem cell definitions and terminology: the devil is in the details. *Nat Rev Cancer* (2012): 12, 767-775.
10. Weitzel J N, Blazer K R, Macdonald D J, Culver J O, Offit K. Genetics, genomics, and cancer risk assessment: State of the Art and Future Directions in the Era of Personalized Medicine. *CA Cancer J Clin* (2011).
11. Pepinski W, Soltyszewski I, Skawronska M, et al. Loss of heterozygosity (LOH)-implications for human genetic identification. *Folia Histochem Cytobiol* (2009): 47, 105-110.
12. Loeb L A. Human cancers express mutator phenotypes: origin, consequences and targeting. *Nat Rev Cancer* (2011): 11, 450-457.
13. Forrester H B, Li J, Hovan D, Ivashkevich A N, Sprung C N. DNA repair genes: alternative transcription and gene expression at the exon level in response to the DNA damaging agent, ionizing radiation. *PLoS One* (2012): 7, e53358.
14. Martínez P, Blasco M A. Telomeric and extra-telomeric roles for telomerase and the telomere-binding proteins. *Nat Rev Cancer* (2011): 11, 161-176.
15. Hanahan D, Weinberg R A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* (2011): 144, 646-674.
16. Pino M S, Chung D C. Application of molecular diagnostics for the detection of Lynch syndrome. *Expert Rev Mol Diagn* (2010): 10, 651-665.
17. Holzel M, Bovier A, Tuting T. Plasticity of tumour and immune cells: a source of heterogeneity and a cause for therapy resistance? *Nat Rev Cancer* (2013): 13, 365-376.
18. Pages F, Galon J, Dieu-Nosjean M C, et al. Immune infiltration in human tumors: a prognostic factor that should not be ignored. *Oncogene* (2010): 29, 1093-1102.
19. Qian B Z, Pollard J W. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. *Cell* (2010): 141, 39-51.
20. Schreiber R D, Old L J, Smyth M J. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* (2011): 331, 1565-1570.
21. Bhamidipati P K, Kantarjian H, Cortes J, Cornelison A M, Jabbour E. Management of imatinib-resistant patients with chronic myeloid leukemia. *Ther Adv Hematol* (2013): 4, 103-117.
22. Belden S, Flaherty K T. MEK and RAF inhibitors for BRAF-mutated cancers. *Expert Rev Mol Med* (2012): 14, e17.
23. Baines A T, Xu D, Der C J. Inhibition of Ras for cancer treatment: the search continues. *Future Med Chem* (2011): 3, 1787-1808.
24. Viatour P, Sage J. Newly identified aspects of tumor suppression by RB. *Dis Model Mech* (2011): 4, 581-585.
25. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol* (2007): 35, 495-516.
26. Testa J R, Malkin D, Schiffman J D. Connecting molecular pathways to hereditary cancer risk syndromes. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* (2013): 2013, 81-90.
27. Strasser A, Cory S, Adams J M. Deciphering the rules of programmed cell death to improve therapy of cancer and other diseases. *EMBO J* (2011): 30, 3667-3683.
28. Wong R S. Apoptosis in cancer: from pathogenesis to treatment. *J Exp Clin Cancer Res* (2011): 30, 87.
29. Kelly P N, Strasser A. The role of Bcl-2 and its pro-survival relatives in tumorigenesis and cancer therapy. *Cell Death Differ* (2011): 18, 1414-1424.
30. Azmi A S, Wang Z, Philip P A, Mohammad R M, Sarkar F H. Emerging Bcl-2 inhibitors for the treatment of cancer. *Expert Opin Emerg Drugs* (2011): 16, 59-70.
31. Castano Z, Tracy K, McAllister S S. The tumor microenvironment and systemic regulation of breast cancer progression. *Int J Dev Biol* (2011): 55, 889-897.
32. Torino F, Bonmassar E, Bonmassar L, et al. Circulating tumor cells in colorectal cancer patients. *Cancer Treat Rev* (2013).
33. Sun W. Angiogenesis in metastatic colorectal cancer and the benefits of targeted therapy. *J Hematol Oncol* (2012): 5, 63.
34. Yu E M, Jain M, Aragon-Ching J B. Angiogenesis inhibitors in prostate cancer therapy. *Discov Med* (2010): 10, 521-530.
35. DeBerardinis R J, Thompson C B. Cellular metabolism and disease: what do metabolic outliers teach us? *Cell* (2012): 148, 1132-1144.
36. Eljaszewicz A, Wiese M, Helmin-Basa A, et al. Collaborating with the enemy: function of macrophages in the development of neoplastic disease. *Mediators Inflamm* (2013): 2013, 831387.
37. Vajdic C M, van Leeuwen M T. Cancer incidence and risk factors after solid organ transplantation. *Int J Cancer* (2009): 125, 1747-1754.
38. Wheeler H E, Maitland M L, Dolan M E, Cox N J, Ratain M J. Cancer pharmacogenomics: strategies and challenges. *Nat Rev Genet* (2013): 14, 23-34.
39. Valastyan S, Weinberg R A. Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms. *Cell* (2011): 147 (2), 275-292.

La autora declara no tener conflictos de interés, con relación a este artículo.

# BIOLOGÍA MOLECULAR EN ONCOLOGÍA: LO QUE UN CLÍNICO DEBIERA SABER

## MOLECULAR BIOLOGY IN ONCOLOGY: WHAT A PHYSICIAN SHOULD KNOW

DR. GONZALO ENCINA S. (1)

1. Bioquímico, PhD. Laboratorio de Oncología y Genética Molecular. Clínica Las Condes.

Email: gencina@clc.cl

### RESUMEN

*El cáncer es una patología con prevalencia en alza y cuyo origen se encuentra en el DNA, más específicamente en las alteraciones que lo afectan, y que finalmente se traducen en la desregulación del ciclo celular y de los mecanismos celulares reparadores del DNA. La desregulación del ciclo celular se traduce finalmente en la formación de tumores, que pueden invadir tejidos u órganos distantes, provocando la muerte del paciente. Conocer y entender las alteraciones y/o daños que puede sufrir el DNA permite comprender el proceso de carcinogénesis a escala molecular, pero también a escala humana. Esta revisión pretende actualizar y/o clarificar algunos conceptos moleculares básicos del cáncer, cómo éstos pueden estudiarse en un laboratorio de biología molecular y cómo pueden ayudar a mejorar la práctica clínica con un paciente oncológico.*

*Palabras clave: Cáncer, DNA, gen, mutación, polimorfismo, PCR, análisis genético.*

### SUMMARY

*Cancer prevalence is rising worldwide. The main pathogenic events of this devastating disease are alterations in the DNA, which eventually result in the dysregulation of both the cell cycle and DNA repair mechanisms. This dysregulation of the cell cycle results in the formation of a tumor, from which cancer cells disseminate to distant organs, finally bringing about patient death. Knowledge and understanding of the nature of the DNA alterations is essential to the comprehension of the carcinogenic process at both a molecular and human scale. This review aims to update and clarify some basic molecular concepts in cancer,*

*focusing principally on how alterations can be studied within the molecular biology lab, and how this discipline can improve clinical cancer practice.*

*Key words: Cancer, DNA, gene, mutation, polymorphism, PCR, genetic analyses.*

### INTRODUCCIÓN

La alta prevalencia del cáncer a nivel mundial y la gravedad de sus implicancias lo han convertido en la más icónica de las patologías humanas. Es así como prácticamente cualquier persona tiene una noción más o menos acertada de qué es el cáncer. La Organización Mundial de la Salud define al cáncer como "un proceso de crecimiento y diseminación incontrolado de células que puede aparecer prácticamente en cualquier lugar del cuerpo. El tumor suele invadir el tejido circundante y puede provocar metástasis en puntos distantes del organismo". Sin embargo, lo que mayoritariamente no se sabe es que el cáncer podría también definirse como una enfermedad del DNA, y que como consecuencia del daño en el DNA se afecta la proliferación celular con todas las consecuencias frecuentemente conocidas.

El DNA es otro ícono de las ciencias biológicas, con una estructura tridimensional de doble hélice fácilmente reconocible e instalada en el subconsciente colectivo. Destaca además por ser la molécula codificadora de las instrucciones genéticas usadas en el desarrollo y funcionamiento de todos los organismos vivos conocidos y algunos virus. Además, es la molécula responsable de la transmisión hereditaria. Sin embargo, poco se sabe sobre las alteraciones que puede sufrir el DNA, de sus repercusiones, o de los mecanismos que utiliza el organismo para defenderse o reparar los daños a los que estamos habitualmente expuestos. Entendiendo los tipos de alteraciones y/o daños que puede sufrir el DNA es posible comprender el proceso de carcinogénesis desde un punto de

vista molecular, pero a la vez amplio, y aplicable en el entorno clínico diario. Esta revisión pretende, en términos muy simples, actualizar y/o clarificar algunos conceptos moleculares básicos del cáncer y cómo éstos pueden estudiarse en un laboratorio de biología molecular.

### NUEVO DOGMA DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR

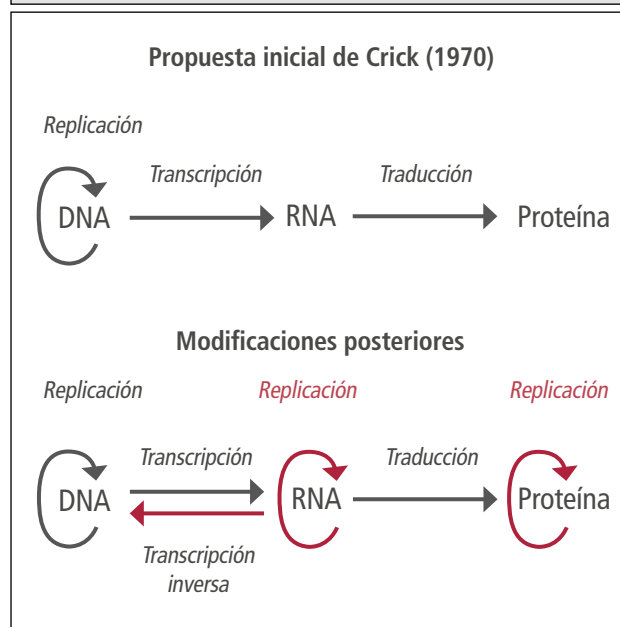
El dogma central de la biología molecular es un concepto que ilustra el mecanismo de transmisión de la herencia genética y de su expresión, formulado por Francis Crick en 1970 (1). Inicialmente se proponía un sentido unidireccional en el flujo de la información genética, comenzando por el DNA, seguido por el proceso de transcripción<sup>1</sup> a RNA y finalmente por la traducción<sup>2</sup> a una proteína. Actualmente se sabe que el proceso de flujo de la información genética es bidireccional, con procesos como la transcripción inversa o paso de RNA a DNA, fenómeno utilizado por retrovirus para multiplicarse en las células infectadas. El DNA puede también duplicarse, generando una nueva copia de DNA. Además, algunas proteínas son capaces de duplicarse y proliferar en ausencia de DNA, como en el caso de los priones (Figura 1).

### ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE UN GEN.

Actualmente se define como gen a un segmento de DNA que codifica para cualquier molécula con actividad biológica<sup>3</sup>, no sólo proteínas. Así, encontramos genes que codifican para ribozimas (fragmentos de RNA que cortan y destruyen a otro RNA), RNA de transferencia (tRNA) necesarios para la síntesis de proteínas, micro-RNA (miRNA) o RNA con actividad reguladora de la expresión génica, entre otras, siendo las proteínas el producto principal (en adelante generalizaremos como proteínas al producto de la expresión génica). Funcionalmente, los genes están divididos en 2 regiones: (i) la **región codificante** y (ii) la **región promotora**. Se llama **región codificante** al segmento de DNA que contiene la información que dará origen a una proteína. Por otro lado, la **región promotora** (o promotor) es un segmento de DNA localizado inmediatamente adelante o "rio arriba" de la región codificante, y que posee una función reguladora de la expresión génica. El promotor es el responsable de que no todos los genes se expresen en todas las células del cuerpo. Así, la insulina se expresa sólo en las células beta del páncreas y no en neuronas o cardiomiocitos. En otras palabras, puede visualizarse al promotor como un interruptor genético que determina la expresión específica de una proteína en un tejido particular, o en un ciclo circadiano día/noche, o en respuesta a un estímulo específico.

La **región codificante** a su vez esta dividida funcionalmente en 2 tipos de segmentos; (i) los exones y (ii) los intrones. Los exones e intrones se intercalan ordenadamente como vagones de un ferrocarril. Los exones contienen la información genética cifrada mientras que los intrones no. Los intrones deben ser removidos, dejando únicamente a los exones alineados y ordenados. Este proceso se conoce como corte y empalme o "**splicing**" y genera una secuencia de RNA específica, más corta que su contraparte de DNA.

### FIGURA 1. DOGMA CENTRAL DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR



Concepto propuesto inicialmente en 1958 por Francis Crick, postulándose nuevamente en un artículo de la revista Nature publicado en 1970, que ilustra el mecanismo unidireccional de transmisión y expresión de la herencia, desde el DNA hasta las proteínas, pasando por el RNA. El dogma inicial postulaba que sólo el ADN puede duplicarse y, por tanto, reproducirse y transmitir la información genética a la descendencia. Actualmente se ha "ampliado" el dogma debido al descubrimiento de la transcriptasa inversa, enzima capaz de transformar el RNA a DNA, presente en retrovirus, o los priones, proteínas capaces de replicarse en ausencia de DNA, o de las ribozimas, RNAs con propiedades autocatalíticas capaces de modificarse y duplicarse a sí mismos en ausencia de proteína y ADN. Otra situación que rompe con la secuencia definida por el dogma es la posibilidad de obtener proteína in vitro, en un sistema libre de células y en ausencia de ARN, por lectura directa del ADN mediante ribosomas, en presencia de neomicina.

<sup>1</sup>Se llama transcripción al proceso de paso de DNA a RNA. Tanto el DNA como el RNA están compuestos por las mismas unidades básicas, los nucleótidos adenina (A), timina (T), guanina (G) y citosina (C). Haciendo una analogía literaria es posible imaginar que el DNA y RNA "hablan" un mismo idioma, el idioma de los nucleótidos. Cobra sentido entonces el hecho que el nombre del proceso de paso de DNA a RNA se llame transcripción, ya que solo se está transcribiendo o copiando un mensaje en el mismo idioma.

<sup>2</sup>Se llama traducción al proceso de paso de RNA mensajero (o mRNA) a una proteína. A diferencia del DNA y RNA, las proteínas están compuestas por unidades básicas distintas a los nucleótidos, los aminoácidos. Continuando con la analogía anterior, en el paso del RNA a proteínas existe un "cambio de idioma", traduciendo el idioma de los nucleótidos al idioma de los aminoácidos.

<sup>3</sup>Inicialmente se aceptaba el axioma de "Un gen, una proteína" haciendo referencia a que cada proteína de nuestro cuerpo estaba codificada por su único y exclusivo gen. El genoma humano esta compuesto por aprox. 27000 genes. Sin embargo, poseemos mucho más de 27000 proteínas distintas. En la actualidad se sabe que un gen puede dar origen a más de una proteína mediante un proceso llamado "corte y empalme alternativo" o "splicing alternativo".



### El código genético y los tipos de alteraciones genéticas

El DNA está compuesto por los nucleótidos A, T, C y G. La combinación de estas cuatro “letras” en triadas llamadas codones, dan origen a una biblioteca genética con aproximadamente 27000 “libros” o genes, todo esto dentro de cada una de nuestras células nucleadas. Las distintas combinaciones de nucleótidos en diferentes codones dan finalmente origen a 23 aminoácidos. Algunas combinaciones tales como T-A-G no codifican para un aminoácido sino que son señales de término de la traducción, es decir, donde se detiene la síntesis de la cadena proteica. Una característica importante del código genético es que más de un codón puede codificar para un mismo aminoácido. Por ejemplo, las combinaciones G-G-G y G-G-A codifican para el aminoácido glicina. Se agrega así un sistema de seguridad frente a alteraciones en el DNA para que, aunque cambie G por A, no se produzca un cambio en la proteína ya que ambas combinaciones dan origen al mismo aminoácido, glicina. El orden de importancia de cada letra de un codón aumenta de derecha a izquierda, siendo el primer nucleótido fundamental en la codificación de cada aminoácido. Un cambio en la primera letra del codón siempre cambiará el aminoácido codificado.

### TIPOS DE ALTERACIONES GENÉTICAS

Nuestro organismo y nuestro DNA está sometido constantemente a la acción de agentes nocivos con capacidad de introducir alteraciones en la secuencia de nucleótidos; radiación UV, tabaco, polución ambiental, etc. Una secuencia de DNA puede sufrir tres tipos de alteraciones principales:

1. **Sustituciones nucleotídicas.**
2. **Inserciones nucleotídicas.**
3. **Deleciones nucleotídicas.**

Las sustituciones son remplazos de un nucleótido por otro. El ejemplo anterior grafica una sustitución de G por A en el codón que codifica para glicina. Algunas sustituciones pueden (o no) cambiar el aminoácido. Aquellas sustituciones que no cambian el aminoácido se denominan sustituciones sinónimas. Por otro lado, las **inserciones y deleciones**, como sus nombres indican, agregan o eliminan letras del código, generando un corrimiento en el marco de lectura genética. En otras palabras, desde el lugar de inserción (o deleción) nucleotídica en adelante se cambia el sentido del código, generándose una cadena peptídica completamente diferente a la originalmente codificada y/o generando una proteína más corta o truncada debido a la aparición aleatoria de un codón de término temprano.

Existen otros tipos de alteraciones que implican grandes reordenamientos o rearrreglos genético o genómicos, los que pueden incluir pérdida (o duplicaciones) de fragmentos de genes, genes completos, fragmentos de cromosomas e incluso cromosomas completos, con un muy amplio espectro de repercusiones.

Alteraciones nucleotídicas en regiones intrónicas también pueden afectar la naturaleza o actividad de la proteína (recordemos que los intrones

no contienen secuencias codificantes). La región intrónica inmediatamente colindante al exón contiene señales para el correcto *splicing* del mRNA. Alteraciones en esta región, aunque no alteran directamente la codificación de aminoácidos, pueden producir la retención total o parcial de un intrón, o la pérdida total o parcial de un exón, cambiando la naturaleza de la proteína sintetizada.

### MUTACIONES VERSUS POLIMORFISMOS

Cuando se piensa en alteraciones en el DNA es casi inevitable asociar el término “**mutación**”. El término mutación describe aquellas alteraciones nucleotídicas que producen un cambio drástico en la función de la proteína. Este cambio puede incluir pérdida total o parcial de la función de la proteína. Podemos poner como ejemplo una mutación que altere la estructura de una enzima, haciéndola permanentemente inactiva. Por otro lado, una mutación puede ser responsable de la activación permanente de un receptor de membrana, gatillando una respuesta aún en ausencia de la unión del ligando específico. Las mutaciones pueden entonces producir alteraciones tanto por pérdida como por ganancia de función. Una mutación puede ser la responsable de la generación de una proteína truncada sin función, o alterar levemente la estructura tridimensional de la proteína, pudiendo afectar fuertemente la interacción con otras proteínas de un complejo proteico mayor. Es decir, es muy difícil predecir el efecto de una alteración genética por el solo hecho de saber su ubicación en el genoma, y confirmar el efecto de una mutación requiere de estudios funcionales de la proteína en estudios *in vitro*.

No todos los cambios nucleotídicos producen alteraciones drásticas en la función de la proteína. Algunas alteraciones nucleotídicas están presentes en más del 1% de la población sin afectar la salud del individuo que la porta. Incluso, es posible que dichas alteraciones confieran una ventaja adaptativa frente al individuo que no la porta. Estas alteraciones se denominan **polimorfismos** y son responsables de la diversidad genética entre distintos individuos y/o étnicas entre distintas poblaciones. Un ejemplo clásico es un polimorfismo muy frecuente en la población japonesa que afecta la actividad de la enzima metabolizadora de alcohol Acetaldehído deshidrogenasa tipo 2 (ALDH2). Los portadores de este polimorfismo no son capaces de metabolizar el acetaldehído producido por la degradación del etanol. Aunque son perfectamente sanos, los portadores acumulan acetaldehído en la circulación con efectos disfóricos como náuseas y enrojecimiento facial, protegiéndolos contra el alcoholismo, problema de salud pública muy importante en Chile y Latinoamérica.

Finalmente, se denominan **variantes alélicas** a aquellas alteraciones nucleotídicas con un efecto incierto o desconocido. Las variantes alélicas pueden explicarse por cambios nucleotídicos sinónimos donde el cambio de nucleótido no cambia el aminoácido (como el mencionado anteriormente), cambios nucleotídicos silentes o aquellos que caen en intrones o regiones no codificantes ni regulatorias. Finalmente puede ocurrir que el cambio nucleotídico efectivamente cambie el aminoácido, pero que este cambio no afecte de forma conocida la función de la proteína.

## MUTACIONES SOMÁTICAS Y MUTACIONES DE LÍNEA GERMINAL

Aquellas mutaciones que se localizan sólo en el DNA de las células tumorales se denominan mutaciones somáticas. Por otro lado, una mutación puede originarse (aleatoriamente) en células de la línea germinal de un individuo y será por lo tanto heredada a su descendencia en una proporción mendeliana. Así, esta mutación heredada estará presente en todas las células del cuerpo del individuo. Este tipo de mutaciones se denominan mutaciones de línea germinal. Las mutaciones somáticas pueden asociarse con la agresividad tumoral o con respuesta a terapias con anticuerpos monoclonales. La detección de mutaciones somáticas puede ofrecer una alternativa terapéutica a pacientes que serán buenos respondedores de acuerdo a perfil mutacional tumoral que posea. De lo contrario, la detección de un paciente portador de una mutación somática que lo haga mal respondedor a una terapia dada podría evitar efectos adversos severos sin un beneficio terapéutico. Este es el caso de la detección de mutaciones en el gen KRAS para pacientes con cáncer colorectal. La detección mutaciones en el gen KRAS que activan permanentemente a la proteína KRAS permite distinguir aquellos pacientes que no responderán a terapias con anticuerpos monoclonales dirigidos al receptor de EGFR.

Las mutaciones de línea germinal pueden predisponer a un individuo portador al desarrollo de cáncer. En otros casos, la presencia (o ausencia) de una determinada mutación puede confirmar (o descartar) un diagnóstico basado solamente en los hallazgos clínicos. Podemos mencionar mutaciones en genes como RET, PTEN, APC, BRCA1 y BRCA2, entre muchos otros. Las mutaciones en estos genes pueden activar o inhibir constitutivamente a la proteína, con efectos diversos según cada caso. Así, un niño que haya heredado una mutación activante en el codón 918 del gen RET tiene un 99% de probabilidades de desarrollar cáncer medular de tiroides antes del 1er año de vida. Una mujer portadora de una mutación inactivante en el gen BRCA1 tiene un riesgo aumentado de desarrollar cáncer de mama y/o ovario a edad temprana. En cada caso, el conocimiento de la presencia de una mutación en la línea germinal entrega información valiosa que permitirá ofrecer una tiroidectomía profiláctica en el caso del gen RET, o una vigilancia activa en el caso de una mujer portadora de una mutación en BRCA1.

## LABORATORIO DE BIOLOGÍA MOLECULAR EN ONCOLOGÍA: ¿CÓMO SE DETECTAN LAS MUTACIONES?

La solicitud de búsqueda de mutaciones de línea germinal se realiza previa sospecha clínica y de acuerdo a criterios de inclusión bien definidos. La entrevista previa con el paciente en la que se indaga por antecedentes familiares relevantes, construyéndose una genealogía lo más

completa posible cobra una gran relevancia. De esta forma es posible descartar la realización de un estudio genético en casos en que no hay reales antecedentes de predisposición familiar al desarrollo de cáncer. En el caso de haber antecedentes fundados que avalen la realización de un estudio genético, éste debe realizarse en el paciente afectado con cáncer. Basta con la toma de una muestra de sangre (en tubo con anticoagulante) para extraer el DNA de leucocitos. En el caso de las mutaciones somáticas, se requiere una muestra tumoral para extraer el DNA de las células cancerosas. Normalmente se utilizan los tacos de tejido tumoral fijado en formalina y embebido en parafina. Un patólogo debe seleccionar la zona del tejido con la mayor proporción de células tumorales. Cabe recordar que una muestra de tejido tumoral es un tejido heterogéneo, compuesto tanto por células tumorales como por células normales. Debido a que la mutación está presente sólo en ciertas células tumorales, es fundamental el trabajo del patólogo en la identificación de las células tumorales para la extracción del DNA. De lo contrario, las células tumorales podrían estar sub-representadas en un contexto de células normales, arrojando un posible resultado falso negativo.

## PCR: reacción en cadena de la polimerasa

La tarea de encontrar una mutación en un gen del genoma humano equivale a hallar una falta ortográfica en una página de un libro de una biblioteca con 27000 ejemplares. Esa biblioteca es el **genoma humano con aproximadamente 27000 genes**, cuyas secuencias se conocen completamente gracias a los dos proyectos simultáneos de secuenciación del genoma humano, uno financiado con fondos públicos y dirigido por el Instituto Nacional de Salud Norteamericano NIH (2) y otro financiado con fondos privados y llevado a cabo por la compañía *Celera Genomics* dirigida por Craig Venter (3). Con esto en mente, la estrategia de búsqueda de una mutación puede realizarse de forma dirigida a un nucleótido específico, en un exón específico de un gen de interés, en caso de tratarse de una mutación conocida (por ejemplo, se sabe que la mutación V600E que cambia el aminoácido 600 de la proteína de valina a ácido glutámico, se ubica en el nucleótido 1799 del gen BRAF, en el que se sustituyó T por A). En otras palabras, es equivalente a ir directamente a la página 1000 de "El Quijote de la Mancha" porque sabemos que en esa particular edición del libro existe una falta ortográfica. Por otro lado, si no se conoce la mutación específica, se debe examinar la secuencia completa del gen, letra por letra, en busca de alguna diferencia con respecto a la secuencia de referencia conocida. En otras palabras, se debe leer completamente el libro en busca de una eventual falta ortográfica. Estas tareas se han facilitado gracias a la **técnica de PCR**, acrónimo del inglés "*Polymerase Chain Reaction*" o reacción en cadena de la polimerasa. La técnica de PCR fue desarrollada por Kary Mullis (4) en 1983 y su propósito es amplificar un fragmento de ADN particular, partiendo de un mínimo; en teoría basta partir de una única copia de

<sup>4</sup> La vía de señalización de EGFR esta comúnmente activada en varios tipos de cáncer por la sobreexpresión del receptor de EGF. Normalmente la vía se activa por unión de un ligando al receptor de EGF, el cual se dimeriza y activa, transmitiendo y amplificando la señal hacia el interior de la célula hasta el núcleo donde se iniciará la expresión de un sinnúmero de genes que orquestrarán una respuesta celular coordinada y regulada. Esta señal se transmite al núcleo celular a través de una serie de proteínas intermediarias que traspasan una señal química (ej. fosforilación) de una a otra, como una posta de relevos en atletismo o un efecto dominó. Cuando una de las proteínas intermediarias (como KRAS) esta mutada y constantemente activada, la señal de activación se envía al núcleo celular pese a no haber estímulo alguno en el receptor de EGF. Pacientes con mutaciones en KRAS no serán buenos respondedores a terapias que busque bloquear el receptor de EGF ya que la vía seguirá activa por acción de la proteína KRAS mutada.

ese fragmento original, o molde. Volviendo a la analogía literaria inicial, la técnica de PCR puede imaginarse como una fotocopiadora génica que permite sacar múltiples copias de la página 1000 de "El Quijote de la Mancha" o de cualquier otro de los 27000 "libros" o genes. Tras la amplificación se obtiene una gran cantidad de DNA "fotocopiado" lo que facilita mucho la identificación de cualquier mutación, por baja que sea la abundancia relativa del DNA mutado respecto al DNA normal. Esta técnica tiene un sinnúmero de otras aplicaciones como detección de virus o bacterias, identificación de personas (cadáveres) o hacer investigación científica sobre el ADN amplificado. Con el tiempo, la técnica de PCR ha derivado en una serie de otras técnicas más específicas, sofisticadas y sensibles, pero que comparten un principio fundamental muy simple; las dos hebras que componen la doble hélice del DNA pueden separarse o volver a unirse específicamente, como una cremallera, con el solo hecho de aumentar o bajar la temperatura.

La técnica de PCR descansa en la propiedad natural de la enzima DNA polimerasa para replicar hebras de DNA. Para ello se emplean ciclos alternados de altas y bajas temperaturas, elevando la temperatura de reacción para separar las dobles hebras de DNA, permitir la replicación de cada una de las hebras simples, dejando que posteriormente vuelvan a unirse al bajar la temperatura, formando más y nuevas dobles hebras tras cada ciclo de replicación. De esta forma se logra una amplificación exponencial de cada hebra de DNA molde original. Debido a que la temperatura necesaria para la separación de las hebras de DNA (fase de desnaturalización del DNA) alcanza los 95°C se emplean ADN polimerasas termoestables, extraídas de microorganismos, generalmente *arqueas*, como *Thermus aquaticus* o *Pyrococcus furiosus*, adaptados a vivir a altas temperaturas (ej. géiseres).

Técnicamente, el proceso de PCR consiste simplemente en una serie de 20 a 35 cambios repetidos de temperatura llamados ciclos. Cada ciclo suele consistir a su vez en 3 etapas a diferentes temperaturas (Figura 2). Las temperaturas usadas y el tiempo aplicado en cada ciclo dependen de gran variedad de parámetros tales como la enzima usada para la síntesis de DNA, la concentración de iones y de los nucleótidos libres necesarios para la síntesis de la nueva hebra de DNA, y la temperatura de unión de los partidores<sup>5</sup>, así como la longitud o tamaño del DNA que se desea amplificar. Hoy, el proceso es parcialmente automatizado mediante un aparato llamado termociclador, que permite calentar y enfriar rápidamente los tubos de reacción, controlando finamente la temperatura necesaria en cada etapa de la reacción<sup>6</sup>. En la práctica, los "ingredientes" de una PCR son (i) una mínima cantidad del DNA molde que se desea amplificar (como el DNA extraído de un tumor), (ii) los partidores específicos para el fragmento de DNA que deseamos amplificar, (iii) la enzima DNA polimerasa termoestable, (iv) un exceso de nucleótidos libres A, T, C y G que formarán parte de las nuevas hebras

de DNA que se sintetizarán en cada ciclo y finalmente (v) agua, sales y iones necesarios para ofrecer condiciones de pH óptimas, todo en un tubo de ensayo de un volumen menor a 1 mL. El tubo se somete a tres distintas temperaturas en forma cíclica, obteniéndose finalmente un tubo con gran cantidad de copias del DNA molde original.

### Partidores y su rol en la especificidad de la amplificación

¿Cómo puedo amplificar específicamente una región de un gen en la que sospecho puede existir una mutación? La **especificidad** de la reacción de PCR está dada por los **partidores o "primers"**. Como se mencionó, se conoce completamente la secuencia del genoma humano. Esto es equivalente a decir que sabemos exactamente lo que dice cada uno de los 27000 libros de nuestra biblioteca génica. La probabilidad de que más de un gen o "libro" contenga una página que comience y finalice con exactamente la misma combinación de palabras es muy baja. Entonces, conociendo las secuencias nucleotídicas o "palabras" con que comienza y termina nuestra página de interés, podemos especificar nuestro "fotocopiado génico" exactamente a nuestra página deseada. En otras palabras, es como utilizar en nuestro computador un procesador de texto para que busque una página que comience y termine con una combinación específica de palabras. Las palabras iniciales y finales corresponden a las secuencias hacia las cuales se dirigen los partidores para alinearse y unirse por complementariedad de bases, dando así inicio al proceso de amplificación. La enzima DNA polimerasa "lee" una secuencia de DNA de hebra simple y sintetiza la hebra complementaria inmediatamente a medida que avanza en la lectura, como un escáner genético; si lee una A, introduce una T, si lee una G, introduce una C a la nueva cadena de DNA en formación. Sin embargo, para poder comenzar a sintetizar las copias de DNA, la DNA polimerasa necesita instalarse sobre una pequeña región de DNA de doble hebra. Esta región está dada por la unión del partidador diseñado in vitro a la secuencia blanco en el genoma. Así se da inicio específicamente al copiado del DNA en la región escogida previamente.

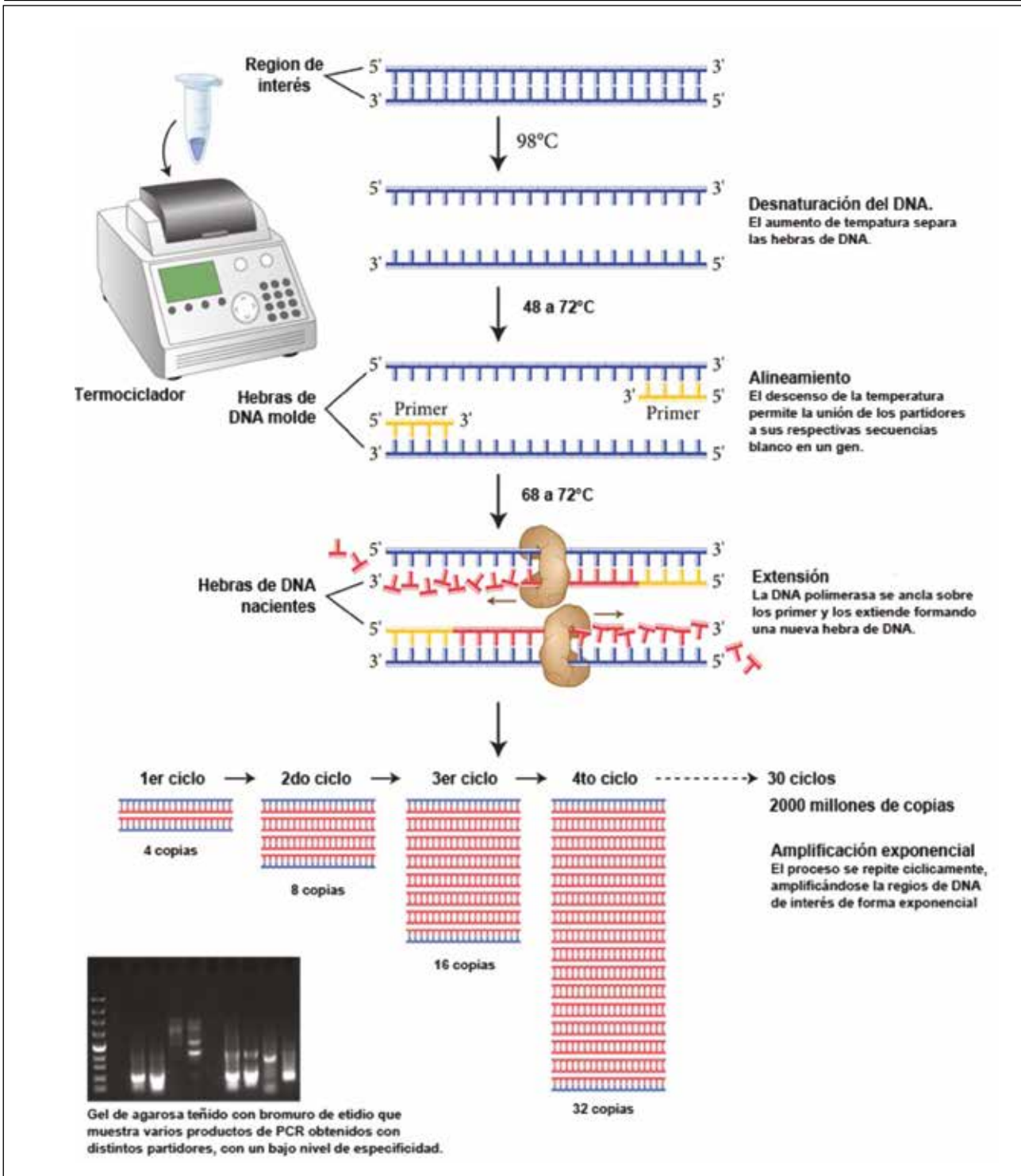
### SECUENCIACIÓN GÉNICA Y OTRAS TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO MOLECULAR

Una vez amplificado un gen mediante PCR, el fragmento de DNA amplificado o amplicón puede secuenciarse y leerse completamente, letra por letra, nucleótido por nucleótido. La secuencia resultante se entrega como un gráfico llamado electroforetograma (Figura 3) con cientos de *peaks* de cuatro colores que representan los cuatro nucleótidos. La ausencia de un *peak*, o un *peak* extra, o un doble *peak*, son señales que pueden dar cuenta de la presencia de una mutación. El análisis profesional y acucioso de las secuencias permite discriminar entre una mutación real y posible falsos positivos producto de artefactos propios de la técnica de secuenciación.

<sup>5</sup>Los partidores son fragmentos cortos de DNA de hebra simple de aproximadamente 15 a 25 nucleótidos de longitud, diseñados específicamente para ser complementarios a la secuencia génica de interés según las reglas de Watson y Crick donde A se une a T y C se une a G.

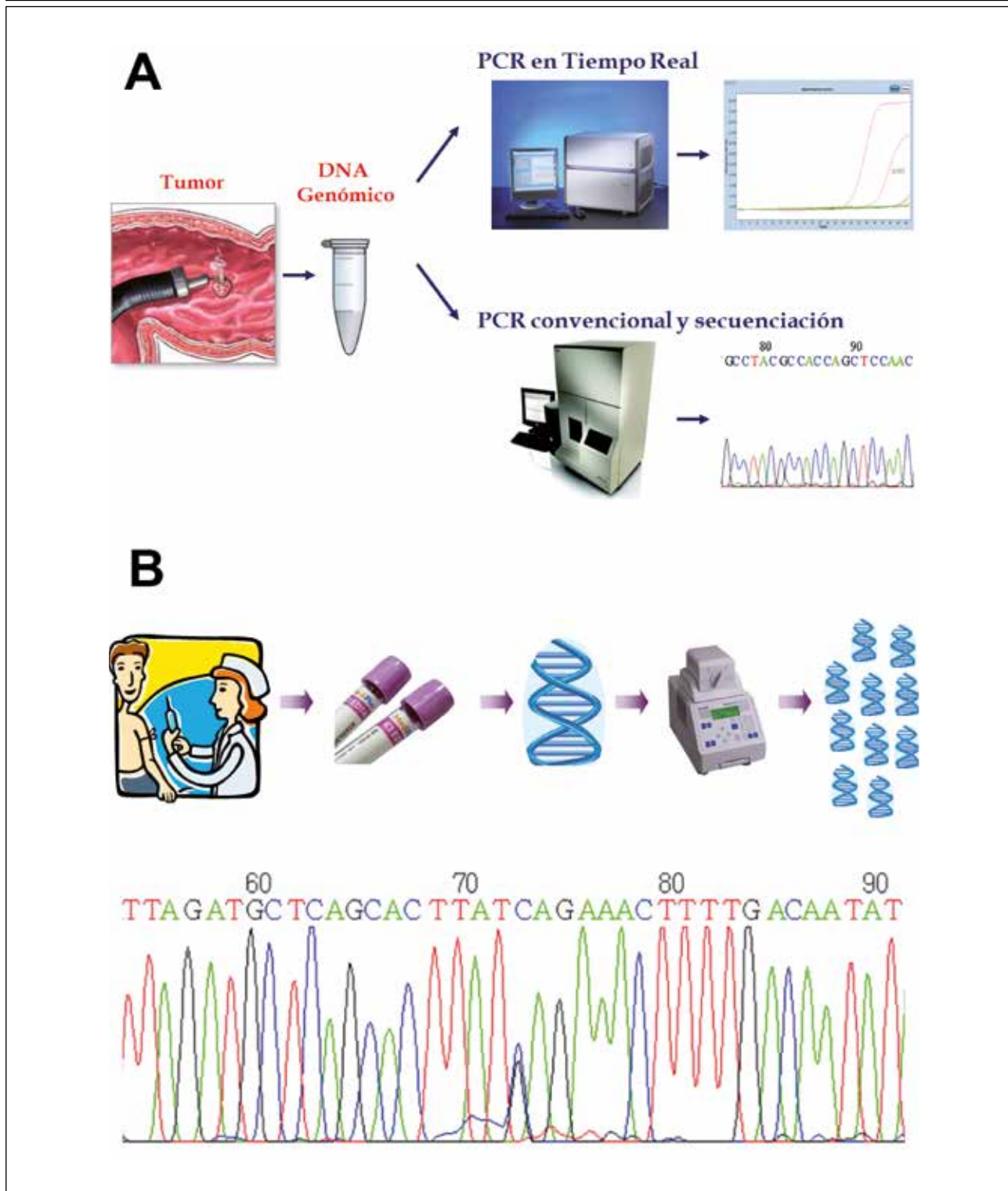
<sup>6</sup>El sistema original usaba grandes fuentes con agua a distintas temperaturas en las cuales se sumergían manualmente los tubos de ensayo con la mezcla de reacción, durante varios ciclos.

FIGURA 2. REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA O PCR



Esquema del proceso cíclico de amplificación de un fragmento de DNA específico, por acción de la DNA polimerasa. Al subirse la temperatura de la reacción se logra separar las 2 hebras del DNA. Bajando la temperatura se logra la unión específica al DNA blanco de unos pequeños fragmentos de DNA, llamados partidores o primers, diseñados in vitro para ser compatibles con regiones conocidas del gen que se desea estudiar. Esta unión permite el posicionamiento correcto de la polimerasa, la que comienza a replicar la hebra molde usando nucleótidos libres agregados a la mezcla de reacción. Al cabo de 30 ciclos se habrá logrado la generación de más de 2 mil millones de copias del fragmento original, permitiendo tener una gran cantidad de DNA de interés replicado para la realización de diversos estudios, como la secuenciación en busca de mutaciones. Esquema adaptado de New England Biolabs.

FIGURA 3. ESQUEMA GENERAL DE LAS ESTRATEGIAS PARA ESTUDIO DE MUTACIONES



(A) El estudio de mutaciones somáticas se realiza a partir del DNA extraído de una pieza tumoral. Es amplificado mediante PCR y estudiado por secuenciación o PCR en tiempo real, técnica que incorpora partidores fluorescentes que permiten aumentar enormemente la sensibilidad y disminuir los tiempos de trabajo. (B) El estudio de mutaciones de línea germinal se realiza a partir del DNA extraído de una muestra de sangre del paciente. Se amplifica mediante PCR y se secuencia en busca de mutaciones, las que se visualizan en un electroforetograma como el doble peak correspondiente al nucleótido 73 de la secuencia mostrada.

Existen otras técnicas moleculares utilizadas en el diagnóstico molecular de una mutación o alteración genética. Podemos destacar algunas como **(i) hibridación *in situ* de DNA fluorescente o FISH** (del inglés ***Fluorescence in situ hybridization***), que permite realizar estudios de citogenética molecular, detectando anomalías cromosómicas grandes como aneuploidias o reordenamientos cromosómicos, lo que puede implicar la pérdida o sobre-representación de aquellos genes que se encuentren en fragmento cromosómico estudiado. En la técnica de FISH se utiliza un fragmento de DNA de hebra simple llamado sonda que es complementario a la región cromosómica de interés, y que esta marcado con una molécula fluorescente. La sonda fluorescente permite la visualización microscópica de los fragmentos cromosómicos duplicados y su cuantificación. **(ii) La técnica de MLPA o *Multiplex ligation-dependent probe amplification*** permite detectar rearrreglos genéticos grandes, como pérdidas o duplicaciones de exones de un gen, lo que puede implicar la obtención de una proteína truncada y sin función o una enzima inactiva. Esta técnica también se basa en la unión de una sonda fluorescente específica para distintas regiones de un gen específico. A diferencia de la técnica de FISH que permite visualizar rearrreglos en un cromosoma, la técnica de MLPA permite visualizar rearrreglos en un gen. Los resultados se visualizan en un equipo de PCR adaptado para detectar la señal fluorescente de la sonda y cuantificarla. **(iii) Los microarreglos de DNA o DNA *microarray*** permiten ver el patrón de expresión de miles de genes a la vez. Utilizando el mismo principio que las técnicas de FISH y MLPA donde sondas marcas fluorescentemente, permiten visualizar la presencia, ausencia y/o cantidad relativa de miles de genes (o de mRNA) a la vez. Sistemas robotizados logran ordenar sobre una pequeña superficie como un portaobjeto de vidrio miles de pequeñísimas gotas, cada una conteniendo sondas o fragmentos de distintos genes conocidos. El portaobjeto con las sondas adheridas se incuba con una muestra de DNA (ej. DNA total extraído de un tumor), su resultado se compara con el resultado obtenido de una muestra control (ej. tejido sano). Así es posible visualizar el patrón de expresión génica, de forma amplia, pero específica, y con mucha sensibilidad. Cabe mencionar

que gran parte de las patologías con un componente genético tienen más de un gen alterado, por lo que la visualización a través de DNA *microarray* de la expresión génica permite detectar conjuntos de genes potencialmente alterados e involucrados en algún cáncer. Detección de DNA libre circulante de células tumorales circulantes se presentan como alternativas diagnósticas y pronósticas a corto plazo. En Clínica Las Condes ya se trabaja en un banco de suero y plasma de pacientes con cáncer para la detección de DNA tumor libre en la circulación que permita a futuro la implementación de una técnica de pronóstico o seguimiento que sólo requiera de una muestra de sangre por parte del paciente.

### CONSEJERÍA GENÉTICA

Los avances científicos y tecnológicos han permitido el advenimiento de sistemas de detección de diversos tipos de aberraciones genéticas y genómicas que permiten obtener resultados con una sensibilidad extraordinaria, a una velocidad inimaginada sólo algunos años atrás (ej. sistemas de secuenciación masiva, PCR en tiempo real, etc). Sin embargo, la cantidad y complejidad de los resultados obtenidos puede ser abrumadora e incomprensible incluso para el cuerpo médico y, más importante aún, para el paciente con cáncer. Entender que una mutación puede predisponer al desarrollo de cáncer, que pudo ser heredada (o no) de uno de sus padres y que por lo tanto puede ser transmitida a su descendencia, es fundamental para desarrollar estrategias de prevención y/o de vigilancia activa, y de apoyo emocional. La consejería genética cobra un rol fundamental en el acercamiento de la brecha que existe entre el mundo de la ciencia básica y el paciente. Profesionales capacitados en consejería genética son fundamentales para aclarar dudas y conceptos en un paciente que ya debe lidiar con una carga emocional fuerte relacionada a su enfermedad o a la de un familiar. Entender conceptos básicos de biología molecular del cáncer ayuda a aclarar estos conceptos que parecen oscuros y complejos, pero que en el fondo son simples y disponer de ellos puede hacer una diferencia en el tratamiento integral de un paciente oncológico.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Crick, F., Central dogma of molecular biology. *Nature*, 1970. 227(5258): p. 561-3.
2. Lander, E.S., et al., Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, 2001. 409(6822): p. 860-921.
3. Venter, J.C., et al., The sequence of the human genome. *Science*, 2001. 291(5507): p. 1304-51.
4. Saiki, R.K., et al., Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. *Science*, 1988. 239(4839): p. 487-91.

El autor declara no tener conflictos de interés, con relación a este artículo.

# IMÁGENES EN ONCOLOGÍA: GENERALIDADES Y APLICACIONES

## IMAGING IN ONCOLOGY: BASICS AND APPLICATIONS

DR. ANDRÉS O'BRIEN S. (1), DR. DAVID LADRÓN DE GUEVARA H. (1)

1. Departamento de Diagnóstico por Imágenes. Clínica Las Condes.

Email: aobrien@clc.cl

### RESUMEN

Las imágenes tienen un rol fundamental en la oncología actual, que incluye el diagnóstico, etapificación, evaluación de respuesta al tratamiento y diagnóstico de complicaciones. El examen de mayor importancia en estos pacientes es la Tomografía Computada, que tiene un alto rendimiento y resolución espacial, es rápida y disponible en los distintos centros. Otros exámenes son de ayuda complementaria como el Ultrasonido y la Resonancia Magnética. Los estudios metabólicos, y especialmente los de tipo híbrido como el PET/CT, han mejorado la sensibilidad y especificidad en el estudio de diversas neoplasias, tanto en la etapificación, como en el control de tratamiento y seguimiento. En el futuro, con nuevas técnicas, podremos diagnosticar cánceres en una etapa muy precoz, incluso antes de que se manifiesten clínicamente.

Palabras clave: Imágenes, oncología, PET / CT.

### SUMMARY

Imaging has a pivotal role in oncology, including diagnosis, staging, response assessment to therapy and the diagnosis of complications. The most important modality is Computed Tomography, with high accuracy and spatial resolution, fast and not so expensive. Other modalities are Ultrasound and Magnetic Resonance. Metabolic studies such as PET/CT have high accuracy in staging, and follow up of different cancers. In the future, newer techniques will be available in order to diagnose even smaller asymptomatic cancers.

Key words: Imaging, oncology, PET / CT.

### INTRODUCCIÓN

Las imágenes tienen un rol fundamental en la oncología actual, desde pacientes que se realizan screening para la detección de distintas neoplasias, hasta pacientes con enfermedad avanzada.

En primer lugar, en el chequeo médico pueden detectarse lesiones de pequeño tamaño, que no determinan síntomas, principalmente en órganos intraabdominales a través del Ultrasonido (US), y en pulmones y mama a través de estudios radiográficos (radiografía de tórax y mamografía respectivamente). Con el avance tecnológico, se han agregado otras técnicas de *screening* más sofisticadas, como la Colonoscopia virtual basado en Tomografía Computada (TC), en que se pueden detectar pólipos del colon mayores a 5 mm, TC de tórax para la detección de nódulos pulmonares en pacientes tabáquicos, y Resonancia Magnética (RM) de Próstata para la detección precoz de cáncer en pacientes con Antígeno Prostático Específico (APE) elevado con biopsias negativas.

En pacientes sintomáticos o en los que se sospecha una lesión neoplásica, el estudio por lo general se inicia con exámenes como US o TC, dada su rapidez y disponibilidad y menos frecuentemente con Resonancia Magnética (RM) (en el caso de lesiones hepáticas, pancreáticas o renales). De esta forma se llega a un diagnóstico presuntivo, que se puede confirmar mediante biopsias dirigidas por imágenes, lo que disminuye los costos y acelera el proceso diagnóstico. En general, las biopsias se realizan con el apoyo de US o TC.

Posteriormente, el cáncer ya diagnosticado debe ser etapificado mediante TC de tórax, abdomen y pelvis, o, como ha sido la tendencia de los últimos años, mediante la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) en conjunto con TC (PET/CT), que es una técnica de alta sensibilidad y especificidad para la detección de neoplasias. De esta forma, el

oncólogo y su equipo pueden decidir con el paciente el tratamiento más adecuado para la etapa de la enfermedad en que se encuentra.

Estas mismas modalidades de imagen pueden servir para el seguimiento y control del tratamiento, en que la respuesta de la masa tumoral puede objetivarse a través de distintos criterios como el RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) (1), de manera de poder tener argumentos para mantener, suspender o cambiar un tratamiento.

Finalmente, las imágenes, en especial la TC, pueden diagnosticar complicaciones del cáncer o del tratamiento de éste.

En este capítulo revisaremos principalmente el diagnóstico, seguimiento y complicaciones de algunos cánceres.

### DIAGNÓSTICO

Nadie pone en duda el rol de las imágenes en el diagnóstico de la mayoría de los cánceres, ya sea a través de US, TC, RM y/o PET. Con los avances tecnológicos podemos detectar cada vez cánceres más pequeños, e incluso, en el futuro podremos detectar tejidos predispuestos a la formación de cáncer antes de la formación de una masa propiamente tal. Revisaremos las principales modalidades de imagen, sus indicaciones, ventajas y desventajas.

### INDICACIONES, VENTAJAS Y DESVENTAJAS:

#### Ultrasonido (US)

El US es un examen barato, ampliamente disponible, que no utiliza radiación ionizante ni medio de contraste. Su utilidad principal es como método de *screening* en chequeos médicos (figura 1), o bien como pri-

mer acercamiento en pacientes sintomáticos (figura 2), en especial con sospecha de patología biliar o hepática. También sirve como apoyo para la realización de biopsias percutáneas, que son en tiempo real (figura 3). En general, cualquier lesión visible ecográficamente, es susceptible de ser puncionada.

Mediante la modalidad Doppler color se pueden visualizar estructuras vasculares importantes como la aorta, vena cava inferior, vena porta y arteria hepática, entre otras.

Las desventajas del US son las siguientes: es operador dependiente, no es un examen sistemático, es limitado por el meteorismo abdominal o la textura del paciente y requiere de la cooperación del paciente (respiración, posición).

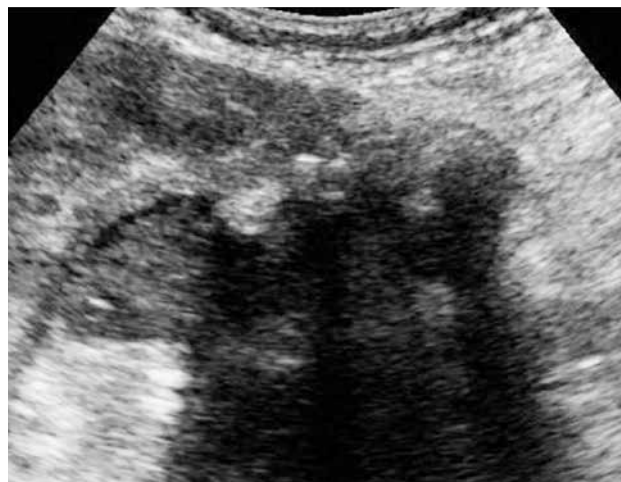


Figura 2. Cáncer de vesícula. Imagen obtenida en eje longitudinal de la vesícula biliar en paciente con dolor abdominal y baja de peso. Se observa una masa que envuelve cálculos biliares y se extiende al parénquima hepático adyacente.



Figura 1. Cáncer de cuerpo pancreático. Imagen axial de ultrasonido a nivel de páncreas en paciente que se realiza chequeo médico. Se identifica una masa hipocogénica que resalta sobre el parénquima hiperecogénico.



Figura 3. Biopsia de masa hepática guiada por ultrasonido. Se realiza biopsia en tiempo real de una masa hepática que dió como resultado un colangiocarcinoma, en paciente de sexo femenino de 32 años.



### Tomografía Computada (TC)

Sin duda alguna el examen que más ha influido en la toma de decisiones de pacientes oncológicos es la TC (2). Examen sistemático, ampliamente disponible en la actualidad, rápido, no operador dependiente, con un alto rendimiento, resolución espacial y la posibilidad de reconstrucciones multiplanares. Esto se debe principalmente a un aumento de la resolución espacial por matrices de mayor tamaño y algoritmos especializados, y a la tecnología multidetector, que permite en segundos cubrir una gran porción corporal manteniendo una alta resolución. Sus desventajas son el uso de radiación ionizante; el uso de medio de contraste yodado que puede ser nefrotóxico en pacientes con función renal límite, y que también puede generar reacciones alérgicas; y su menor resolución por contraste para lesiones hepáticas o pelvianas si se la compara con la RM.

Se indica principalmente para el diagnóstico y etapificación de la enfermedad (figura 4), y como base para el seguimiento. También se pueden realizar biopsias percutáneas bajo TC, en especial en pulmón (figura 5).



Figura 4. Metástasis hepáticas de cáncer de colon. Paciente de sexo masculino de 65 años con una neoplasia de colon se realiza TC de etapificación, que muestra múltiples metástasis hepáticas.

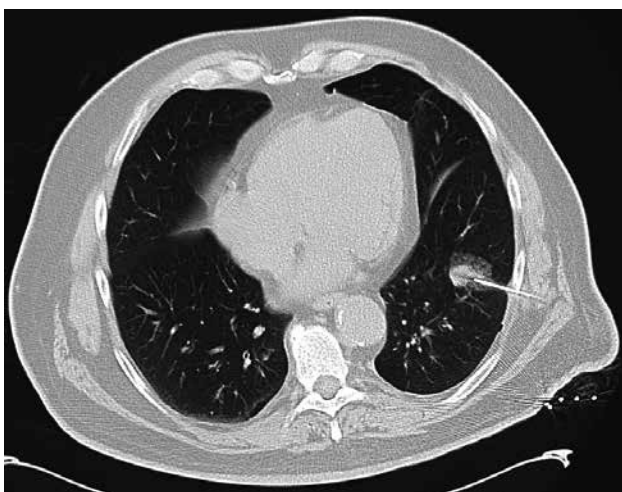


Figura 5. Punción biopsia de nódulo pulmonar bajo TC en paciente fumador de 62 años, con antecedente previo de cáncer renal. El resultado dió metástasis de hipernefroma. No se registraron complicaciones.

### Resonancia Magnética (RM)

Así como la TC es el examen que generalmente se utiliza para ver qué tiene el paciente, la RM es el examen de última línea (a veces de primera línea) para responder una pregunta concreta, como por ejemplo una lesión focal hepática determinada detectada por US o TC, muy pequeña para ser caracterizada, puede ser evaluada de mejor manera con RM. Esto se debe a la mayor resolución por contraste de esta modalidad, y a las distintas secuencias que se disponen (3): T1 con y sin saturación grasa, con y sin contraste, T2 HASTE (secuencia T2 rápida) y T2 TSE de alta resolución (más lenta pero de mejor resolución espacial), STIR (*Short Tau Inversion Recovery, que detecta edema*) y difusión (diferencia lesiones con movimiento restringido versus libre de las moléculas de agua).

Las indicaciones de este examen son: por un lado pacientes jóvenes que requieren seguimiento de largo plazo por patología neoplásica, pacientes nefróticas o con antecedente de reacción alérgica al medio de contraste yodado; y por otro lado pacientes con patología biliopancreática, estudio de lesiones focales hepáticas y esplénicas, estudio de lesiones quísticas complejas renales, estudio de lesiones neoplásicas en la pelvis: cáncer de vejiga, próstata (figura 6), vagina, cervicouterino, endometrio, ovario, recto (figura 7) y canal anal. La RM es especialmente útil en la etapificación T del cáncer de recto, en la diferenciación de lesiones T2 versus T3, que conllevan un cambio en el manejo (4).

Sus ventajas son su alta resolución por contraste de los tejidos blandos, su capacidad intrínseca multiplanar, no utiliza radiación ionizante, y en algunos estudios puede estudiar más allá del nivel anatómico (funcional y molecular). Sus desventajas son su alto costo, largo tiempo de examen, menor disponibilidad y menor resolución espacial que con la TC.

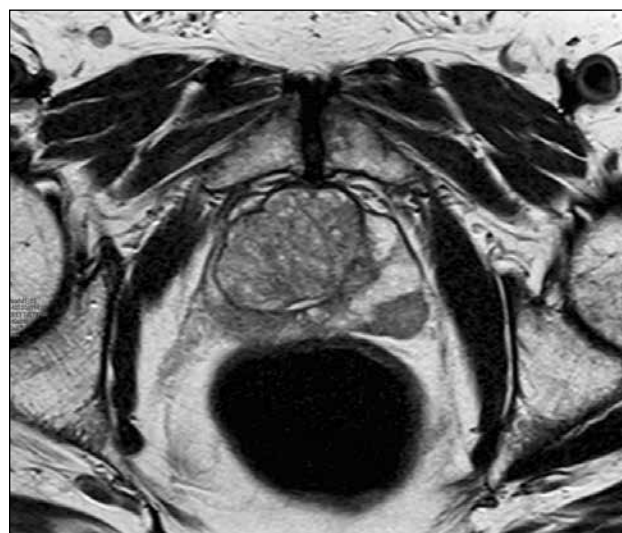


Figura 6. Cáncer de próstata. Secuencia T2 axial de alta resolución a nivel de la próstata, en paciente con APE alto y biopsias negativas. Se observa un nódulo hipointenso en la zona periférica lateral izquierda que fue biopsiado dirigidamente y dió como resultado adenocarcinoma.

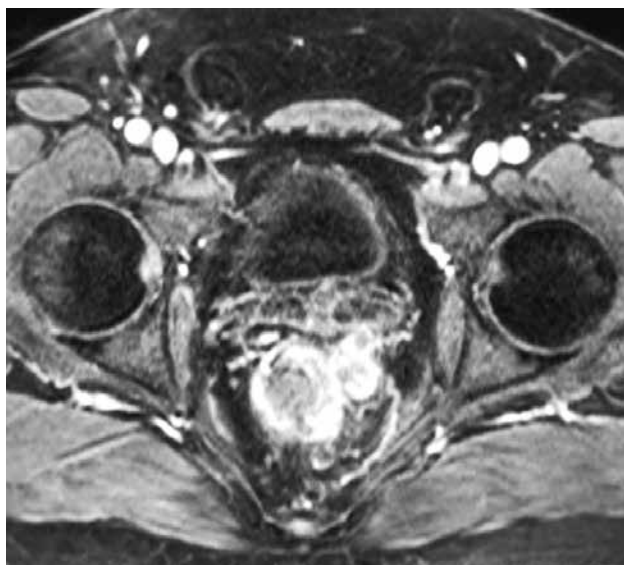


Figura 7. Cáncer de recto. Secuencia T1 postcontraste axial de RM. Se observa engrosamiento de la pared izquierda del recto con extensión a la grasa mesorrectal (compromiso T3), por lo que el paciente debe ir a quimio y radioterapia neoadyuvante previo a la cirugía.

## PET/CT

En un principio, la utilidad del PET (*Positron Emission Tomography*) fue más evidente para neoplasias de alta captación como el linfoma de Hodgkin, melanoma, tumores malignos de cabeza y cuello, y cáncer de pulmón, debido a que aumentaba la sensibilidad de los métodos tradicionales, al detectar lesiones más pequeñas o inaparentes con otros métodos. Sin embargo, su baja especificidad impactaba negativamente en su rendimiento global, disminuyendo su aplicabilidad clínica.

El advenimiento de la técnica híbrida PET/CT, mejoró sustantivamente este problema, ya que al complementar el estudio metabólico con una técnica anatómica, era posible reconocer zonas hipermetabólicas normales (grasa parda, actividad muscular fisiológica, etc) y lesiones benignas hipercaptantes (fracturas, neumonías, etc), evitando un número sustancial de falsos positivos.

Si bien el alto costo de estos estudios fue una limitante importante al comienzo, su masificación fue abaratando paulatinamente los costos, hasta hacerlos competitivos con otros métodos, constituyendo el PET/CT actualmente el examen de elección para un número importante de patologías neoplásicas. Por otro lado, la capacidad de evaluar todo el cuerpo de una sola vez permite ahorrar tiempo y recursos en el estudio de estos pacientes.

Según la evidencia publicada, el PET/CT es útil en el estudio de casi todos los tumores sólidos malignos, a excepción de:

- 1) Neoplasias de vías urinarias, donde su captación de FDG se ve oscurecida por la glucosa marcada eliminada por la orina.
- 2) Tumores de baja captación como el cáncer de próstata y algunos

adenocarcinomas mucinosos o de células en anillo de sello.

3) Tumores del encéfalo dada la alta captación fisiológica cerebral, lo que puede enmascarar lesiones de similar o menor captación.

En la Tabla 1 se presentan las recomendaciones de la guía de Nacional *Comprehensive Cancer Network* 2013 respecto a las indicaciones actuales del PET/CT en diversas neoplasias (C).

Para una mejor descripción se separó en tres tipos de indicaciones:

- 1) Estudio inicial y etapificación.
- 2) Evaluación de tratamiento.
- 3) Seguimiento o vigilancia, para cada tipo de cáncer.

En esta guía se menciona solo el PET/CT con glucosa, y en algunos casos seleccionados el PET/CT óseo con F18-NaF (cáncer de mama y próstata). También se incluye en esta Tabla las patologías en las cuales el PET/CT ha mostrado utilidad en planeación de radioterapia (5, 6).

La captación de glucosa de un determinado tumor es proporcional a su actividad biológica y agresividad, lo que confiere el PET/CT un valor pronóstico intrínseco sea cual sea el tratamiento que se aplique y la eventual respuesta a éste. Índices SUVmax  $\geq 4$  en el tumor primario confieren peor pronóstico en cáncer de mama (7), y valores de SUVmax superiores a 6 determinan mayor mortalidad en cáncer pulmonar (8).

Otro elemento importante en la adecuada definición de un tratamiento y en la estimación pronóstica es la existencia de una segunda neoplasia concomitante, hecho más frecuente en malignidades asociadas al tabaco o en presencia de ciertas mutaciones, con incidencias de hasta 6% en nuestro medio (8, 9).

El PET/CT es una herramienta fundamental para evaluar el efecto de un determinado tratamiento en la actividad metabólica y "viabilidad" de un tumor. Una disminución significativa de la captación después del segundo o tercer ciclo de quimioterapia prácticamente garantiza una respuesta patológica completa una vez finalizada ésta (A). Dicha respuesta ha sido cuantificada con SUVmax y depende del tipo de cáncer y esquema terapéutico de que se trate. Para patologías como el linfoma de Hodgkin se han creado otros escalas de medición cualitativas igualmente eficaces, como los criterios de Deauville (10) (ver Tabla 2).

## Seguimiento

El seguimiento de una neoplasia idealmente debe ser con la misma modalidad de imagen, usualmente la TC. Sin embargo, en pacientes jóvenes se puede intercalar modalidades que no utilizan radiación ionizante como el US o la RM.

Se han utilizado varios métodos para comparar la masa tumoral total luego del tratamiento. Uno de los más simples es el RECIST 1.0 (1), descrito en cortes axiales de TC, que en 2009 fue revisado dando origen a la versión 1.1. De acuerdo a esta nueva versión, en vez de 10 lesiones target en todo el cuerpo se eligen sólo 5. De éstas, dos pueden ser de un mismo órgano. Si la suma de los diámetros mayores de las lesiones

TABLA 1. INDICACIONES ACTUALES DEL PET/CT SEGÚN GUÍA NCCN 2013 (C)

Tipo neoplasia	Etapificación	Control de tto	Seguimiento	Planeación RT (R,P)
Esófago	M0 en estudio tradicional	Pre y post QMT/RT	Sospecha de recurrencia	PET/CT Sugerido
Gástrico	M0 en estudio tradicional	Pre y post QMT/RT	Sospecha de recurrencia	
Colon	M1 potencialmente curable		Sospecha de recurrencia	
Recto	M1 potencialmente curable		Sospecha de recurrencia	
Canal anal	Considerar PET/CT			PET/CT Sugerido
Mama	Etapa III y IV Ca mama inflamatorio	Pre y post QMT	Sospecha de recurrencia	
Cérvico-uterino	Etapificación		Vigilancia	PET/CT Sugerido
Sarcoma uterino	Sospecha enfermedad extrauterina		Sospecha de recurrencia	
Cabeza y cuello	Etapa III y IV Primario oculto	Pre y post QMT/RT		PET/CT Sugerido
Cáncer óseo - Cordoma - Sarcoma de Ewing - Osteosarcoma	Considerar PET/CT PET/CT o scan óseo PET/CT o scan óseo	Post QMT neoadyuvante	Vigilancia Vigilancia	
SNC - Tumores alto grado - Linfoma encefálico - Mtt SNC origen desconocido	Considerar PET/CT corporal Considerar PET/CT corporal	Radionecrosis vs recidiva Pre y post QMT/RT	Sospecha de recurrencia Sospecha de recurrencia	
Pulmón NCP	PET/CT Siempre	Pre y post QMT	Vigilancia	PET/CT Siempre
Pulmón CP	Sospecha enf limitada	Pre y post QMT	Vigilancia	PET/CT Sugerido
Mesotelioma	UCS		Vigilancia	
Ca ovario	UCS			
Ca pancreas	Paciente de alto riesgo			
Sarcoma partes blandas	UCS			
GIST	UCS			
Testicular seminoma		Masa residual > 3 cm	Vigilancia	
Tiroides - Folicular - Anaplásico	Considerar PET		Sospecha recidiva con <sup>131</sup> I(-)	
Linfoma Hodgkin	PET/CT Siempre	Pre y post QMT	Vigilancia	
Linfoma no Hodgkin - Difuso B cels grandes - Cels B en SIDA - T periférico - Micosis fungoide - Resto de LNH	PET/CT Siempre PET/CT Siempre PET/CT Siempre PET/CT Siempre UCS	Pre y post QMT Pre y post QMT Pre y post QMT Pre y post QMT	Vigilancia Vigilancia Vigilancia Vigilancia	
Melanoma	Etapa I y II sintomáticos Etapa III y IV siempre		Vigilancia	
Mieloma múltiple	UCS		Vigilancia	

UCS: Útil en ciertas circunstancias; SNC: Sistema nervioso central; GIST: Gastrointestinal stromal tumor.

**TABLA 2. CRITERIOS DE DEAUVILLE PARA RESPUESTA A QUIMIOTERAPIA EN LINFOMA DE HODGKIN**

Score	Captación de la lesión al PET/CT
1	Sin captación significativa (bajo el fondo o <i>background</i> )
2	Captación $\leq$ mediastino
3	Captación $>$ mediastino pero $\leq$ hígado
4	Captación $>$ hígado
5	Captación $\ggg$ hígado
x	Aparición foco no relacionado al linfoma

*target* aumentan en un 20% o más, o presentan un valor absoluto que ha aumentado en 5 mm o más, se considera progresión de la enfermedad. Por otro lado, respuesta parcial es considerada si la suma de los diámetros mayores de las lesiones *target* presenta una disminución en magnitud de un 30 % o más.

Para tumores como el carcinoma hepatocelular (HCC), que es de carácter hipervasculoso, la evaluación de respuesta mediante RECIST no es la más apropiada, dado que no sólo el tamaño es relevante, sino que también el grado de vascularización, medible por la captación de contraste, ya sea microburbujas en US, contraste yodado en TC o Gadolinio en RM. Lo mismo se utiliza para los tumores estromales gastrointestinales (GIST).

El PET/CT ha sido utilizado con éxito en el seguimiento de diversos tumores (ver Tabla 1), especialmente en aquellos que presentan alta captación como el Linfoma, cáncer pulmonar, mamario, melanoma, y cánceres digestivos. Las características de "marcador biológico" del PET, que permiten una evaluación de la actividad tumoral más que de la variación de tamaño de las lesiones, ha dado un valor agregado al método, complementando los criterios RECIST.

### Complicaciones de tumores

Las complicaciones o emergencias que pueden presentar pacientes oncológicos son múltiples, y se dividen en complicaciones del tumor, del tratamiento de éste o de condiciones comórbidas. El diagnóstico debe ser precoz, dado que tienen una alta morbimortalidad. Los estudios de imágenes son cruciales en el diagnóstico, comandados por la TC.

Específicamente en abdomen, las complicaciones tumorales son las siguientes, entre otras: obstrucción intestinal mecánica (figura 8), perforación de víscera hueca, hemorragia intra o retroperitoneal (figura 9), obstrucción venosa (trombosis o compresión extrínseca) (figura 10), infección, obstrucción del tracto genitourinario, obstrucción biliopancreática y ascitis a tensión.

Las complicaciones del tratamiento pueden ser postquirúrgicas, y posterior a quimioterapia, radioterapia, radiofrecuencia y trasplante de médula ósea. En este grupo se incluyen las filtraciones anastomóticas, enfermedad de injerto contra huésped (Figura 11) e infecciones (Figura 12).

En conclusión, el rol de la Radiología es fundamental durante el proceso de estudio, etapificación, seguimiento, y complicaciones de los pacientes oncológicos. Es importante conocer las indicaciones, ventajas y limitaciones de las distintas modalidades de imagen, con el fin de no desperdiciar recursos. Es por esto que debe haber una adecuada y expedita comunicación entre oncólogos y radiólogos.



Figura 8. Obstrucción parcial de intestino delgado secundario a carcinomatosis peritoneal. Corte axial de TC. Engrosamiento peritoneal asociado a ascitis y dilatación de asa de intestino delgado.



Figura 9. Metástasis suprarrenal izquierda hemorrágica. Corte axial de TC. Se identifica una masa suprarrenal izquierda que presenta hemorragia hacia posterior en paciente con antecedente de cáncer pulmonar.

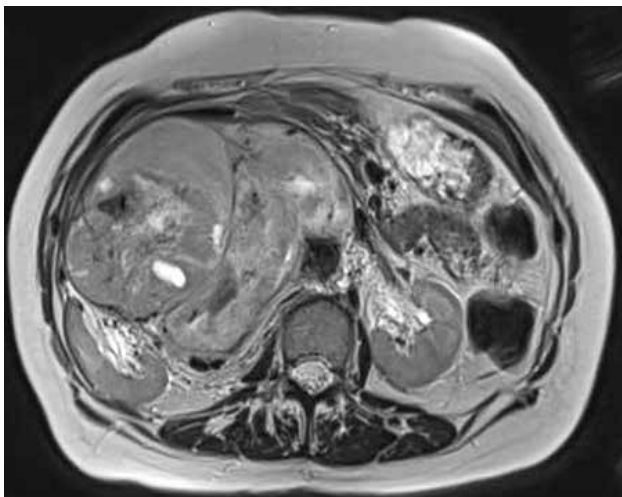


Figura 10. Sarcoma retroperitoneal. Secuencia T2 axial de RM. Gran masa retroperitoneal con desplazamiento de la vena cava inferior hacia anterior y del riñón derecho hacia lateral.



Figura 11. Enfermedad de injerto contra huésped. Corte axial de TC. Paciente con antecedente de trasplante de médula ósea, ingresa por diarrea. Se observa neumatosis de la pared del colon ascendente.

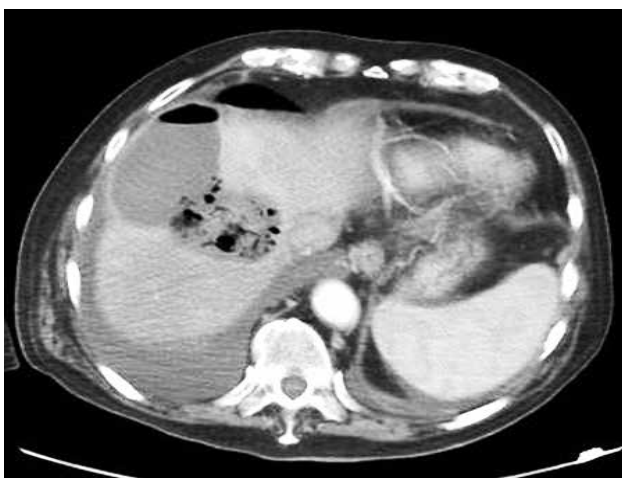


Figura 12. Absceso hepático post radiofrecuencia de hepatocarcinoma. Corte axial de TC muestra colección compatible con absceso en domo hepático.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chalian H, Gürkan Töre H, Horowitz JM, Salem R, Miller FH, Yaghami V. Radiologic assessment of response to therapy: comparison of RECIST versions 1.1 and 1.0. *RadioGraphics* 2011;31:2093-2105.
2. Hopper K, Singapur K, Finkel A. Body CT and oncologic imaging. *Radiology* 2000; 215: 27-40
3. Bitar R, Leung G, Perng R, Tadros S, Moody AR, Sarrazin J, et al. MR Pulse Sequences: what every Radiologist wants to know but is afraid to ask. *RadioGraphics* 2006;26:513-537.
4. Iafrate F, Laghi A, Paolantonio P, Rengo M, Mercantini P, Ferri M, et al. Preoperative staging of rectal cancer with MR imaging: correlation with surgical and histopathologic findings. *RadioGraphics* 2006;26:701-714.
5. Price PM, Green MM. Positron emission tomography imaging approaches for external beam radiation therapies: current status and future developments. *Br J Radiol* 2011; 84:519-534.
6. Prabhakar R, Jagadesan P, Rath GK. An insight into PET-CT based radiotherapy treatment planning. *Cancer Therapy* 2007;5:519-524.
7. Ueda S, Tsuda H, Asakawa H, Shigekawa T, Fukatsu K, Kondo N et al. Clinicopathological and Prognostic Relevance of Uptake Level using 18F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/ Computed Tomography Fusion Imaging (18F-FDG PET/CT) in Primary Breast Cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38:250-258.
8. Ladrón de Guevara D, Fuentes A, Fariña C, Corral C, Pefaur R. Valor pronóstico del PET/CT en cáncer pulmonar. Estudio de sobrevida y caracterización metabólica tumoral. *Rev Med Chile* 2013; 141: 41-48.
9. Ladrón de Guevara D, Guzmán P. Caracterización de enfermedad metastásica con PET/CT en cáncer de mama en etapificación y con recidiva postratamiento. *Rev Chil Radiol* 2013, en prensa.
10. Barrington SF, Qian W, Somer EJ, Franceschetto A, Bagni B, Brun E et al. Concordance between four European centres of PET reporting criteria designed for use in multicentre trials in Hodgkin lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1824-33.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, con relación a este artículo.

# PREVENCIÓN Y SEGUIMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA, SEGÚN CATEGORIZACIÓN DE FACTORES DE RIESGO Y NIVEL DE ATENCIÓN

## FOLLOW UP AND PREVENTION STRATEGIES OF BREAST CANCER ACCORDING TO RISK CATEGORIES

DRA. MARÍA EUGENIA BRAVO M. (1), DR. OCTAVIO PERALTA M. (1), DRA. PAULINA NEIRA V. (2), DRA. LAURA ITRIAGO G. (3)

1. Centro Integral de la Mama. Departamento de Cirugía.
2. Imágenes de la Mama. Departamento de Diagnóstico por Imágenes.
3. Departamento de Oncología.

Email: mebravom@gmail.com

### RESUMEN

Se analizan los factores de riesgo de cáncer de mama agrupándolos en categorías según su nivel de riesgo. Se establecen categorías de riesgo; la categoría 1 corresponde al riesgo de la población general, la categoría 2 a riesgo moderado (hasta 2 veces el riesgo), la categoría 3 a alto riesgo (más de 2 a 10 veces el riesgo) y la categoría 4 a altísimo riesgo de desarrollar cáncer de mama (más de 10 veces). Se establecen recomendaciones de vigilancia y seguimiento a las mujeres según su categoría de riesgo. Se analiza el tamizaje con mamografía con sus controversias en relación a la edad de comienzo, destacando sus beneficios y sus daños. Se sugieren recomendaciones de prevención que incluye cambios del estilo de vida, diferentes tamizajes, quimioprevención, estudio genético, consejo genético y cirugías de reducción de riesgo. Se define la prevención terciaria para los sobrevivientes de cáncer de mama con recomendaciones de seguimiento, prevención de recurrencias, detección de segundos cánceres y manejo de complicaciones tardías de los tratamientos. Se concluye que es posible distinguir grupos de mujeres de alto riesgo de cáncer de mama y elaborar estrategias de prevención y seguimiento que permitan disminuir el riesgo de desarrollar la enfermedad en el futuro.

*Palabras clave:* Cáncer mama, alto riesgo, seguimiento, prevención.

### SUMMARY

Breast cancer risk factors are analyzed and classified in categories according to their risk level. Four categories are described: Category 1 corresponds to the general population risk, Category 2 to moderate risk (up to 2 times the risk), Category 3 to high risk (2 to 10 times the risk) and Category 4 corresponds to very high risk of developing breast cancer (more than 10 times). Follow-up and surveillance recommendations are established according to the risk category. Screening with mammography is analyzed considering their controversy, benefits and damages. Recommendations in terms of prevention are suggested that includes changes in life-style, several screening methods for breast cancer, chemoprevention, genetic assessment, genetic counsel and a variety of surgical risk-reduction options. Third prevention is described for breast cancer survivors with follow up and prevention recommendations as well as the management of late complications of treatments. In conclusion, it is possible to identify groups of women at high risk of breast cancer and carry out prevention strategies to reduce the risk of developing breast cancer.

*Key words:* High risk of breast cancer, follow up, prevention.

## INTRODUCCIÓN

### FACTORES DE RIESGO. VIGILANCIA Y PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA SEGÚN NIVEL DE RIESGO.

Se han identificado diversos factores de riesgo que pueden estar presente en mujeres sanas, pero que las hacen aumentar su probabilidad de presentar la enfermedad. La ventaja de conocer estos factores, es la posibilidad de conocer grupos de mujeres de alto riesgo, cuantificarlo, clasificarlas según su nivel de riesgo y con ello elaborar estrategias de prevención que permitan disminuir el riesgo de desarrollar cáncer de mama en el futuro. Para mejor comprensión de este tema, agruparemos a las mujeres en 4 categorías de riesgo de cáncer de mama, de menor a mayor, para luego, según la evidencia científica actualmente existente, recomendar la mejor estrategia de vigilancia y prevención según su categoría de riesgo (1).

### CATEGORÍAS DE RIESGO

**Categoría 1: Riesgo de cáncer de mama de la población general.** Esta categoría agrupa a la población general sin factores de riesgo conocidos. El riesgo variará según la edad de cada mujer. A los 30 años, el riesgo de cáncer de mama es menor de 0.5%; a los 50 años el riesgo llega a 2%, y, a los 70 años el riesgo alcanza a 7% (1, 2). Esta categoría de mujeres puede ser útil para comparar y medir el riesgo de las otras categorías que se analizan más adelante.

**Categoría 2: Riesgo moderado de cáncer de mama.** Está constituida por mujeres que tienen un aumento de hasta dos veces el riesgo de desarrollar cáncer de mama (Riesgo relativo 1.2 - 2.0). En ellas existe uno o más factores de riesgo denominados "menores". A continuación se resumen los principales factores de riesgo menores:

*Edad.* Es el factor aislado más importante en el riesgo de cáncer de mama (3, 4). A mayor edad mayor riesgo. A partir de los 60 años se considera factor de riesgo para cáncer de mama (1).

*Factores Reproductivos.* Existe correlación entre la duración de la vida menstrual y reproductiva de la mujer con el riesgo de desarrollar cáncer de mama, probablemente relacionado con mayor exposición a hormonas esteroidales (1-3). Aumentan levemente el riesgo de cáncer de mama la menarca precoz, menopausia tardía, la nuliparidad y el primer parto tardío después de los 30 años. Disminuyen el riesgo la menarca tardía, menopausia precoz, primer parto antes de los 25 años y lactancia prolongada.

*Enfermedades mamarias benignas proliferativas sin atipias.* Biopsias mamarias previas que informen lesiones proliferativas que incluyan tumores papilares, cicatriz radiada e hiperplasias ductales sin atipias constituyen también los llamados factores de riesgo menores (4).

*Terapia de Reemplazo Hormonal en la menopausia.* Después de años de debate, los estudios han concluido que el eventual aumento del

riesgo de cáncer de mama con el uso de estos tratamientos va a depender del tipo de preparado usado, en especial del tipo de progestina empleado en cada formulación. Por lo tanto, si una mujer necesita tratamiento hormonal en la menopausia, puede usarlo sin riesgo, siempre que esté indicado correctamente, en la dosis correcta y por el tiempo adecuado (5, 6).

*Involución mamaria incompleta.* Involución mamaria es la disminución en número y tamaño de las unidades ducto-lobulillares terminales. Es un fenómeno fisiológico a través de los años de la mujer. Se ha demostrado que, si no existe involución o la involución es incompleta, habría aumento del riesgo de cáncer de mama. La falta de involución mamaria en la postmenopausia se asocia clínicamente con mamas densas en el examen mamográfico (7).

*Sobrepeso después de la menopausia.* El mayor riesgo se debe a la mayor aromatización de andrógenos a estrógenos en el tejido adiposo, los que actúan sobre la mama. Un índice de Masa Corporal (IMC) mayor a 21 eleva su riesgo en alrededor de 20% (1, 8-10).

*Alcohol.* El consumo de alcohol se asocia con moderado aumento del riesgo de cáncer de mama que depende del tiempo de consumo y de la dosis ingerida. Sobre 8 gramos diarios de alcohol (2 copas de vino) comienza a elevarse el riesgo. Sobre 12 gramos diarios el riesgo se eleva al doble (2, 11).

*Mayor densidad mamográfica.* Aquellas mujeres cuya mamografía indica aumento de la densidad mamaria tendrían mayor riesgo, que depende del grado de aumento y extensión de la densidad. No está aclarado la causa exacta de esta asociación, probablemente la mayor densidad radiológica representa a tejido mamario con mayor proliferación de sus estructuras y menos involucionado (12).

### SEGUIMIENTO O VIGILANCIA A MUJERES EN CATEGORÍAS 1 Y 2

Para estas mujeres, que constituyen la gran mayoría de la población, se sugieren las siguientes recomendaciones aprobadas en la III Jornada Chilena de Consenso en Cáncer de Mama en agosto del año 2009 (1, 2).

**1. Modificaciones del Estilo de Vida.** Lo que ha demostrado algún efecto en disminuir el riesgo de cáncer de mama es evitar o combatir el sobrepeso, en especial en mujeres postmenopáusicas; disminuir o evitar el consumo de alcohol y el aumento de la actividad física con ejercicios físicos programados en forma regular y continua. Con relación a la dieta ideal, la sugerencia es dietas balanceadas con aumento de ingesta de vegetales y frutas pero la evidencia científica aún no es concluyente (3, 8-14). Esta recomendación es común a todas las categorías de riesgo.

**2. Autoexamen mamario.** La evidencia sobre la eficacia del autoexamen es limitada. Los estudios randomizados no demuestran

impacto en reducir la mortalidad por cáncer de mama. Por ello, el autoexamen debe considerarse más bien un complemento que un sustituto de la mamografía o del examen físico mamario por personal entrenado. En caso de ser recomendado, debe enseñarse y practicarse cuidadosamente a partir de los 40 años de edad. Antes tiene riesgo de falsos positivos (1, 2).

**3. Examen clínico mamario anual** realizado por profesional entrenado a partir de los 40 años.

**4. Tamizaje con mamografía.** El término tamizaje (*screening*) se refiere a examinar un grupo poblacional con el fin de detectar una enfermedad inicial subclínica. En el caso del tamizaje con mamografía, el propósito final es disminuir las muertes debido a cáncer mamario detectando la enfermedad en forma precoz, cuando el tratamiento es más efectivo y menos dañino. Un tamizaje (*screening*) mamográfico incluye dos imágenes de rayos X de cada mama, una cráneo caudal y la otra mediolateral oblicua. Este tamizaje, al igual que todos los otros, comporta tanto beneficios como perjuicios (daños). La *American Cancer Society* (15) y la NCCN (16) recomiendan tamizaje con mamografía para las mujeres desde la edad de 40 años. Esta recomendación es apoyada por la mayoría de los médicos especialistas, a pesar de que persisten controversias sobre los beneficios y riesgos en algunos grupos de edad. El beneficio en relación a la disminución de la mortalidad por cáncer de mama con el tamizaje con mamografía se ha demostrado en los estudios clínicos randomizados y sus meta-análisis. La revisión sistemática Cochrane (17) que incluye siete ensayos aleatorios, demostró un RR 0,81 (IC 95% 0,67 a 0,83), es decir una disminución de un 19% de la mortalidad por cáncer de mama a los 13 años de seguimiento.

Una de las controversias surgidas con el tamizaje con mamografía se refiere a la edad de comienzo. La misma revisión sistemática Cochrane antes mencionada y la de Nelson (18) muestran que el beneficio de disminución de la mortalidad en el grupo de mujeres en la década de los 40 es muy similar a la de las mujeres mayores, con un RR de 0,84 (0,73-0,96) en el primer estudio y de 0,85 (0,75-0,96). La diferencia entre los grupos de edad antes mencionados, se encuentra en el beneficio absoluto del tamizaje con mamografía, ya que como podemos ver en la Tabla 1 del meta-análisis de Nelson al haber una menor incidencia de cáncer de mama en la década de los 40 con respecto a la década de los 50, el NNI (número necesario a intervenir o tamizar) para prevenir una muerte por cáncer de mama es mayor.

Además de los estudios clínicos randomizados se han publicado estudios observacionales con los resultados a largo plazo de los programas de tamizaje, con un beneficio de disminución de mortalidad mayor que alcanza a un 31% (19). En teoría los estudios clínicos randomizados subestiman el beneficio del tamizaje con mamografía por el "análisis de la intención de tratar", es decir analizan la reducción de mortalidad entre las mujeres asignadas al grupo invitado, más que al grupo que realmente asistió al tamizaje, pero por otro lado los

estudios observacionales son propensos a sufrir sesgos que pueden aumentar el beneficio como los sesgos de autoselección y de duración y el sobrediagnóstico.

Otro beneficio de detectar un cáncer de mama pequeño con el tamizaje con mamografía incluye un tratamiento menos agresivo y menor posibilidad de recurrencia, que también deben ser informados a las mujeres.

Los perjuicios o daños del tamizaje son la exposición a radiación, las experiencias adversas con la mamografía que son comunes y transitorias y se ha visto que no afectan la práctica del tamizaje, las imágenes adicionales y los falsos positivos, estos últimos más comunes en las mujeres jóvenes. Hay un daño del tamizaje con mamografía, que también existe con los tamizajes de otros cánceres como el de próstata y pulmón, llamado sobrediagnóstico, que ha sido analizado y cobrado mayor importancia en los últimos años. El sobrediagnóstico se refiere a los cánceres que si no hubiesen sido detectados por el tamizaje con mamografía nunca causarían síntomas o muerte; por lo tanto innecesariamente diagnosticados y tratados. La evidencia de que existe el sobrediagnóstico viene de los mismos estudios clínicos randomizados que demostraron su beneficio en disminución de mortalidad. El número de cánceres que se desarrolla en el tiempo en el grupo tamizado con mamografía y el grupo control debería ser el mismo, ya que inicialmente debería haber más mujeres con cáncer en el grupo con mamografía y con el tiempo crecen los tumores en el grupo control y se detectan clínicamente, pero lo que se ha visto es que en el grupo intervenido permanece más alta la incidencia pasados muchos años; esta diferencia en la incidencia sería sobrediagnóstico. En los seguimientos de los programas de tamizaje, como el de EE.UU., también se ha evidenciado un aumento de la incidencia de cánceres en estadio precoz (CDIS y enfermedad localizada), pero este aumento no se ha correlacionado con una disminución de la enfermedad en etapa avanzada de magnitud similar. Este desbalance también sugiere un sobrediagnóstico (20).

La estimación de la magnitud del sobrediagnóstico difiere según los métodos elegidos o estudios incluidos, publicándose cifras que van en promedio desde 10 a 30% (20, 21).

En resumen en relación al balance beneficio/daño del tamizaje con mamografía la mayor parte de la comunidad científica apoya la recomendación de que las mujeres se adhieran a un esquema de mamografías regulares, pero también hay consenso en que los médicos deben informar a sus pacientes sobre los beneficios y daños demostrados con el tamizaje con mamografía ya que diferentes mujeres los pueden interpretar de distinta manera y decidir si optan o no por el tamizaje.

También permanece la controversia de si la mamografía debe hacerse anualmente o cada dos años. La ACS y NCCN recomiendan que se haga anualmente, mientras que la *Preventive Service Task Force* de los EE.UU., recomienda que se realice cada dos años (22). De todos



modos los estudios muestran que el mayor beneficio en disminución de la mortalidad ocurre cuando se hace en forma anual (23).

Existe limitada información sobre el tamizaje en las mujeres mayores, debido a que la mayoría de los estudios clínicos tuvieron como edad de corte los 65 o 70 años. De todos modos considerando la alta incidencia de cáncer de mama en la población mayor, las recomendaciones son las mismas que en las mujeres de 40 y más años. La decisión de terminar el tamizaje regular debe ser individualizado en el contexto del estado de salud y longevidad estimada de cada mujer.

Hay algunos aspectos técnicos de la mamografía que se deben considerar, ya que afectarán la calidad del tamizaje.

Si bien la sensibilidad total reportada de la mamografía de tamizaje es de aproximadamente 75%, esta disminuye a 50% si el patrón mamario es heterogéneamente denso o extremadamente heterogéneo (24).

Basándose en estudios de rendimiento diagnóstico se recomienda considerar la ecografía mamaria como complemento a la mamografía de tamizaje, en especial en las mujeres con mamas densas y de riesgo de cáncer mamario aumentado, ya que aumenta la detección de cánceres en estadio inicial y disminuye el número de cánceres de intervalo (24, 25).

El uso de mamografía digital en comparación a la mamografía convencional demostró, en un estudio de 49.528 mujeres, mayor exactitud en el grupo de mujeres jóvenes y en las mujeres con mamas densas (26). En otro estudio de mujeres entre 45 y 69 años aleatorizadas a mamografía digital o convencional, la técnica convencional mostró mayor detección de cáncer mamario (27). Por último para mitigar el efecto de los falsos positivos y mejorar la exactitud de la mamografía se recomienda referir a un centro con tecnólogos y radiólogos especializados y en el que se realicen procedimientos de biopsia percutánea. El centro además debe estar organizado para disminuir la ansiedad en las mujeres que se realizan tamizaje con mamografía, es decir con la coordinación adecuada para disminuir el tiempo de espera y la tasa de rellamados.

**Categoría 3: Alto Riesgo de cáncer de mama.** Esta categoría incluye mujeres que tienen 3 a 10 veces más riesgo que la población general de desarrollar cáncer de mama durante su vida (2, 3, 4). Considera los siguientes grupos de mujeres:

**1. Historia familiar de cáncer de mama que incluya dos o más parientes de primer grado con cáncer sin mutaciones demostradas.** Desde el punto de vista de factores de herencia, 66% de los cánceres de mama diagnosticados son de tipo esporádico, es decir, sin antecedentes familiares, al menos durante las dos últimas generaciones. 29% son de tipo familiar, asociado con historia familiar de cáncer mamario que incluye uno o más parientes de primero o segundo grado. Sólo 5% a 10% de los cánceres de mama corresponden al llamado cáncer de tipo hereditario debido a

mutaciones de determinados genes (1, 2, 28-30). En el cáncer de tipo familiar, el riesgo aumenta en presencia de antecedentes de cáncer de mama en hermanas, madre, abuelas, tías y primas, en especial si se ha desarrollado antes de la menopausia y ha sido bilateral. El riesgo se eleva mientras mayor sea el número de familiares afectados, como también mientras menor es la edad del pariente en el momento del diagnóstico (31). El cáncer de mama familiar se debe probablemente a interacción de factores medioambientales con factores genéticos aún no identificados. Existen modelos matemáticos (Claus, Myriad, BRACA-PRO, Cancer-gene) que ayudan a estudiar el riesgo a través de la historia familiar. Estos modelos permiten cuantificar el riesgo de desarrollar cáncer de mama en un periodo o a una edad determinada. El poder expresar este valor en términos objetivos y cuantitativos facilita la educación de las mujeres, al igual que permite diseñar racionalmente una estrategia para el manejo del riesgo (3, 32, 33).

**2. Antecedentes de biopsia mamaria que informa lesiones histológicas de alto riesgo o "lesiones precursoras".**

Lesiones precursoras son lesiones histológicas proliferativas benignas con atipias, en las que se ha demostrado relación con riesgo aumentado de desarrollo posterior de cáncer de mama (2, 3, 5, 34-37). Se aceptan como precursoras, la Neoplasia lobulillar, la Hiperplasia ductal atípica y la Atipia plana. La Neoplasia lobulillar (NL) comprende la Hiperplasia Lobulillar Atípica (HLA) y el Carcinoma Lobulillar in situ (LCIS). Se origina en la unidad ducto-lobulillar terminal caracterizada por proliferación de células epiteliales que llenan y distienden el acino. Su incidencia en biopsias de mama por procesos benignos es 0.5 – 3.8%. El diagnóstico suele ser incidental principalmente en biopsias percutáneas de microcalcificaciones asociadas a lesiones proliferativas benignas. Suele presentarse en forma multifocal y bilateral.

La Hiperplasia ductal atípica (HDA) es una lesión proliferativa intra-ductal en que coexisten patrones de hiperplasia ductal usual y carcinoma ductal in situ de bajo grado. Suele asociarse a carcinomas de bajo grado. El riesgo relativo de desarrollo a cáncer de mama es entre 4 y 5. La Atipia Plana se caracteriza por células nativas de la unidad ducto-lobulillar terminal que son reemplazadas por capas de células cuboides, columnares con atipia celular. Parece constituir una proliferación neoplásica precursora o el primer cambio morfológico de Carcinoma intraductal (DCIS) de bajo grado o de un carcinoma Tubular. Se asocia en 9–22% con HDA, NL, DCIS de bajo grado y Carcinoma Tubular.

**3. Antecedente personal de cáncer de mama.** El antecedente de haber sido tratada con anterioridad de un cáncer de mama aumenta el riesgo de presentar un segundo cáncer primario en la mama tratada u otro cáncer en la mama contralateral. El riesgo relativo se ha calculado entre 1.7 y 4.5. Si la mujer es menor de 40 años el riesgo relativo de cáncer de mama se eleva a 8.0. El riesgo de desarrollar un segundo cáncer de mama en la mujer ya tratada por la enfermedad es de 4 a 8 por 1.000 años-mujer, es decir, un riesgo menor de 1% por año (38, 39).

**4. Densidad mamográfica aumentada (controversial).** Existen estimaciones controversiales que otorgan alto riesgo a mujeres cuyas mamografías presentan densidad aumentada en más del 50% del tejido mamario (12).

#### SEGUIMIENTO, VIGILANCIA Y PREVENCIÓN A MUJERES EN CATEGORÍA 3 (ALTO RIESGO DE CÁNCER DE MAMA)

A este grupo de mujeres se sugiere las siguientes recomendaciones, discutidas y aprobadas en la III Jornada Chilena de Consenso en Cáncer de Mama en agosto del año 2009 (2):

**1. Modificaciones del estilo de vida.** Recomendación similar para todas las categorías, ya detallada anteriormente.

**2. Examen clínico mamario protocolizado semestralmente por profesional entrenado.**

**3. Mamografía anual.** Constituye la base del tamizaje de cáncer de mama, aunque la tasa de cáncer de intervalo con mamografía es 36 a 50% (16). Se recomienda en forma digital cuando sea posible, en especial a mujeres con mamas densas y/o menores de 50 años. Con relación a la edad de comienzo del tamizaje se sugiere lo siguiente:

- Independiente de la edad de la mujer con antecedente personal de cáncer de mama como también frente al antecedente de lesiones histológicas precursoras.

- En mujeres de Alto Riesgo por historia familiar, se recomienda comenzar el tamizaje 10 años antes de la edad de presentación del cáncer del familiar de primer grado con un tope de 30 años. No se recomienda comenzar antes de los 30 años a menos que se sospeche una mutación BRCA. Ultrasonido complementario de tamizaje sólo en mujeres con mamas densas (2, 40).

**4. Quimiopreención.** Quimiopreención del cáncer es la administración de preparados químicos para impedir o revertir la carcinogénesis, evitando el desarrollo de un cáncer (41). Los más estudiados son los que actúan por competencia como los Moduladores Selectivos de Receptores de Estrógenos que incluye Tamoxifeno y Raloxifeno.

*Tamoxifeno.* Cuatro estudios prospectivos en mujeres de alto riesgo de cáncer de mama suman 28.419 mujeres que se randomizan a tamoxifeno, 20 mg/día vs placebo durante 5 años (42-45). En los dos primeros estudios, si bien no reportan clara prevención de cáncer de mama, sugieren beneficio para el subgrupo de mujeres que recibió concomitantemente terapia de reemplazo hormonal en la menopausia y tamoxifeno (6 de 793 mujeres vs 17 de 791). Los otros dos estudios sí reportan clara disminución del riesgo de cáncer de mama en mujeres de alto riesgo de 35% a 50%. La reducción de la incidencia se observa para tumores receptores estrógenos positivos (RR 0.31 CI 0.22-0.45). Si se suman los 4 estudios de prevención con

tamoxifeno se reporta un efecto protector de 38%, Hazard ratio de 0.62 (45).

*Raloxifeno.* Dos estudios randomizados que suman 27.400 mujeres demuestran que raloxifeno, en dosis de 60 mg. diarios por 5 años, es tan efectivo como tamoxifeno en reducir el riesgo de cáncer de mama infiltrante y con menos efectos adversos (46, 47). Como efectos adversos, tamoxifeno y raloxifeno aumentan 2 a 3 veces el riesgo de eventos venosos tromboembólicos, Tamoxifeno aumenta además 2 a 3 veces el riesgo de cáncer de endometrio en mujeres postmenopáusicas.

En conclusión, es posible prevenir el cáncer de mama receptores hormonales positivos a mujeres de alto riesgo de cáncer de mama con tamoxifeno o raloxifeno durante 5 años. Grupos de mujeres de alto riesgo se benefician con estos tratamientos, pero los posibles efectos adversos desaconsejan su uso indiscriminado. La quimiopreención puede realizarse en mujeres de alto riesgo premenopáusicas y postmenopáusicas.

**Categoría 4. Altísimo Riesgo de cáncer de mama.** Son mujeres que tienen más de 10 veces el riesgo de desarrollar cáncer de mama durante su vida (RR >10.0). Esta categoría incluye sólo a dos grupos de mujeres:

**1. Portadoras de mutaciones de alta penetrancia en genes BRCA 1 y BRCA (Cáncer de mama hereditario).**

**2. Antecedentes de radioterapia al tórax, generalmente por cáncer linfático, antes de los 30 años.**

*Cáncer de mama hereditario.* Corresponde a 5–10% de los casos de cáncer de mama. En cáncer hereditario se han identificado dos oncogenes supresores denominados BRCA1 y BRCA2 relacionados con el control de proliferación, expresión génica y reparación del daño producido en el DNA (1, 2, 30, 39). Se transmiten por herencia autosómica dominante y la pérdida de su funcionalidad requiere de la alteración de ambos alelos del cromosoma. Las alteraciones corresponden a diversas y numerosas mutaciones que incluyen inserciones, deleciones, etc. Cuando estos genes están mutados y son heredados, se asocian a un riesgo de 50 a 80% de desarrollar cáncer de mama y de 20 a 40% de cáncer de ovario durante toda la vida. Esto debido a que las proteínas codificadas por estos genes mutados influyen en la reparación del DNA y en el control de la replicación de las células epiteliales de la mama (29, 32, 48). Los portadores de las mutaciones descritas desarrollarán la enfermedad a edades más tempranas que lo observado en casos de cánceres esporádicos. Como se trata de herencia autosómica dominante, cada hijo tiene 50% de probabilidades de heredar la mutación, es transmitido igualmente por ambos sexos. La presencia de una determinada mutación del BRCA1 o BRCA2 constituye un riesgo al cual debe agregarse la posibilidad de portar otras mutaciones de esos genes o de otros por identificar.

## SEGUIMIENTO, VIGILANCIA Y PREVENCIÓN A MUJERES EN CATEGORÍA 4 (ALTÍSIMO RIESGO DE CÁNCER DE MAMA)

Las recomendaciones discutidas y aprobadas para este grupo de mujeres son las siguientes (1, 2):

**1. Modificaciones del estilo de vida.** Ya detallada anteriormente.

**2. Examen clínico mamario protocolizado semestralmente por profesional entrenado.**

**3. Mamografía anual.** La recomendación de tamizaje en estos casos difiere de lo habitual con relación a la edad de comienzo (2, 40). Desde los 25 años en mujeres con mutación demostrada BRCA 1 y 2. Desde los 25 años o después de 8 años de finalizada la radioterapia al tórax y/o mediastino por cáncer linfático. Ultrasonido complementario de tamizaje en casos de mamas densas o en aquellas mujeres que no toleren o se encuentre contraindicada la Resonancia Magnética mamaria (claustrofobia, marcapasos, implantes metálicos, etc.).

**4. Resonancia magnética mamaria anual.** Estas mujeres son mayoritariamente de menor edad y con mamas densas, por lo que la resonancia magnética ha demostrado mayor sensibilidad que la mamografía en la detección de cánceres precoces. La edad de comienzo es similar a la edad de inicio del tamizaje por mamografía. La asociación de mamografía más resonancia en mujeres de altísimo riesgo tiene una sensibilidad cercana al 100% y especificidad de 73% a 96% (2, 40, 49).

**5. Estudio genético.** La identificación de mujeres y hombres para realizar el estudio genético ha sido controversial. Se han diseñado numerosos sistemas para cuantificar el riesgo genético, los que requieren de tiempo para investigar detalladamente los antecedentes oncológicos familiares. Existen criterios clínicos para definir cáncer de mama hereditario, que corresponden a los criterios de historia familiar con los que se han seleccionado familias a las que se les ha realizado el estudio genético para la identificación de los genes (1, 2, 29, 30, 48). La edad recomendada es sobre 25 años. Los criterios clínicos para recomendar el estudio genético son los siguientes:

-Tres familiares de 1° grado con cáncer de mama, en dos generaciones sin importar la edad de aparición del cáncer; dos familiares con cáncer de mama, uno con diagnóstico antes de los 50 años. Dos familiares de 1° grado con cáncer, uno de mama y otro epitelial del ovario. Dos familiares de 1° o 2° grado con cáncer de mama, uno de ellos en un hombre. Familiar con cáncer de mama bilateral sincrónico; familiar de 1°/2° grado con cáncer de mama antes de los 35 años; familiar con cáncer de mama y cáncer epitelial del ovario.

Los modelos matemáticos ayudan a seleccionar mujeres para el estudio genético. El modelo BRCA-PRO®, diseñado para determinar la probabilidad de mutación en los genes BRCA1 y BRCA2, presenta correlación en la predicción de mutaciones. Sobre 10% de probabi-

lidad sugiere test genético, ya que estas mujeres tienen 100 veces más riesgo de mutaciones al compararlas con la población general de 0.1% (1, 2, 29).

La indicación del examen genético debe ser siempre evaluada por el médico y ofrecerse al individuo afectado. Si ello es imposible, al familiar asintomático con grado de parentesco más cercano. En los pacientes con cáncer de mama no de origen Askenazi el estudio debe incluir la secuenciación completa del DNA de los genes BRCA 1 y 2. Si a un individuo enfermo de cáncer mamario se le detecta una determinada mutación, en los familiares se recomienda buscar sólo esa mutación y no secuenciar todo el gen. Si se trata de un paciente judío Askenazi la sugerencia es realizar el estudio de las tres mutaciones propias de esta población. Si ellas son negativas, se sugiere entonces la secuenciación completa. Por último, es fundamental asegurar la confidencialidad del examen y de sus resultados. Estos tumores de mama presentan un componente hereditario relacionado con mutaciones germinales en genes de transmisión autosómica dominante. Es decir se transmite en forma vertical, no se salta generaciones y tiene ciertas características como edad temprana de aparición, coexistencia de tumores en otras localizaciones. En la actualidad se considera que BRCA1 y BRCA2 son los genes de alta penetrancia que se asocian con mayor proporción de casos de cáncer mama y ovario hereditario. Se han identificado otras mutaciones de alta penetrancia en genes como TP53 y PTEN, ambos involucrados en síndromes hereditarios que en su presentación incluyen el cáncer de mama (53). Toda paciente derivada a un centro de alto riesgo debe ser evaluada por un consejero genético o un profesional preparado para aquello y realizar la construcción del pedigrí. El proceso del asesoramiento genético requiere la participación de uno o varios profesionales formados en este campo para ayudar al individuo o familia. Se debe obtener información de por los menos 3 generaciones, información médica sobre todos los parientes. De los parientes vivos: edad, historial de cáncer. De los parientes fallecidos: edad y causa de la muerte. En aquellos parientes con cáncer, conocer la edad del diagnóstico, si es cáncer primario vs. metastásico, si hubiere lesiones precursoras o múltiples tumores primarios. Obtener información sobre origen étnico y raza. El asesoramiento previo al estudio genético debe presentar una visión equilibrada y se recomienda que el profesional pregunte al individuo sobre las ventajas y desventajas que percibe sobre el examen.

Entre las limitaciones y beneficios del examen genético, es necesario destacar:

1. Resultado no concluyente o de significado incierto. Es un resultado negativo en ausencia de una mutación conocida en la familia o un resultado del cual se desconoce su significado patológico. El riesgo de cáncer es el mismo que el valorado previo al estudio genético, porque éste no ha resultado informativo. Estudios posteriores podrán ayudar a confirmar el verdadero significado patológico de las variantes de significado incierto (generalmente mutaciones missense). En estos casos, podría ser necesario estudiar a otros miembros de la familia, además de continuar con las recomendaciones de detección precoz.

2. **Resultado positivo.** Ocasiona preocupación de cómo y cuándo transmitir la información a los miembros de la familia y cómo afrontar las propias reacciones. El resultado positivo, proporciona información precisa sobre el riesgo personal, permite explicar el riesgo familiar y es una oportunidad para que el afectado informe a otros familiares interesados en clarificar su riesgo. Además, permite que la persona afecta se adhiera a medidas de seguimiento más estrictas que permitan detección precoz de la enfermedad o solicite estrategias de prevención.

3. **Resultado negativo.** El verdadero resultado negativo es cuando se busca en un individuo una determinada mutación presente en la familia, la cual resulta negativa. En algunos casos, podría ocasionar una negligencia a cualquier recomendación de vigilancia o detección precoz, incluso las recomendadas a la población general. Por el contrario, la persona que sabe que no es portadora puede sentirse aliviada de que su descendencia no tiene un riesgo incrementado. Los puntos claves del asesoramiento genético en cáncer familiar comprenden la obtención de la historia médica personal y familiar, la evaluación del árbol genealógico, ofrecimiento de información sobre el riesgo de desarrollar cáncer y el riesgo de ser portador de una mutación y proponer las recomendaciones médicas adecuadas para dicho riesgo. La evaluación del árbol genealógico permite clasificar a las familias como bajo, moderado o alto riesgo de un síndrome de predisposición hereditaria al cáncer. Siempre es necesario un consentimiento informado previo al estudio genético. Debe valorarse el impacto emocional de este procedimiento y el individuo que se realiza el estudio debe conocer las limitaciones y beneficios del mismo.

**6. Quimioprevención.** Ya fue analizado anteriormente. Constituye una herramienta más en la vigilancia de este grupo de mujeres.

**7. Cirugía profiláctica o de reducción de riesgo.** Se distinguen tres tipos de cirugías de Reducción de Riesgo o profilácticas en mujeres de altísimo riesgo de cáncer de mama: la mastectomía bilateral, la mastectomía contralateral en mujeres con cáncer de mama unilateral y la ooforectomía bilateral (2, 50-52). La III Jornada Chilena de Consenso en Cáncer de Mama realizada en agosto del 2009, después de revisar la evidencia científica disponible, sugiere las siguientes recomendaciones (2):

-La Mastectomía de Reducción de Riesgo bilateral y la Mastectomía de Reducción de riesgo contralateral disminuyen el riesgo de cáncer de mama en 90%. La Ooforectomía profiláctica realizada en mujeres antes de los 45 años, disminuye la incidencia de cáncer de mama en 50% y de cáncer de ovario en 90%. La combinación de Mastectomía de Reducción de Riesgo con ooforectomía profiláctica parece reducir aún más el riesgo de cáncer de mama a 95%, pero falta evidencia para recomendarlo. No existe evidencia con relación a la edad a realizar las cirugías profilácticas. Se recomienda la Mastectomía de Reducción de Riesgo al comprobar portación de mutaciones BRCA 1-2. Respecto a la ooforectomía debe ser recomendada previo a la menopausia, en especial antes de los 45 años.

## PREVENCIÓN TERCIARIA EN CÁNCER DE MAMA

El progreso en la detección precoz y los nuevos tratamientos han mejorado la sobrevida en la mayoría de los cánceres. En las últimas décadas, la tasa de sobrevida relativa para todos los cánceres alcanza 66,1% para pacientes diagnosticados entre 1999 a 2006 (54). En 2008 el número de sobrevivientes de cáncer en EE.UU. fue 11,9 millones, aproximadamente 4% de la población (54). En algunos casos este beneficio en sobrevida se ha visto limitado por los efectos tardíos del cáncer y sus tratamientos. Una de las secuelas más temida es la aparición de segundas neoplasias malignas (SNM). Los últimos reportes del *National Cancer Institute* (NCI) estiman que las SNM representan actualmente 16% de los cánceres reportados al *Surveillance Epidemiology and End Results Program* (SEER) (54). Los tumores sólidos son la principal causa de muerte entre los diferentes grupos de sobrevivientes de cáncer. SNM son resultado no sólo de las toxicidades del tratamiento sino de la influencia de factores etiológicos compartidos (tabaco, alcohol), susceptibilidad genética, exposición ambiental entre otros (55). El cáncer de mama es la segunda causa de muerte en mujeres a nivel mundial; actualmente se estima que la sobrevida a 5 años después del diagnóstico de cáncer de mama es cercana al 88%. La mayoría de las mujeres que son diagnosticadas con cáncer de mama son sometidas a tratamiento multimodal; cirugía y tratamiento adyuvante con quimioterapia y/o hormonoterapia y/o radioterapia o la combinación de las tres.

**La Prevención Terciaria** está enfocada a los sobrevivientes de cáncer e incluye la vigilancia y prevención de recurrencia del cáncer diagnosticado, detección precoz de segundas neoplasias y efectos a largo plazo de los tratamientos. Si aplicamos la definición para cáncer de mama, el objetivo entonces, es el seguimiento de las pacientes que completan su tratamiento, prevención de recurrencia y detección de SNM. La *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) ha establecido guías para el seguimiento de pacientes con cáncer de mama luego de completado su tratamiento (56).

Recomendaciones para el seguimiento (ASCO):

**1.** Todas las mujeres deben ser evaluadas con examen físico cada 3 a 6 meses por los primeros 3 años después de completado el tratamiento, luego cada 6 a 12 meses por los siguientes 2 años y luego anualmente.

**2.** Aquellas que cumplan criterios de alto riesgo para síndromes hereditarios deben ser referidas a consejería genética. Los criterios de referencia se incluyeron anteriormente.

**3.** Mujeres tratadas con cirugía conservadora deben realizarse la primera mamografía no antes de 6 meses de completada la radioterapia, luego cada 12 meses.

**4.** Seguimiento ginecológico es recomendado para todas las mujeres, especialmente en aquellas en tratamiento con tamoxifeno, dado el incremento en el riesgo de desarrollar cáncer de endometrio.

5. El riesgo de recurrencia de cáncer de mama se mantiene incluso después de 15 años del diagnóstico del primario por lo que se recomienda garantizar el seguimiento con examen físico hasta este período.

**Toxicidades a largo plazo relacionados al tratamiento:** La radioterapia tiene un rol central en el tratamiento del cáncer de mama, la característica de los cánceres secundarios a radioterapia es que aparecen luego de un largo periodo de latencia, al menos 5 a 10 años y se localizan en el territorio que fue irradiado. En el caso de radioterapia por cáncer de mama se ha reportado incremento en el riesgo de cáncer de mama contralateral (57), de pulmón (58), esófago y tejidos blandos (59, 60).

La asociación entre quimioterapia con agentes alquilantes y el riesgo de leucemia está bien establecida (61) puede aparecer durante los primeros 10 años de completado el tratamiento. Los agentes quimioterápicos con potencial leucemogénicos descritos son: los agentes alquilantes y los inhibidores de la topoisomerasa II (antraciclinas). La ciclofosfamida (agente alquilante) y la doxorubicina (inhibidor de la topoisomerasa II), son los agentes más activos en cáncer de mama y por lo tanto pilares en el tratamiento.

Además del riesgo de leucemia: los agentes alquilantes se han relacionado con mayor riesgo de tumores sólidos como cáncer de pulmón, gastrointestinal (62, 63), sarcoma (64) y cáncer de vejiga (65, 66). La doxorubicina produce miocardiopatía que se manifiesta como insuficiencia cardíaca (IC) en 5% de los pacientes tratados y puede aparecer tan precoz como al año de completado el tratamiento. El daño por antraciclinas es dependiente de la dosis acumulada por lo que se establece un límite en 300 mg/m<sup>2</sup>, dosis superiores a esta se han relacionado con un riesgo de IC hasta del 10% en algunas series (67).

En relación a la hormonoterapia, el uso de tamoxifeno se asocia con aumento de 2 veces el riesgo de enfermedad tromboembólica, especialmente en mujeres mayores de 65 años y aumenta en 2.3 veces el riesgo de cáncer de endometrio.

La mayoría de las pacientes con cáncer de mama son tratadas con radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia o con la combinación de los tres, lo cual se ha traducido en mejores tasa de sobrevida pero con el riesgo de presentar las secuelas o toxicidades asociadas a estos. El personal de salud encargado del seguimiento de una paciente sobreviviente de cáncer de mama, además de controlar el riesgo de recurrencia de su patología, debe conocer los efectos a largo plazo de los tratamientos y estar atento frente a la aparición de alguno de ellos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Schwartz, G. F., K. S. Hughes, et al. "Proceedings of the international consensus conference on breast cancer risk, genetics, & risk management, April, 2007." *Cancer* 2008;113(10): 2627-37
- Peralta O.; Bravo ME.; y cols. III Jornada Chilena de Consenso en Cáncer de Mama. Sociedad Chilena de Mastología Coquimbo, Agosto 2009; 203-221
- Vogel VG: Management of the high-risk patient. *Surg Clin North Am* 2003;83:733-751
- Hartmann LC; Sellers TS; et al. Benign Breast Disease and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:229-37
- Peralta, O. "Terapia de reemplazo hormonal en la menopausia y riesgo de cáncer de mama." *Rev. Med. Clin. Condes* 2006;17(4): 179-85.
- Fournier, A., F. Berrino, et al. "Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort." *Int J Cancer* 2005;114(3): 448-54.
- Milanese, TR; Hartmann LC; et al. Age-Related Lobular Involution and Risk of Breast Cancer. *J NCI* 2006;98:1600-7
- Chlebowski, R. T., G. L. Blackburn, et al. "Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the Women's Intervention Nutrition Study." *J Natl Cancer Inst*, 2006;98(24):1767-76.
- Begum, P., C. E. Richardson, et al. "Obesity in post menopausal women with a family history of breast cancer: prevalence and risk awareness." *Int Semin Surg Oncol*, 2009;6: 1.
- Caan BJ et al. Vasomotor symptoms, adoption of a low fat dietary pattern, and risk of invasive breast cancer: a secondary analysis of the Women's Health Initiative randomized controlled dietary modification trial. *J Clin Oncol* 2009; 27:4500-7
- Suzuki, R., W. Ye, et al. "Alcohol and postmenopausal breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status: a prospective cohort study." *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(21): 1601-8.
- Boyd NF, et al. Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer, *Lancet Oncol* 2005; 6:798-808
- Pines A; Berry EM. Exercise in the menopause, an update. *Climacteric* 2007;10(2):46-46
- Peters TM, et al. Intensity and timing of physic activity in relation to postmenopausal breast cancer risk: the prospective NIH-AARP diet and health study. *BMC Cancer* 2009; 27:4500-4507
- Smith RA, Saslow D; Sawyer KA, et al. American Cancer Society guidelines for breast cancer screening: ouupdate 2003. *CA Cancer J Clin*2003;53:141-169
- NCNN Guidelines version 1.2012 Panel Members Breast Cancer Screening and Diagnosis
- Gotzsche Cochrane Database of Systematic Reviews,1,2009
- Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatasos C, Chan BK, Humphrey L.

Screening for breast cancer: an update for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009;151:727-737

19. Tabar L, Vitak B, Chen TH, Yen AM, Cohen A, Tot T et al. Swedish two county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. *Radiology* 2011; 260:658-663.
20. Bleyer A, Welch G. Effect of three decades of screening mammography on breast cancer incidence. *N Engl Med* 2012;367:1998-2005.
21. Jorgensen K, Keen J, Gotzsche P. Is mammographic screening justifiable considering its substantial overdiagnosis rate and a minor effect on mortality? *Radiology* 2011; 260:621-627.
22. Screening for breast cancer: US Preventive Services Task Force recommendation Statement. *Annals Intern Med* 2009;151:716
23. Mandelblatt JS; Cronin KA; et al. Effects of Mammography Screening under different Screening Schedules: Model Estimates of Potential Benefits and Harms. *Annals Intern Med* 2009;151:738
24. Berg WA; Blume JD; Cormack JB, et al. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA* 2008;299:2151-2163
25. Corsetti, Houssami, Ferrari; Ghirardi, Angelini, et al. *Eur J Cancer* 2011;47:1021-1026
26. Pisano, Gatsonis, Hendrick et al. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast cancer screening. *N Engl Med* 2005;353:1773-1783
27. Skaane, Hofvind, Skjennald. Randomized trial of screen film vs full-field digital mammography with soft-copy Reading in population-based screening program: follow-up and final results of Oslo II Study. *Radiology* 2007;244:708-717
28. Lux, M. P., P. A. Fasching, et al. "Hereditary breast and ovarian cancer: review and future perspectives." *J Mol Med* 2006;84(1): 16-28.
29. Sivell, S., R. Iredale, et al. "Cancer genetic risk assessment for individuals at risk of familial breast cancer (Review)." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007(2).
30. Berliner, J. and A. Fay " Risk Assessment and Genetic Counseling for Hereditary Breast and Ovarian Cancer: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors." *J Genet Counsel* 2007;16: 241-60.
31. Cuzick, J., T. Powles, et al. "Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials." *Lancet* 2003;361(9354): 296-300.
32. Bondy, M. L. and L. A. Newman "Assessing breast cancer risk: evolution of the Gail Model." *J Natl Cancer Inst* 2006;98(17): 1172-3.
33. Gómez, F. "Evaluación cuantitativa del riesgo de cáncer de mama." *Rev. Med. Clin. Condes* 2006;17(4): 149-63.
34. Karabakhtsian R.; Johnson R. et al. The clinical significance of lobular neoplasia on breast core biopsy, *Am J Surg Pathol* 2007, 31:5,717
35. Jacobs, T.W. "Recently Recognized Variants of Lobular Carcinoma In Situ (LCIS) With an Emphasis on Management of LCIS on Core Needle Biopsy." *Pathology Case Review* 2003;8(5): 211-19.
36. Zagouri F; Sergentanis TN. Et al. Precursors and preinvasive lesions of the breast: the role of molecular prognostic markers in the diagnostic and therapeutic dilemma. *World L Surg Oncol* 2007; 5:57
37. De Tavassoli FA; Devilee P; eds World Health Organization of Tumors. Pathology and Genetics. Tumors of the breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC Press 2003
38. Chen Y, Thompson W, Semenciw R, et al. Epidemiology of contralateral breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999 ;8:855
39. Peralta O. "Cáncer de mama". En texto: Selección de Temas en Gineco-Obstetricia, Tomo 1, 1º Eghon Guzmán (ed). Ediciones Publimpacto, 2006 Santiago de Chile, 4:589-616
40. Berg, W. A. "Tailored supplemental screening for breast cancer: what now and what next?" *AJR Am J Roentgenol* 2009;192(2): 390-9
41. Peralta O and Reyes JM. "Quimioprevención en cáncer de mama". *Rev. Med. Clin. Condes* 2006; 17(4):186-93
42. Powles, T. J., S. Ashley, et al. "Twenty-year follow-up of the Royal Marsden randomized, double-blinded tamoxifen breast cancer prevention trial." *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(4): 283-90
43. Veronesi, U., P. Maisonneuve, et al. "Tamoxifen for the prevention of breast cancer: late results of the Italian Randomized Tamoxifen Prevention Trial among women with hysterectomy." *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(9): 727-37.
44. Fisher, B., J. P. Costantino, et al. "Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study." *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(22): 1652-62
45. Cuzick, J., J. F. Forbes, et al. "Long-term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer--96-month follow-up of the randomized IBIS-I trial." *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(4): 272-82
46. Martino, S., J. A. Cauley, et al. "Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene." *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(23): 1751-61
47. Vogel, V. G., J. P. Costantino, et al. "Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial." *JAMA*; 2006.295(23): 2727-41
48. Veltman, J., R. Mann, et al. "Breast tumor characteristics of BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers on MRI." *Eur Radiol* 2008;18(5): 931-8
49. Warner, E., H. Messersmith, et al. "Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer." *Ann Intern Med* 2008;148(9): 671-9.
50. Zakaria, S. and A. C. Degnim. "Prophylactic mastectomy." *Surg Clin North Am* 2007;87(2): 317-31,
51. Kaas, R., S. Verhoef, et al. "Very low risk for subsequent breast cancer in BRCA1/2 carriers after prophylactic mastectomy." *European Journal of Cancer Supplements* 2008;6(7): 91
52. Kauff, N. D., S. M. Domchek, et al. "Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study." *J Clin Oncol* 2008;26(8): 1331-7
53. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), Cáncer Hereditario ,2006:230
54. Wood M, Vogel V, Foxhall L et al. Second Malignant Neoplasm: Assessment and Strategies for Risk Reduction. *JCO* 2012. Vol 30: 3734-3745.
55. Travis LB: Therapy-associated solid tumors. *Acta Oncol* 41:323-333, 2002.
56. James K, Hurley P, Bantug E, Esserman L, et al. Breast Cancer Follow-Up and Management After Primary Treatment: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *JCO* 2012. Vol 30: 1-5

57. Stovall M, Smith SA, Langholz BM, et al: Dose to the contralateral breast from radiotherapy and risk of second primary breast cancer in the WECARE study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72: 1021-1030, 2008.
58. Virtanen A, Pukkala E, Auvinen A: Angiosarcoma after radiotherapy: A cohort study of 332,163 Finnish cancer patients. *Br J Cancer* 97:115-117, 2007.
59. Nakamura R, Nagashima T, Sakakibara M, et al: Angiosarcoma arising in the breast following breast-conserving surgery with radiation for breast carcinoma. *Breast Cancer* 14:245-249, 2007
60. Kirova YM, Vilcoq JR, Asselain B, et al: Radiation-induced sarcomas after radiotherapy for breast carcinoma: A large-scale single-institution review. *Cancer* 104:856-863, 2005
61. Leone G, Pagano L, Ben-Yehuda D, et al: Therapy-related leukemia and myelodysplasia: Susceptibility and incidence. *Haematologica* 92:1389-1398, 2007.
62. Andre ´ M, Mounier N, Leleu X, et al: Second cancers and late toxicities after treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma with the ACVBP regimen: A GELA cohort study on 2837 patients. *Blood* 103:1222-1228, 2004
63. Mudie NY, Swerdlow AJ, Higgins CD, et al: Risk of second malignancy after non-Hodgkin's lymphoma: A British Cohort Study. *J Clin Oncol* 24: 1568-1574, 2006.
64. Henderson TO, Whitton J, Stovall M, et al: Secondary sarcomas in childhood cancer survivors: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 99:300-308, 2007.
65. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, et al: Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 87:524-530, 1995.
66. Bermejo JL, Sundquist J, Hemminki K: Bladder cancer in cancer patients: Population-based estimates from a large Swedish study. *Br J Cancer*.
67. Pérez C, Agustina A, Tornos P. Cardiotoxicidad tardía inducida por antraciclinas. *Med Clin (Barc)*. 2009;133(8):311–313.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, con relación a este artículo.

# ESTADO DEL ARTE EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA

## STATE OF THE ART IN BREAST CANCER DIAGNOSIS AND TREATMENT

DRA. SOLEDAD TORRES C. (1), DR. JUAN CARLOS ACEVEDO B. (1), DRA. BERNARDITA AGUIRRE D. (2), DRA. NUVIA ALIAGA M. (1), DR. LUIS CERECEDA G. (3), DR. BRUNO DAGNINO U. (4), DR. JORGE GUTIÉRREZ C. (3), DR. ÁLVARO IBARRA V. (5), DR. HERNANDO PAREDES F. (1), DR. JOSÉ MIGUEL REYES V. (3), DR. VERÓNICA ROBERT M. (6), DR. ANTONIO SOLA V. (7), DR. RICARDO SCHWARTZ J. (1).

1. Centro Integral de la Mama, Departamento de Cirugía, Clínica Las Condes.
2. Imágenes de la Mama, Clínica Las Condes.
3. Departamento de Oncología, Clínica Las Condes.
4. Departamento de Cirugía Plástica, Clínica Las Condes.
5. Departamento de Anatomía Patológica, Clínica Las Condes.
6. Unidad de Psicooncología, Clínica Las Condes.
7. Departamento de Radioterapia, Clínica Las Condes.

Email: storres@clc.cl

### RESUMEN

*El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea que incluye una amplia gama de manifestaciones clínicas, radiológicas y patológicas. El proceso de diagnóstico y de tratamiento de mujeres portadoras de cáncer de mama es en esencia, multidisciplinario.*

*En este capítulo revisaremos las estrategias de diagnóstico por imágenes frente a la sospecha de malignidad. En patología se explican los conceptos más recientes de la clasificación molecular del cáncer de mama y su rol pronóstico y predictivo. En tratamiento locoregional se presentan las alternativas quirúrgicas, de radioterapia y de reconstrucción mamaria según la presentación de la enfermedad. En tratamiento sistémico se señalan las indicaciones de adyuvancia pre y postoperatoria, incluyendo las terapias endocrina, biológica y quimioterapia. En la etapa metastásica se revisan los distintos tratamientos que compatibilizan la prolongación de la supervivencia con la mejor calidad de vida posible. Finalmente presentamos una serie de intervenciones que constituyen el soporte emocional de las pacientes con cáncer de mama.*

*Palabras clave: Cáncer de mama / tamizaje / tratamiento / radioterapia, metástasis ca mama, supervivencia ca mama.*

### SUMMARY

*Breast cancer is an heterogeneous disease that includes a wide spectrum of clinical, radiological and pathological manifestations. Breast cancer patients diagnostic and therapeutic processes are essentially multidisciplinary.*

*In this chapter we will review diagnostic imaging strategies in front of a breast cancer suspicion. In pathology the most recent concepts in breast cancer molecular classification and its prognostic and predictive roles are explained. In locoregional treatment, surgical, irradiation and reconstructive alternatives are presented. In systemic therapy, adjuvant and neoadjuvant indications are pointed out including endocrine and biological therapies and chemotherapy. In metastatic stage, different therapies that fit together life prolongation and quality of life are reviewed. Finally we show a series of interventions which constitute the emotional support of breast cancer patients.*



*Key words: Breast cancer review, breast cancer screening, breast cancer treatment, breast cancer radiotherapy, breast cancer metastasis, breast cancer survival.*

## INTRODUCCIÓN

### EL ESTUDIO IMAGINOLÓGICO MAMARIO EN LA MUJER SINTOMÁTICA O CON HALLAZGOS MAMOGRÁFICOS POSITIVOS EN LA MAMOGRAFÍA DE TAMIZAJE (1)

La recomendación para iniciar el estudio en una mujer sintomática mayor de 35 años o con hallazgos sospechosos en una mamografía de tamizaje es la mamografía diagnóstica.

La mamografía diagnóstica incluye además de las proyecciones basales craneocaudales y oblicuas, proyecciones adicionales, siendo las más comunes las compresiones focalizadas y las magnificaciones.

Actualmente se recomienda la mamografía digital, que tendría mayor sensibilidad para el diagnóstico de cáncer respecto a la mamografía análoga en las mujeres con mamas densas y en las perimenopáusicas. Luego de completar exhaustivamente el estudio el hallazgo se caracteriza según el léxico sugerido por *Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS®)*.

BIRADS 3, hallazgo probablemente benigno, sugerir una mamografía unilateral y/o proyecciones específicas en 6 y 12 meses y luego anual por 2 a 3 años para recategorizar como BI-RADS 2. Si hay cambios debe sugerirse estudio histológico.

BIRADS 4 y 5 incluyen nódulos espiculados, microcalcificaciones y asimetrías focales sospechosas. Son hallazgos probablemente malignos y de alta sospecha de malignidad respectivamente y deben ser estudiados con histología.

Toda vez que la lesión sospechosa en mamografía sea visible en ultrasonido debe ser éste el método de elección por sobre la biopsia estereotáxica para realizar la toma de muestra para el estudio histológico ya que éste es un procedimiento más cómodo, más rápido y más barato para la paciente. La biopsia estereotáxica se efectúa especialmente en los casos de microcalcificaciones o nódulos o asimetrías sin representación ecográfica.

Los hallazgos mamográficos sospechosos se estudian complementariamente con ecografía, la que puede caracterizar mejor algunos nódulos, demostrar una masa en relación a microcalcificaciones o distorsiones de la arquitectura. También puede demostrar un segundo foco sospechoso no visible en la mamografía.

En las mujeres menores de 30 años con una lesión palpable se sugiere iniciar el estudio con ecografía, sin embargo se debe considerar complementar con mamografía en los casos de hallazgo ecográfico BI-RADS 4 o 5, malignidad confirmada en biopsia core y ecografía negativa con

clínica sospechosa. Si la lesión encontrada en la ecografía es un nódulo sólido y se considera probablemente benigno BI-RADS 3 lo que equivale a un 2% de sospecha de malignidad, la indicación es controlar con ecografía en seis meses para constatar la estabilidad de la lesión y luego controlar de forma anual.

Otros hallazgos son las lesiones quísticas complejas que tienen un componente sólido como la pared focalmente engrosada, septum engrosado o masa intraquística, los que presentan un riesgo de malignidad de 10 a 20% por lo que deben estudiarse con citología o biopsia.

En las pacientes con lesiones BI-RADS 4 y 5, y con adenopatías axilares palpables, es recomendable efectuar punción citológica con aguja fina de dichas adenopatías.

A todos los diagnósticos histológicos obtenidos por punción percutánea tanto en la bopsia core bajo ecografía como en la biopsia estereotáxica se les debe analizar la correlación patológica-imaginológica en el contexto de un comité multidisciplinario. En caso de no haber correlación y de mantenerse la sospecha de cáncer, se debe resear la lesión al igual que las lesiones de alto riesgo.

Las lesiones de alto riesgo son hiperplasia atípica, neoplasia lobulillar in situ, lesiones que producen mucina, lesiones fibroepiteliales con sospecha de tumor filodes, lesiones papilares, cicatriz radiada y otras histologías que pudieran ser sugeridas por el patólogo.

Algunos de los hallazgos mencionados, como la hiperplasia atípica, pueden constituir además un subdiagnóstico de la punción, es decir que coexista en su cercanía una lesión maligna que no aparezca en la biopsia. Una vez confirmado el diagnóstico el cáncer se puede efectuar resonancia magnética para estudio de etapificación. Este método está especialmente recomendado en pacientes jóvenes o en pacientes con mamas densas.

En nuestro medio, el Consenso de la Sociedad Chilena de Mastología recomienda considerar que la Resonancia Magnética Mamaria (RMM) tiene mayor utilidad y cuando existe en el carcinoma lobulillar infiltrante y podría tenerla en otros subgrupos como en las pacientes jóvenes, en los tumores mayores de 2 cm, en las mamas densas, tumores con márgenes irregulares en mamografía, discrepancia de tamaño entre los exámenes convencionales y sospecha de carcinoma intraductal extenso (2).

### CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL CÁNCER DE MAMA

Tradicionalmente los cánceres mamarios han sido clasificados en tipos ductal y lobulillar. Un pequeño porcentaje son "carcinomas de subtipo especial". Importante en la clasificación morfológica es el grado tumoral que incorpora: formación de túbulos, pleomorfismo nuclear y proliferación celular. Este sistema ha proporcionado información pronóstica útil (3). Seguimiento a largo plazo ha mostrado un excelente pronóstico para tumores grado I de Nottingham y pobre supervivencia para tumores grado III (4, 5). La clasificación morfológica a pesar de sus ventajas,

tiene inconvenientes: no diferencia supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global entre tumores ductales y lobulillares. Hay pobre reproducibilidad interobservador, especialmente cuando la graduación es hecha por patólogos no especialistas en mama.

La necesidad de distinguir diferentes grupos pronósticos entre pacientes con tumores de características similares o idénticas, el poder predecir la respuesta a distintos agentes terapéuticos en pacientes individuales y por lo tanto poder escoger el tratamiento correcto, en el momento preciso para una enferma individual, han promovido la clasificación molecular del cáncer de mama (6).

El año 2000 Perou y su grupo describieron subtipos moleculares del cáncer mamario, usando microarreglos de cADN. Seleccionaron 1753 genes en 65 especímenes quirúrgicos. La muestra tumoral experimental fue marcada con un nucleótido fluorescente y las referencias con otro nucleótido fluorescente. La abundancia relativa de las dos copias fue visualizada usando una imagenseudocoloreada con la relación de intensidad de fluorescencia roja a verde en cada sitio. Los perfiles moleculares creados mostraron similitudes y diferencias entre tumores relacionados con variables biológicas tales como velocidad de crecimiento y composición celular. Clave para el estudio fueron 22 tumores con doble muestreo (20 con muestras previas y posteriores a terapia con doxorubicina y 2 tumores pareados con sus metástasis ganglionares). La gran mayoría de los tumores tenía más similitudes entre sus dos muestras que con cualquier otro tipo de especimen (cada tumor es único y tiene una firma genética distintiva). Luego seleccionaron

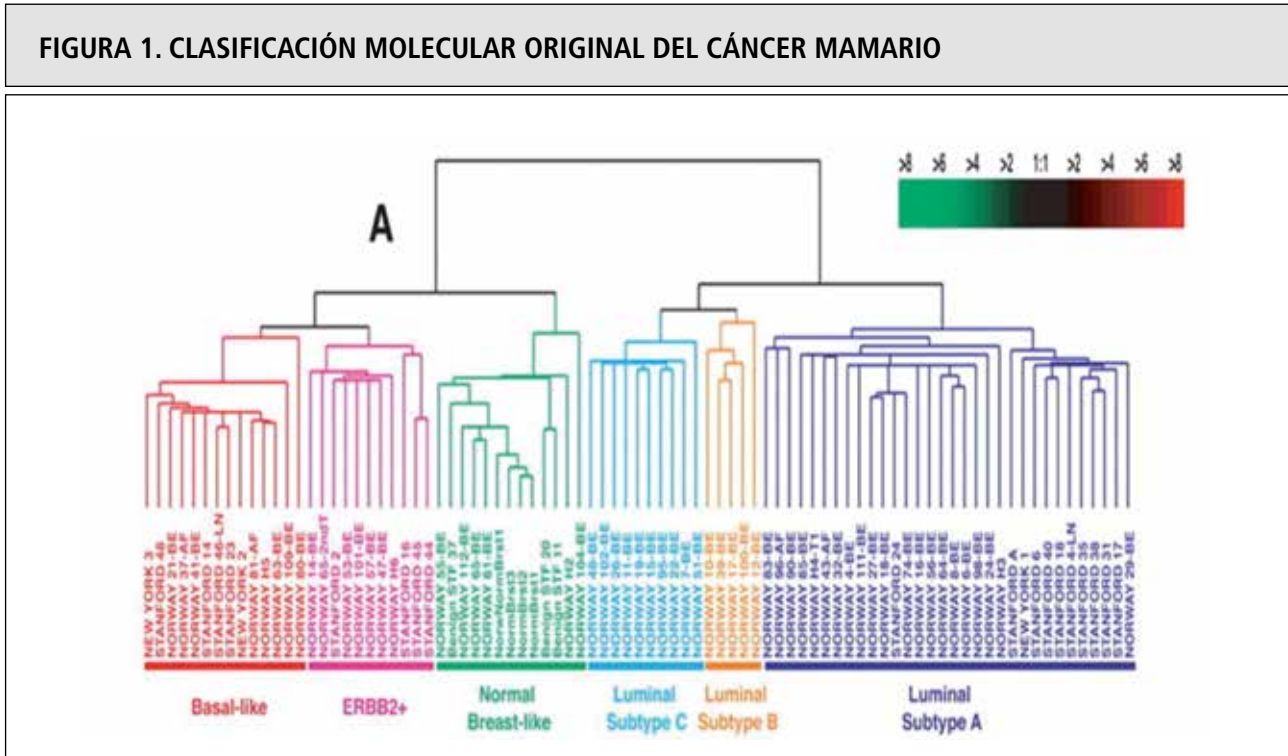
en 115 cánceres, 534 genes ("set génico intrínseco") (7- 9).

La clasificación molecular reveló cinco clases distintivas de carcinoma: luminal A, luminal B (incluye los inicialmente considerados luminales C), erbB 2 (HER 2), basal-símil y mamario normal símil (Figura 1 y Tabla 1). Este último grupo correspondería a una categoría artificial, producto de falla de muestreo (10).

La validez de esta clasificación ha sido testeada por otros investigadores respecto a la supervivencia global y a la supervivencia libre de enfermedad. Los grupos basal símil y erbB2 (previo al uso de herceptina) mostraron la peor evolución, los luminales A, la mejor, y el luminal B una evolución intermedia (8, 9) (Figura 2).

Parker (11) hizo aplicable la técnica a tejido incluido en parafina. Estudió 1906 genes de 189 tumores de publicaciones previas (8, 9). 50 genes fueron seleccionados por tener el menor error de validación cruzada. Este método de predicción para cada subtipo fue llamado PAM 50. De él derivaron dos escores, uno mejoró la predicción de riesgo en pacientes no tratados de cualquier subtipo; el otro predijo la eficacia de la terapia neoadyuvante (taxanos y antraciclina) con un valor para respuesta patológica completa de un 97%.

Desde el punto de vista patológico, la inmunotipificación puede aproximarnos a los subtipos moleculares, usando tres marcadores: receptores de estrógeno, receptores de progesterona y HER 2 (12-15) (Tabla 2). Cheang



**TABLA 1. SUBTIPOS DE CARCINOMAS MAMARIOS DETERMINADOS POR PERFILES DE EXPRESIÓN GENÉTICA**

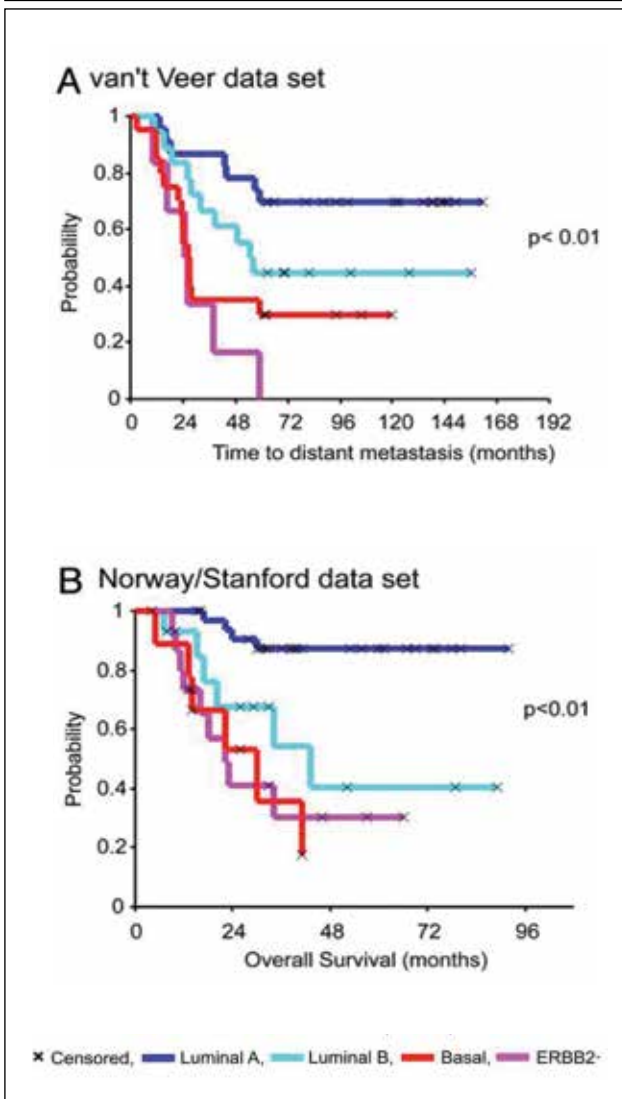
- Luminal
-Luminal A
-Luminal B
- HERB2
- Basal-símil
- Otros: molecular apocrino, bajos en claudinas

**TABLA 2. APROXIMACIÓN INMUNOFENOTÍPICA A SUBTIPOS MOLECULARES USANDO TRES MARCADORES**

	Luminal A	Luminal B	HER2	Basal-Símil
RE	+	+	-	-
RP	+	+	-	-
HER2	-	+	+	-

Brenton 2005.

**FIGURA 2. PRONÓSTICO EN DISTINTOS SUBTIPOS DE CÁNCER MAMARIO, PREVIO AL USO DE HERCEPTINA**



(16) refinó la categorización de cánceres luminales B. Destacó que alrededor de un 30% de estos, muestran sobreexpresión HER2. Los demás pueden ser separados de los luminales A, pues tienen un índice proliferativo (Ki-67) de 14% o más. Los cánceres basales similares, en su mayor parte son negativos para receptores hormonales y HER 2 (triple negativos), y de éstos entre el 70 y el 80% tienen expresión basal similar. Nielsen (17) con un panel de 4 anticuerpos (receptores de estrógeno, HER 2, EGFR y citoqueratinas 5/6) identifica cánceres basal similares con una especificidad de 100% y sensibilidad de 76%. Blows (18) usando 5 anticuerpos (receptores de estrógeno y progesterona, HER2, citoqueratinas 5/6 y EGFR) define 6 subtipos de carcinomas mamarios con diferencias en su evolución a corto y largo plazo. En todo caso la clasificación molecular está aun en desarrollo. Recientemente Prat (19) propone una definición más estricta para tumores luminales A: deben tener receptores de estrógeno positivos, receptores de progesterona sobre un 20% y Ki-67 menor de 14%. Un punto de cautela en tumores con caracteres histológicos basal similar: no todos ellos implican un mal pronóstico; subtipos especiales de carcinomas mamarios como el adenocarcinoma quístico, secretor y medular son "triple negativos".

Oncotype, Mammprint y otros sistemas de estudios moleculares pronósticos, tienen como parte importante genes de proliferación celular como el Ki-67 (MIB-1). La heterogeneidad de los tumores, las pequeñas muestras utilizadas y la falta de una adecuada estandarización hacen necesaria cautela en la interpretación de estos análisis y sus resultados. Luporsi (20) en una revisión sobre Ki-67 encontró grandes diferencias en la metodología de estudio, con infrecuente uso de automatización en la inmunotinción y puntos de corte entre 5 y 34%. Éstos deberían ser reproducibles en forma relativamente segura. El consenso de St. Gallen (21) estableció tres niveles para Ki-67: bajo, igual o menor a 15%; alto, sobre 30%, e intermedio, entre 16 y 30%. En el trabajo diario, un punto de corte de 25% podría ser práctico (22).

Las Tablas 3A y 3B modificadas de Rosai (23) proporcionan una adecuada sinopsis de este complejo tema.

En resumen, en la actualidad la clasificación molecular no se usa directamente en los informes patológicos de cánceres mamarios. Sin embargo, la inclusión de los resultados inmunohistoquímicos para receptores de

**TABLA 3A. CARACTERÍSTICAS DEL CA DE MAMA SEGÚN PATRÓN DE EXPRESIÓN GÉNICA**

	Luminal A	Luminal B	HER2	Basal símil
<b>Patrón de expresión génica</b>	Expresión de CK luminales (de bajo PM). Alta expresión de receptores hormonales y genes asociados	Expresión de CK luminales (de bajo PM). Moderada a débil expresión de receptores hormonales y genes asociados	Alta expresión de HER2 y genes relacionados. Baja expresión de receptores de estrógeno y genes asociados	Alta expresión de CK basales (alto PM) y sus genes. Baja expresión de receptores de estrógeno, HER2 y genes asociados
<b>Caracteres clínicos y biológicos</b>	50% de tumores invasivos. RE/RP (+). HER2 (-).	20% de tumores invasivos. RE/RP (+). HER2 variable. Mayor proliferación que luminal A. Tienden a tener mayor grado histológico	15% de tumores invasivos. RE/RP (-). HER2 (+). Alta proliferación. Mutación TP53 común. Tienden a tener alto grado histológico y ganglios positivos.	15% de tumores invasivos. Mayoría RE/RP/ HER2 (-). Alta proliferación. Mutación TP53 común. Disfunción de BRCA1 esporádica.

**TABLA 3B. TIPOS DE RESPUESTA SEGÚN PATRÓN DE EXPRESIÓN GÉNICA**

	Luminal A	Luminal B	HER2	Basal símil
<b>Correlación histológica</b>	Ca. tubular Ca cribiforme Ca ductal NOS Ca lobulillar clásico	Ca ductal NOS Ca micropapilar	Ca ductal NOS de alto grado	Ca ductal NOS de alto grado  Ca metaplásico  Ca medular
<b>Respuesta a tratamiento y evolución</b>	Responde a terapia endocrina. Respuesta variable a QT. Buen pronóstico	Respuesta a terapia endocrina, puede no ser tan buena como en luminal A. Respuesta variable a QT, mayor que en luminal A. Pronóstico no tan bueno como luminal A.	Responden a Herceptina. Respuesta a QT con antraciclina. Pronóstico asimilable a luminales B con Herceptina.	No responden a terapia endocrina ni a Herceptina. QT actualmente en discusión. Generalmente pobre pronóstico (pero no uniformemente pobre).

estrógeno, progesterona, HER 2, en conjunción con el grado histológico e índice mitótico pueden hacer inferir los subtipos luminal A, luminal B, HER 2 y basal símil, permitiendo su mejor clasificación en cuanto a pronóstico y manejo terapéutico.

### TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER DE MAMA

Analizaremos en forma separada la cirugía del cáncer in situ y del cáncer invasor.

**Carcinoma ductal in situ (CDIS):** Es una condición premaligna de la mama que incluye una serie de lesiones relacionadas, cuya característica común es una proliferación de células cancerosas confinada al interior de los conductos, sin evidencia de invasión del estroma a través de la membrana basal de dichos conductos (24).

El diagnóstico del CDIS se realiza mayoritariamente por la detección

de microcalcificaciones en mamografías efectuadas como tamizaje. Las opciones de cirugía para el CDIS son la cirugía conservadora seguida de radioterapia (RT) o la mastectomía total.

El propósito de la cirugía conservadora en el CDIS es obtener márgenes negativos, ya que se ha mostrado que el principal factor de riesgo para la recurrencia en esta enfermedad es el compromiso de los márgenes (25).

La probabilidad de recurrencia local (RL) es aproximadamente 8% a 5 años después de cirugía conservadora seguida de radioterapia post operatoria (26).

La mastectomía prácticamente no presenta recurrencia (27).

**Carcinoma invasor:**

### Cirugía en la mama:

Las principales opciones del tratamiento quirúrgico del cáncer invasor son el tratamiento conservador de la mama o la mastectomía, con re-

construcción mamaria inmediata o sin ella, dependiendo del deseo y de las condiciones de la paciente.

Históricamente, el tratamiento conservador de la mama fue descrito por primera vez en 1924 por el cirujano inglés Sir Geoffrey Keynes quien utilizó semillas de radio como tratamiento adjunto a la cirugía e informó una tasa de supervivencia a 5 años del 77% para las pacientes con ganglios clínicamente negativos y del 36% para las pacientes con ganglios clínicamente positivos.

En 1939 Vera Peters, oncólogo radioterapeuta de Toronto, comenzó a tratar con radioterapia (RT) a pacientes que habían recibido una cirugía con conservación de la mama.

Los resultados de los ensayos individuales que comparan la mastectomía con la cirugía conservadora y los resultados de un metaanálisis de todos estos ensayos, han demostrado una supervivencia equivalente a largo plazo con ambas técnicas (28).

En todos estos estudios el tratamiento conservador es seguido de irradiación de la mama completa.

Recientemente se están realizando estudios en los que se utiliza irradiación parcial acelerada de la mama, tema que se analizará más adelante. Se entiende por cirugía conservadora en cáncer de mama, la extirpación del tumor rodeado completamente por grasa subcutánea o tejido mamario normal.

El objetivo de la cirugía con conservación de la mama es extirpar el tumor completo alcanzando una tasa de RL baja, pero manteniendo los mejores resultados estéticos y funcionales, hecho que se asocia a una mejor calidad de vida debido a una imagen corporal sin mutilación. El tratamiento conservador está indicado en un alto porcentaje de pacientes con cáncer de mama en etapa clínica I o II. Estas pacientes deben ser seleccionadas cuidadosamente mediante una anamnesis rigurosa, un examen clínico que evalúe la relación entre el tamaño del tumor y el tamaño de la mama junto con el análisis de las imágenes. Asimismo, la preferencia de la paciente es esencial para elegir la técnica a efectuar. La RL se define como la recurrencia del tumor en el sitio del primario, en el mismo cuadrante o cerca de él.

Diversos estudios, aleatorios prospectivos y retrospectivos que comparan la cirugía conservadora más RT con la mastectomía radical han publicado tasas de RL del 5% al 19% en cirugía conservadora y del 4 al 14% para la mastectomía (29).

Otras publicaciones han reportado una tasa significativamente más alta de RL cuando se omite la RT después de la cirugía conservadora (30). Por otra parte, la RT no compensa una cirugía insuficiente siendo el estado patológico de los márgenes de la resección, el factor más importante asociado con el riesgo de recidiva tumoral mamaria.

La información más reciente indica que la RL se ha logrado reducir a

un 5% a 10 años de seguimiento. Esta cifra se puede explicar por los siguientes factores:

1. La evaluación mamográfica preoperatoria detallada especialmente respecto de la detección de microcalcificaciones con el objeto de planificar su extirpación completa.
2. El análisis patológico de los márgenes quirúrgicos de la pieza operatoria para verificar que estén libres de tumor y además consignar la distancia del margen al tumor.
3. El uso cada vez más frecuente de tratamiento sistémico adyuvante cuyo objetivo es disminuir el riesgo de enfermedad a distancia, ha resultado ser efectivo al interactuar en forma favorable con la RT reduciendo en gran medida la tasa RL.

En la evaluación preoperatoria con imágenes, es controvertido el uso sistemático de la resonancia mamaria (RM) en una paciente con un cáncer de mama recién diagnosticado en quien se está considerando la posibilidad de tratamiento conservador de la mama.

Estudios han mostrado que la RM muestra focos adicionales de cáncer en la mama homolateral en un porcentaje considerable; este porcentaje de focos adicionales es mucho mayor que la tasa de RL a 10 años ocurrida en las pacientes sometidas a tratamiento conservador convencional sin evaluación pre operatoria con RM.

Los autores que cuestionan el uso de la RM mamaria de rutina argumentan que la alta tasa de falsos positivos encontrados en la RM conlleva a biopsias, demoras y costos innecesarios. Asimismo sostienen que no hay estudios clínicos que muestren mejores resultados, como una disminución de la RL o una mayor supervivencia, un cambio de indicación a mastectomía o una disminución en el número de reoperaciones asociados a la utilización rutinaria de la RM (31).

Las indicaciones de RM mamaria están descritos previamente en este artículo en relación al margen quirúrgico, ha habido discusión permanente acerca de cuánto margen libre de tumor es el adecuado en el tratamiento conservador.

El objetivo del cirujano es extirpar la cantidad adecuada de tejido alrededor del tumor para alcanzar márgenes negativos.

Según la experiencia de Kearney y Morrow con una resección entre 0,5 a 1 cm. de tejido mamario macroscópicamente normal se obtuvieron márgenes negativos del punto de vista microscópico en el 95% de 239 pacientes (32).

La evaluación macroscópica de los márgenes de la pieza operatoria es importante para garantizar una adecuada extirpación quirúrgica de la neoplasia. Cuando los márgenes están comprometidos se debe ampliar la resección.

Si se cuenta con el apoyo de anatomía patológica en el pabellón, es conveniente que el patólogo analice en ese momento los bordes de la

pieza operatoria, los cuales se deben enviar claramente identificados por el cirujano, mediante tinta o puntos, señalando los bordes superior, lateral y superficial de esta pieza.

Lo habitual es procurar que el margen sea mayor a 2 mm, pero un margen menor no es necesariamente indicación de mastectomía o de ampliación siempre y cuando no haya presencia de células tumorales en el margen de resección como se señaló anteriormente. Mención especial merecen los márgenes correspondientes a la fascia pectoral o a la piel, los que no son relevantes, ya que no hay tejido mamario más allá de estos límites.

Por otra parte, en las mujeres jóvenes menores de 40 años o ante la existencia de un importante componente de carcinoma intraductal peritumoral, es recomendable tener bordes negativos mayores a 2 mm. Estos dos grupos de pacientes tienen una tasa de RL más alta que aquél que presentan las mujeres mayores incluso con márgenes negativos mayores de 2 mm (33).

Tal como se señaló precedentemente, el agregado de quimio y hormonoterapia adyuvante han logrado disminuir la tasa de RL. Un estudio retrospectivo mostró una reducción del 66% de las RL cuando las pacientes recibían hormonoterapia.

En el ensayo NSABP-B-13, a las pacientes con ganglios negativos y receptores de estrógeno negativos se les indicó aleatoriamente quimioterapia a un grupo, y al otro se les dejó sin ningún tratamiento sistémico. La tasa de RL a 8 años en la mama homolateral fue del 13.4 % en la rama sin tratamiento y de sólo 2,6 % en la rama con quimioterapia (34).

Las contraindicaciones para la conservación de la mama son el embarazo por ser una contraindicación absoluta para recibir RT, las pacientes portadoras de microcalcificaciones difusas de aspecto maligno, las pacientes con márgenes positivos después de la extirpación al límite de lo estéticamente aceptable y en aquéllas que han recibido RT en manto o en el mediastino previamente.

#### **Cirugía en la axila:**

El estudio estándar histopatológico de los ganglios axilares está indicado en los carcinomas infiltrantes de la mama y en los carcinomas ductales in situ extensos por la probabilidad de microinvasión.

En la axila clínicamente negativa o bien con citología negativa del ganglio axilar visualizado en la ecografía, está indicado el estudio histológico del ganglio centinela, procedimiento que se explicará a continuación. En la axila clínicamente positiva o con citología positiva es necesaria la disección axilar (DA).

El propósito de la DA es etapificar la enfermedad con respecto al compromiso axilar y consiste en la extirpación de los grupos ganglionares de los niveles I y II de Berg (31).

En resumen, el tratamiento conservador en el cáncer de mama contem-

pla la mastectomía parcial asociada a la biopsia del ganglio centinela axilar y/o disección axilar seguida de radioterapia.

#### **Biopsia de ganglio centinela:**

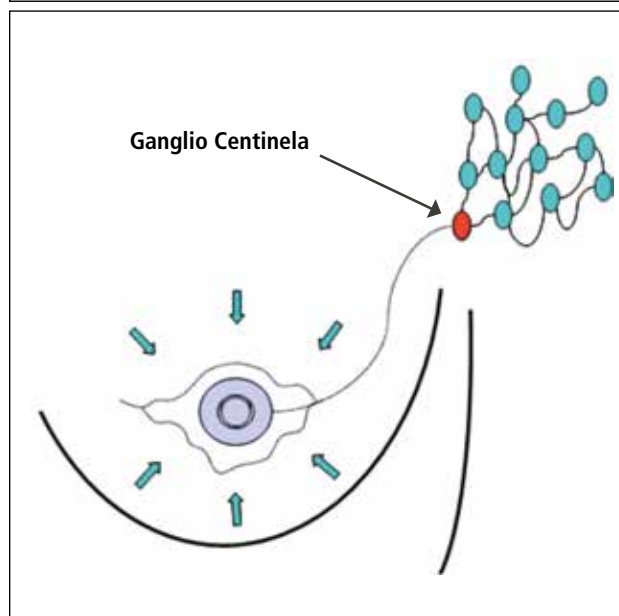
Tal como ya se ha indicado, en la etapificación del cáncer de mama, es primordial conocer el estado ganglionar regional, lo cual influye en la elección del tratamiento sistémico más eficiente de esta enfermedad. El examen clínico habitual puede hacer sospechar el compromiso metastásico de los ganglios axilares cuando éste es significativo, pero existe una importante probabilidad de error ante un compromiso mínimo, en que aún en manos expertas, es del orden de 25% tanto de sospecha como de ausencia de compromiso ganglionar axilar.

El gran problema de la DA es su morbilidad asociada: dolor crónico, parestesias o hipoestesias y el riesgo de linfedema de la extremidad superior.

En la actualidad, el diagnóstico del cáncer de mama se produce con mayor frecuencia en etapas más precoces y por lo tanto con menor riesgo de compromiso ganglionar en la axila. En etapas precoces el compromiso axilar es del orden del 15 a 25%, por lo que la DA sería innecesaria en el 75 a 85% de los casos.

Como concepto, el ganglio centinela (GC) corresponde al primer ganglio de una cadena que recibe el flujo linfático desde el tumor primario y como consecuencia recibiría las primeras células tumorales diseminadas por esta vía (Figura 3).

**FIGURA 3. ESQUEMA ANATÓMICO DEL FLUJO LINFÁTICO DE LA MAMA HACIA EL LINFONODO CENTINELA**



La técnica de biopsia del ganglio centinela (BGC), es un procedimiento mínimamente invasivo que se utiliza para reemplazar la DA en esta evaluación y disminuir la morbilidad asociada (35). Corresponde a la identificación y remoción de el o los primeros ganglios linfáticos donde drena el tumor primario de la mama afectada. De ser el o los GC negativos, el riesgo de positividad en otros, es mínima (36).

Hay 2 métodos que permiten identificar el GC. Uno de ellos consiste en observar la difusión de un radiofármaco asociado a un vehículo desde el tumor hasta los ganglios linfáticos a través de las vías linfáticas, llamado linfocintigrafía seguida de la detección *in situ* de radiación con un detector manual; el otro consiste en la utilización de un colorante, el azul patente, que permite visualizar el GC y sus vías aferentes al teñirse con este elemento (Figuras 4, 5), unos minutos después de la inyección subdérmica de este colorante en la región periareolar.

La utilización combinada de ambos métodos o técnica mixta, mejora los porcentajes de identificación y es, en general, la más recomendada (37- 40). Su éxito se mide de acuerdo a la tasa de identificación (ID) y en función de una baja tasa de falsos negativos (FN). Requiere de un período de validación logrando sobre un 90% de ID y FN < al 5% (37, 38). Como complemento, se debe considerar la palpación intraoperatoria del lecho axilar y resección de cualquier ganglio sospechoso (41).

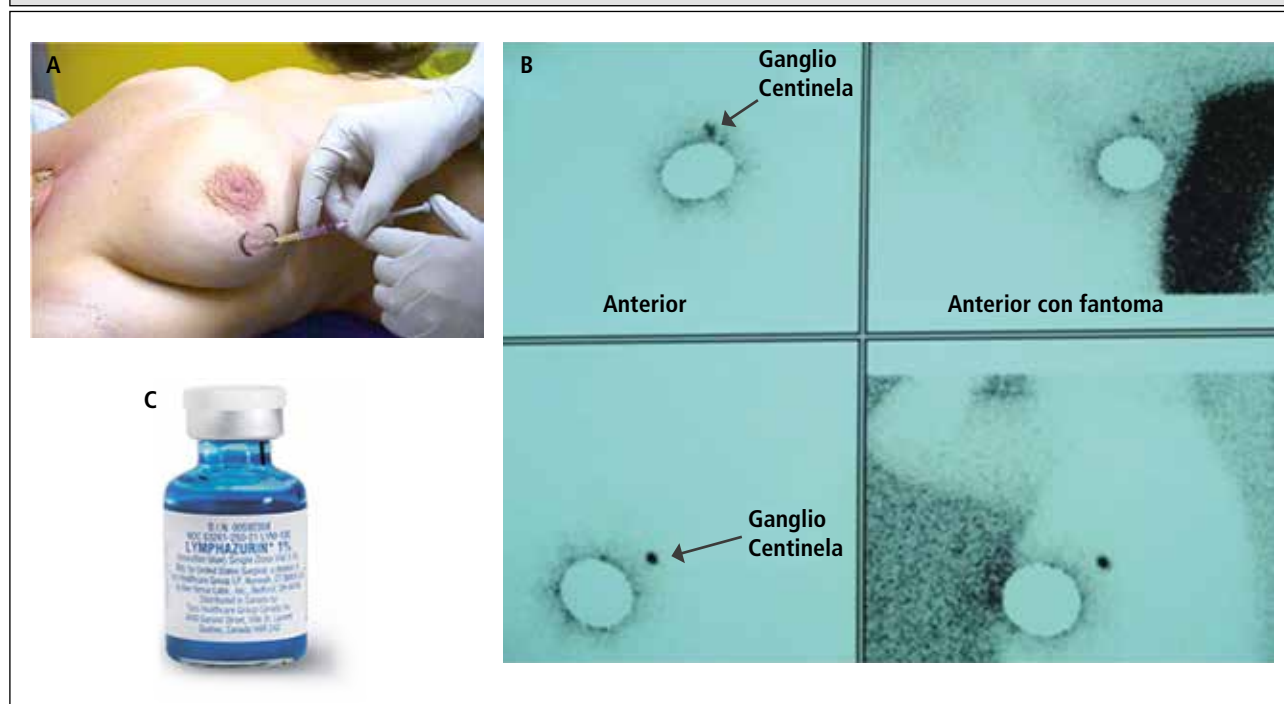
Hay indicaciones absolutas y recomendables de la BGC como tumores menores de 2 cm y axila clínicamente negativa, carcinoma intraductal extenso o carcinoma intraductal con microinvasión. Además recomendable la evaluación de la axila con ecografía. En caso de sospecha de compromiso metastásico, realizar punción citológica del ganglio bajo ecografía.

En la medida que se ha logrado más experiencia con el método, se han agregado nuevas indicaciones la BGC como pacientes obesas, enfermedad multifocal o multicéntrica, antecedente de cirugías mamarias previas y pacientes con indicación de quimioterapia neoadyuvante, condiciones que pueden provocar alteraciones en el drenaje linfático.

El hecho de contar con biopsia intraoperatoria realizada por anatómo patólogos especializados en el método constituye un gran aporte, pues la verificación de compromiso tumoral del GC permite efectuar la DA necesaria en forma inmediata, evitando un segundo tiempo quirúrgico (42).

Estudios clínicos recientes han determinado que ante la presencia de enfermedad microscópica ganglionar axilar, no necesariamente se requiere efectuar DA, pues los resultados con el manejo adecuado, no cambian el pronóstico del paciente (43).

**FIGURA 4. IDENTIFICACIÓN DEL LINFONODO CENTINELA**



A: inyección de azul patente, B: Linfocintigrafía, C: Azul patente.

**FIGURA 5. DETECTOR MANUAL DE RADIOACTIVIDAD Y VISUALIZACIÓN DEL LINFONODO CENTINELA TEÑIDO**



## TENDENCIAS ACTUALES EN RADIOTERAPIA DEL CÁNCER DE MAMA

### Manejo conservador:

La mastectomía radical, descrita por Halsted hacia fines del siglo XIX permaneció por más de 60 años como el tratamiento estándar del cáncer de mama. Desde los años 70, el tratamiento conservador, que incluye cirugía parcial con disección axilar o con biopsia de ganglio centinela (44-46) seguida de RT post operatoria con o sin sobreimpresión en el lecho tumoral, indicada según edad, bordes e invasión (47, 48), se constituyó en el procedimiento de elección para el manejo del cáncer de mama temprano (49), obteniendo resultados similares a la mastectomía con relación al riesgo de diseminación y a la supervivencia (40, 50-55), limitando la indicación de mastectomía con o sin reconstrucción, a pacientes en quienes el manejo conservador está contraindicado. En los últimos años, este enfoque ha sido cuestionado, proponiéndose el uso de otras alternativas.

Omisión de RT en pacientes mayores con cáncer de mama de bajo riesgo tratadas con cirugía conservadora:

La RT reduce el riesgo de recurrencia local en un 70% y previene una muerte por cáncer de mama por cada cuatro recurrencias locales evitadas (56, 57). Aún no se ha identificado ningún subgrupo de pacientes que no se beneficie de la RT (58). En algunas publicaciones con seguimiento corto se propone cirugía conservadora sola seguida de tamoxifeno en pacientes mayores con tumores bien diferenciados, receptores hormonales positivos y bordes amplios (59, 60), presentando una tasa de RL a 10 años de un 10% en contra de un 2% en el grupo tratado con cirugía más radiación (61). Aunque la idea de evitar la irradiación puede resultar atractiva, el cáncer de mama en octogenarias no siempre es indolente (62) y el aumento en la expectativa de vida de una población que envejece (63) puede hacer posible una recurrencia tardía. Un estudio prospectivo de Harvard realizado en pacientes de bajo riesgo tratadas con cirugía conservadora sola mostró un 23% de recurrencias, hecho que motivó su cierre prematuro (64). Otro estudio aleatorizado finlandés efectuado en pacientes de bajo riesgo mostró una tasa de RL actuarial a 8 años de 27% (65). Por lo tanto, la omisión de la RT en el manejo conservador se podría plantear sólo en pacientes de bajo riesgo con expectativa de vida muy limitada por la existencia de comorbilidades o por edad extrema. El tamoxifeno si bien puede reducir la tasa de RL, no reemplaza a la RT (66) y no está exento de riesgos.

### Radioterapia hipofraccionada:

Basados en la experiencia de centros de Canadá y del Reino Unido con el uso de esquemas de RT postoperatoria acortados (67, 68), algunos ensayos aleatorios recientes han evaluado el control local y los efectos adversos usando RT sobre la mama completa en esquemas de fraccionamiento acelerado (69-73). El uso de esquemas hipofraccionados en cáncer de mama parece bastante lógico, considerando que la relación alfa/beta del cáncer mamario es cercana a 4 similar a los tejidos normales (68), por lo que, en teoría, se podría lograr tasas similares de control tumoral y de complicaciones además de menor proporción



efectos cutáneos agudos (70, 74). Aunque los resultados iniciales parecen apoyar esta teoría, y en algunos casos favorecer el hipofraccionamiento (73, 75) se debe considerar que los ensayos mencionados no incluyen irradiación de pared torácica, de cadenas ganglionares ni de sobreimpresión en lecho tumoral, que muchas pacientes necesitan (76). Tampoco incluyen pacientes con tumores de mayor volumen, ni incluyen un número razonable de pacientes con terapia sistémica (77), por lo que mientras no se disponga de resultados con mayor seguimiento, el esquema hipofraccionado se debería limitar a pacientes mayores con bajo riesgo de RL después de cirugía conservadora cuando las condiciones individuales de la paciente dificulten efectuar una RT convencional.

### **Radioterapia parcial de mama:**

Uno de los temas de mayor desarrollo y controversia es la irradiación parcial acelerada de la mama. Dado que la mayoría de las RL se presentan en la vecindad del lecho tumoral, la propuesta es irradiar solo ese sector de la mama con métodos que permitan reducir la duración del tratamiento a menos de una semana. Se han diseñado varias técnicas, que incluyen la irradiación intraoperatoria del lecho en fracción única, con electrones (78) o fotones de baja energía (79), braquiterapia intra (80) o post operatoria del lecho quirúrgico (81, 82), braquiterapia intersticial (83, 84) y RT externa conformal en múltiples campos con fraccionamiento acelerado (85). Su aplicación a pacientes de bajo riesgo hace improbable un impacto negativo en la supervivencia, pero persisten dudas sobre la probabilidad de RL tardía y secuelas debido al volumen y fraccionamiento empleados, existiendo varios reportes de complicaciones, en especial con terapia conformada 3D (86-90). En el caso de la RT intra operatoria, persisten dudas sobre la radiobiología de la fracción única y de la adecuada cobertura del lecho tumoral debido a la ausencia del informe patológico definitivo antes de la realización de la terapia. Hasta ahora sólo se ha publicado un estudio aleatorizado con una mediana de seguimiento de sólo 25 meses (91), por lo que, hasta tener más datos, esta técnica se debe continuar considerando experimental.

### **Radioterapia post mastectomía:**

La RT post mastectomía radical es otro tema de debate. Tradicionalmente se ha indicado en pacientes con cáncer localmente avanzado, con tumor primario mayor a 5 cm o con más de tres ganglios comprometidos (92). Sin embargo, existe evidencia creciente en series canadienses y europeas, con seguimiento largo, que la RT beneficia también a pacientes con menos de 4 ganglios axilares comprometidos. Un análisis de los datos de la serie danesa DBCG 82 sugiere que el mayor impacto de la RT sobre la supervivencia global y específica por cáncer de mama se produce justamente en este grupo de pacientes de riesgo intermedio y bajo (93) mientras que el beneficio en pacientes con enfermedad más agresiva es fundamentalmente en el control local. Las pacientes con axila negativa y con compromiso vascular linfático asociado a otros factores pronósticos como tamaño tumoral, localización, grado histológico, subtipo biológico y edad también se podrían beneficiar con este tratamiento (94-97).

La creciente tendencia a usar reconstrucción mamaria inmediata luego de la mastectomía está planteando nuevos debates sobre la secuencia de tratamientos cuando existe indicación de RT. La aplicación de RT puede complicar los resultados de la reconstrucción mamaria (98), y ésta a la inversa, puede dificultar la posibilidad de efectuar una RT segura en términos de buena cobertura del objetivo, pared y eventualmente cadena mamaria interna y de brindar adecuada protección de los tejidos normales, en particular pulmón y miocardio (99) aún con las técnicas actuales de intensidad modulada. Por ahora no existen criterios definitivos que generen consenso en el enfoque terapéutico de estas pacientes y es necesaria la conformación de equipos multidisciplinarios que incluyan a cirujano oncológico de mama, cirujano plástico, radiooncólogo, oncólogo médico, enfermera y otros profesionales, para el desarrollo de un algoritmo local, con evaluación prospectiva de los resultados y participación en estudios prospectivos.

### **RECONSTRUCCIÓN MAMARIA (RM)**

Constituye la reposición de tejido con el objeto de recuperar un volumen que reemplace la ausencia de una mama.

La mastectomía continúa siendo una indicación de tratamiento en algunas pacientes con cáncer de mama y la RM ha mostrado que puede disminuir el impacto emocional que significa la pérdida de una mama. Está indicada en todas las pacientes que deban someterse a una mastectomía, que se encuentran en buenas condiciones de salud y que no tengan enfermedad diseminada.

La RM forma parte de la cirugía oncoplástica de la mama en la que se combinan aspectos reconstructivos y estéticos para obtener los mejores resultados.

Existen numerosas opciones de reconstrucción que incluyen el uso de tejido autólogo colgajos pediculados y libres; expansores e implantes y por último técnicas de reducción y pexia mamaria para simetrización. Para decidir el momento y el tipo de RM debe realizarse una cuidadosa evaluación de las condiciones generales de la paciente como edad, obesidad, hábito de cigarrillo y enfermedades que pueden afectar el resultado o la capacidad de la paciente para tolerar el procedimiento. Por otra parte deberán evaluarse los tejidos del tórax y de la pared abdominal.

En cuanto a las opciones de temporalidad de la reconstrucción mamaria, y entendiéndose ésta como parte del tratamiento integral del cáncer mamario, ésta debe insertarse adecuadamente en la secuencia de terapias propias de la patología, de manera que no afecte el tratamiento efectivo de la enfermedad tumoral.

Todos estos factores determinan las distintas modalidades de reconstrucción:

**1. Reconstrucción mamaria inmediata**, que se realiza en el mismo tiempo quirúrgico de la mastectomía o resección tumoral. Es ideal en casos que no requerirán radioterapia posterior y en mastectomías con

conservación de piel, pero útil en cualquier tipo de mastectomía. Se reporta que provee mejores resultados estéticos (100).

Sus indicaciones son en pacientes con cáncer de mama *in situ* extenso y en enfermas con etapas tempranas I y II, que no pueden realizarse una cirugía conservadora

**2. Reconstrucción mamaria diferida**, la cual se realiza en forma tardía, de manera de no ser afectada, ni afectar a su vez el normal desarrollo de la radioterapia adyuvante cuando ésta es requerida. Esta opción es también útil en pacientes que no tienen clara la indicación de reconstrucción o en aquellas que por razones emocionales no se encuentran dispuestas a la cirugía de reconstrucción inmediata.

Otros factores que también influirán en la toma de decisiones son el hábito corporal de la paciente que determina la disponibilidad de tejido para las reconstrucciones autólogas, las comorbilidades que limitan el uso de algunas técnicas, las características de la resección que determinan el área y el volumen del defecto a reconstruir y dentro de este ítem, la eventual conservación de piel e incluso del complejo areola pezón.

#### Opciones para la reconstrucción mamaria:

**A. Reconstrucciones con aloplásticos** (expansores, implantes, matrices dérmicas acelulares), recomendadas para reconstruir mamas idealmente de pequeño a moderado tamaño. Se planifican de manera de no exponer el implante a radioterapia por complicaciones de éste y por las limitaciones que su presencia determina en la administración de radioterapia. Puede realizarse la llamada reconstrucción secuencial en que se instala un expansor en forma inmediata, este se irradia con volúmenes menores a su capacidad total, se completa su expansión post radioterapia para su posterior cambio por implante definitivo (101). Este cambio a prótesis definitiva en tejido irradiado presenta altas complicaciones por lo que, en la actualidad, se sugiere mejorar la zona de la neomama con lipotransferencia. Otra alternativa es cambiar el expansor por un colgajo miocutáneo del abdomen.

**B. Reconstrucciones con tejido autólogo.** Consideradas hasta hoy las reconstrucciones ideales por su mejor resultado estético, menor tasa de complicaciones y mayor estabilidad de los resultados en el largo plazo. Dentro de éstas se encuentran variadas alternativas de colgajos pediculados: colgajo músculo cutáneo del recto anterior del abdomen (TRAM), colgajo latissimus dorsi (músculo cutáneo del dorsal ancho). También existen los colgajos libres como el TRAM libre, TRAM libre con conservación de músculo, el colgajo cutáneo adiposo de perforantes de epigástrica inferior profunda (DIEP), el colgajo de la arteria epigástrica inferior superficial (SIEA), cada cual con sus características de volumen, dificultad operatoria, morbilidad y resultados. Sus desventajas radican en que son cirugías más agresivas, más demandantes técnicamente y que requieren estadias hospitalarias más prolongadas, y que incluyen zonas donantes con potenciales complicaciones.

**C. Reconstrucciones mixtas**, que combinan el uso de tejido autólo-

go e implante, siendo el mejor ejemplo el uso de colgajo muscular de latissimus dorsi e implante mamario. Este último provee el volumen que el músculo por sí solo no es capaz de aportar, y el músculo brinda una cobertura suficiente y estable al implante.

**D. Cirugía oncoplástica.** En el campo llamado "cirugía oncoplástica" se hace uso, en mamas con volumen suficiente y tumores relativamente pequeños o de moderado tamaño, de técnicas de reducción y pexia mamaria. Estas permitirán resección adecuada del tumor, remodelando la mama remanente con las mencionadas técnicas y simetrizando en forma inmediata la mama contralateral, obteniendo resultados de volumen y simetría adecuados (102).

**E. Lipotransferencia.** Finalmente no puede dejar de mencionarse el creciente uso de la lipotransferencia como método complementario a la reconstrucción mamaria, que permite mejorar el resultado estético sobre todo en casos de contorno irregular o asimétrico de la mama reconstruida. Se recomienda su uso con cautela especialmente en pacientes tratadas por cáncer *in situ*, a falta de estudios bien diseñados de largo plazo que reafirmen la seguridad oncológica de este método (103). En la actualidad hay evidencias que la lipotransferencia se puede utilizar ampliamente después de una mastectomía y reconstrucción mamaria por cáncer de mama.

En resumen puede decirse que hoy existe un amplio arsenal de técnicas en reconstrucción mamaria, con las cuales el cirujano reconstructor puede ofrecer la alternativa de tratamiento más adecuada. Para esto deben considerarse múltiples factores, características del defecto a reconstruir, características corporales, emocionales y comorbilidad de la paciente, necesidad de terapias adyuvantes, capacidades técnicas del cirujano y limitaciones de la institución. Una adecuada elección permitirá un resultado exitoso y mejorar significativamente la calidad de vida de una paciente con cáncer de mama en la que deba realizarse una mastectomía.

#### TERAPIA ADYUVANTE SISTÉMICA (TAS)

Se realiza para disminuir el riesgo de aparición de metástasis a distancia a consecuencia de la persistencia de células cancerosas luego de la erradicación del tumor primario. Durante el tiempo de desarrollo del cáncer se producen siembras celulares que son indetectables con cualquier examen de imágenes. La TAS también reduce el riesgo de RL, pero no reemplaza el rol principal de reducción de estas recaídas aportado por la RT.

Las ventajas de esta estrategia han sido demostradas desde hace varios años con los metaanálisis de Oxford (104). La selección de la necesidad de TAS y el tipo de terapia se han basado en los factores pronósticos clásicos: edad (mal pronóstico en menores de 35 años), tamaño tumoral, grado histológico, invasión linfática, índices proliferativos, presencia o ausencia de receptores hormonales (de estrógeno y progesterona) presencia de c-erbB2 y en el estado de los ganglios axilares.

En las decisiones de TAS se han definido como primer punto de aten-

ción, la presencia de marcadores con características predictivas del éxito de las terapias. Estos son los receptores de estrógeno (ER), de progesterona (PR) y de c-erb B2.

La aplicación de los factores pronósticos permite evaluar si la terapia produce una ganancia en supervivencia que justifique los efectos secundarios de la terapia, especialmente al indicar quimioterapia. Los factores predictivos, marcadores tumorales y c-erbB2 indican o predicen una buena respuesta al tratamiento indicado.

Se debe analizar cada caso en un comité multidisciplinario. Hay elementos adicionales que se pueden emplear como la página [www.adjuvantonline.com](http://www.adjuvantonline.com) con estimaciones de las ganancias con determinadas terapias, pero desafortunadamente no considera la influencia de c-erbB2.

Además hay dos estudios multigénicos que pueden ayudar la decisión de usar o no quimioterapia: *Oncotype Dx* y *MammaPrint*. Ambos se basan en análisis retrospectivos y están en curso estudios fase III para evaluar su efectividad. Tienen la dificultad de su alto costo. El *Oncotype* tiene mayor soporte de estudios retrospectivos y podría ser usado en casos de difícil resolución como por ejemplo tumores de 0,6 cm a 1 cm con factores desfavorables o tumores de más de 1 cm con axila negativa, ER positivo y c-erbB2 negativo.

Los tumores de menos de 0,5 cm, con axila negativa y ER positivo tienen un excelente pronóstico y no requieren de terapia sistémica, salvo el uso de tamoxifeno para proteger la mama contra lateral de un segundo primario.

En los tumores de 0,5 a 1 cm, siempre con axila negativa, hay que considerar la presencia de factores desfavorables como grado histológico II o III, invasión linfática, edad menor de 35 años, RE y RP negativos y c-erbB2 positivo. Si no hay factores desfavorables y con ER y/o RP positivos sólo requieren uso de terapia endocrina (TE). En presencia de factores desfavorables, será necesario administrar quimioterapia.

En tumores mayores de 1 cm, con axila negativa, si los receptores hormonales (RH) son negativos, deberán recibir quimioterapia. En caso de tener RH positivos se hará primero quimioterapia y luego TE. El uso simultáneo de quimioterapia y TE es perjudicial (105). Esta indicación es discutida por grupos europeos que administran sólo TE (106).

En el caso de axila positiva se utilizará siempre quimioterapia agregando luego TE si los RH son positivos. El grupo austríaco de cáncer de mama ha empleado sólo TE en pacientes con menos de 10 ganglios afectados (106).

#### **Terapia endocrina:**

Está indicada sólo cuando los RH son positivos.

El tamoxifeno es el medicamento de efectos positivos más sólidamente demostrados. Es efectivo en las pacientes postmenopáusicas y también en las premenopáusicas. La duración del tratamiento debe ser de por lo

menos 5 años. Estudios recientes han señalado mejores resultados al prolongar la administración a 10 años (107).

En las pacientes premenopáusicas la supresión ovárica, química, quirúrgica o radiante, es también una terapia efectiva (104). Si la paciente ha tenido quimioterapia, la supresión ovárica no agrega nada a lo obtenido ya con la quimioterapia.

En las pacientes postmenopáusicas se cuenta además con otro tipo de medicamentos, los inhibidores de aromatasa. Hay tres: letrozole, anastrozole y exemestano. No hay diferencias de actividad entre ellos. Se han usado en remplazo del tamoxifeno por 5 años o por 2 a 3 años luego de 2 a 3 años de tamoxifeno. Finalmente sólo letrozole se ha usado al término de los 5 años de tamoxifeno con una extensión de 5 años adicionales. En general se ha demostrado diferencias significativas a favor de su uso sobre el tamoxifeno exclusivo, pero las diferencias son clínicamente pequeñas (108). En general se recomienda agregar en algún momento un inhibidor de aromatasa luego de 3 años o 5 años de tamoxifeno. Reservamos el uso inicial y exclusivo de un inhibidor de aromatasa en las pacientes con mayor riesgo, por ejemplo con axila positiva.

Durante la administración de tamoxifeno se debe evitar el uso de anti depresores rescatadores de la serotonina, como fluoxetina y paroxetina que inhiben la enzima CYP2D6 impidiendo la transformación del tamoxifeno en su principio activo, el endoxifeno.

#### **Quimioterapia:**

Hay diversos esquemas de quimioterapia de eficacia demostrada. Tres son los esquemas preferidos en las guías estadounidenses del National Comprehensive Cancer Network (NCCN): 4 ciclos adriamicina con ciclofosfamida (AC) seguido de taxol® semanal por 12 semanas, 4 AC seguido de 4 ciclos con taxol®, administrados semana por medio con apoyo de factores de estimulación de granulocitos (dosis densa) y 6 ciclos de taxotere® y ciclofosfamida (TC) (1). En el caso de pacientes con sobre expresión de c-erbB2 se debe agregar trastuzumab por 1 año (109). Estudios retrospectivos señalan que en estas enfermas sería preferible incluir esquemas con antraciclina.

#### **TERAPIA SISTÉMICA PREOPERATORIA DEL CÁNCER DE MAMA**

“Cáncer de mama no es una sola enfermedad aún cuando pueda tener una misma histología. La única cosa que comparten los cánceres de mama es que se originan en un mismo órgano”(110).

Si compartimos este paradigma es indudable que es necesario tratar a cada paciente portadora de un cáncer de mama de una manera lo más personalizada posible. Sin embargo, no hay duda que hoy no se dispone de la tecnología necesaria para hacerlo.

La mayoría de las veces las pacientes portadoras de cáncer de mama no diseminado, son sometidas a cirugía y luego a terapia adyuvante con

esquemas de quimioterapia, terapia molecular y/o terapia endocrina.

Por otra parte, estudios en pacientes con cáncer de mama temprano, con axila positiva o negativa, con cirugía exclusiva y con seguimientos prolongados, muestran cerca de un 70% supervivencia global por enfermedad específica (40, 55). Desafortunadamente no disponemos de herramientas diagnósticas para determinar cuáles de ellas están curadas luego de cirugía, de tal manera que le indicamos terapia adyuvante a un 100% de las pacientes para beneficiar a un 30%.

Una vez que el tumor ha sido extirpado, no se cuenta con ninguna herramienta que permita discernir si la terapia que se está entregando a la paciente es útil. Sólo nos guiamos por estadísticas derivadas de distintos estudios.

La terapia sistémica preoperatoria (TSP) tiene las mismas indicaciones que la terapia adyuvante. Está absolutamente indicada en pacientes con cáncer locorregionalmente avanzado, en pacientes con cáncer de mama inflamatorio y en pacientes con indicación límite de cirugía conservadora. La TSP tiene además la ventaja de que podemos determinar in situ si la terapia entregada a la paciente es adecuada o no, ya que podemos evaluar clínica, radiológica y molecularmente sus resultados. Además es un excelente laboratorio que nos permite evaluar medicamentos en forma mucho más eficaz y rápida que las terapias adyuvantes. Es por ello que muchos centros grandes están incorporando esta modalidad de tratamiento.

Sin embargo, no se ha demostrado que el uso de TSP produzca una mayor supervivencia global excepto en subgrupos (111), pero tampoco menor, en comparación a la supervivencia obtenida con el uso de terapias adyuvantes, al menos en estudios fase III en que las pacientes fueron tratadas en forma estándar de acuerdo al conocimiento de la época (112, 113) aún cuando una actualización más reciente marca una fuerte tendencia a mejorar en la supervivencia, algunas veces al borde de la significación estadística para algunos subgrupos tratados con TSP (111).

Tradicionalmente la TSP ha sido reservada para las pacientes con enfermedad loco regional avanzada que no permite una cirugía inicial, para pacientes resecables sólo con cirugía radical y para pacientes portadoras de cáncer inflamatorio.

Desde que "Perou y Soerlie" (9) describieran los distintos subtipos moleculares del cáncer de mama, hemos ido aprendiendo de las evoluciones clínicas que cada uno de ellos conlleva. Ahora sabemos que las pacientes que son ricas en RE y con HER-2 negativo son las que menos responden a quimioterapia pero tal vez las que sobreviven más prolongadamente.

Otro aspecto positivo de las TSP es el necesario trabajo conjunto de todo el equipo de profesionales que tratan a la paciente con cáncer de mama como revisaremos a continuación.

Evaluación radiológica de la paciente antes de la TSP: la mamografía y ecografía mamaria así como también el uso de resonancia mamaria en muchos casos, se deben incluir en la evaluación local de la paciente (114). Esta última adquiere relevancia por la necesidad de poder, en el período post TSP, determinar la forma de disminución del tamaño tumoral, que puede ser concéntrica o bien dejando islotes tumorales, lo cual cobra especial importancia en la planificación de la cirugía (115). Se debe tomar muestra para biopsia de la lesión en número y cantidad suficiente como para hacer un diagnóstico histológico y molecular, lo que guiará posteriormente el tipo de TSP a utilizar.

Evaluación de la axila preTSP: la evaluación de la axila se puede hacer a través de ecografía axilar y con punción citológica de los ganglios que aparezcan como sospechosos. En el caso de que la punción sea positiva, la paciente deberá recibir disección axilar en el momento de la cirugía. En caso que la evaluación citológica sea negativa para células neoplásicas, se puede evaluar el uso de biopsia del ganglio centinela en esa paciente (116).

Estudio histopatológico: debe incluir el tipo histológico, el grado de diferenciación, la presencia de receptores hormonales, la mutación o sobre-expresión de HER-2 y el nivel de proliferación celular medido por Ki-67. Este último parámetro tal vez sea más importante en pacientes ricas en receptores de estrógenos, ya que sabemos que más que la respuesta clínica, es la disminución del Ki-67 lo que puede predecir en mejor forma el pronóstico en estas pacientes (117).

Terapia sistémica pre-operatoria: el principal objetivo de la TSP es aumentar la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama. Dado que no tenemos ninguna forma de predecir esto, muchas veces se ha utilizado como marcador indirecto de respuesta patológica completa (pRC) (118), aún cuando no siempre se ha asociado una mayor pRC a una mayor supervivencia global (112, 113). Tampoco acuerdo de cómo definir pRC luego de TSP (119). La TSP no se debe iniciar sin un diagnóstico histopatológico completo que nos indique la terapia que la paciente debe recibir. En efecto, la quimioterapia, que es lo que generalmente se tiende a utilizar de forma inmediata en estas pacientes, es más efectiva en pacientes con receptores hormonales negativos y en pacientes con HER-2 mutado o sobre-expresado (120, 121). En este último grupo la combinación de quimioterapia más trastuzumab y lapatinib (122, 123) o de trastuzumab más pertuzumab es superior a un solo inhibidor HER-2, pero nuevamente las pacientes con receptores hormonales negativos, presentan mucho mejor respuesta que las pacientes con receptores positivos. Por otra parte, la quimioterapia induce sólo un bajo porcentaje de respuestas completas en pacientes ricas en receptores hormonales y HER-2 negativo, aún cuando sea el grupo de pacientes que presente mayor supervivencia. Esta situación, aparentemente contradictoria, se explica por la biología de esta enfermedad que es generalmente más lenta y con recurrencias mucho más tardías, cuando ocurren. De hecho el porcentaje de pRC que se obtiene con quimioterapia en pacientes ricas en receptores hormonales varía entre un 2% y 10%, cifras que nos deben hacer meditar sobre el valor de la quimioterapia adyuvante en

este tipo de pacientes (124).

Evaluación imaginológica post TSP: la evaluación con resonancia mamaria de la forma de reducción del tamaño tumoral es especialmente relevante en la planificación de la cirugía. En las pacientes con reducción concéntrica, que parece ser más frecuente en pacientes con cáncer de mama triple negativo y con cáncer de mama con sobre-expresión de HER-2, puede permitir una cirugía conservadora. La reducción fragmentaria parece ser más frecuente en las pacientes con tumores ricos en receptores hormonales y ello es una contraindicación para la cirugía conservadora (115).

Cirugía luego de TSP: el volumen y la extensión del tumor original, las características biológicas y la respuesta a la terapia son los tres factores más importantes que influyen en la elección del tipo de cirugía después de la TSP. Por ejemplo, una paciente con un cáncer triple negativo, que presenta una adecuada respuesta a la TSP y reducción concéntrica del tumor demostrada en la resonancia mamaria puede ser operada con cirugía conservadora. En cambio, en las pacientes con tumores de tipo luminal, especialmente los B, en general es poco probable que se pueda conservar la mama por la pobre respuesta patológica que se suele obtener, razón por la que en estos casos se debe efectuar una mastectomía total.

En lo que respecta al manejo quirúrgico de la axila, la conducta variará de acuerdo al estado de los ganglios antes y después de la TSP.

La biopsia del ganglio centinela está recomendada sin duda, en las pacientes sin compromiso axilar pre TSP y puede ser considerado en las pacientes cuyos ganglios se normalizan como consecuencia de la TSP, demostrado por métodos de imágenes y por citología.

En las pacientes con axila positiva está recomendada la disección axilar clásica (116).

En las pacientes que, aún cuando hayan logrado una respuesta clínica y radiológica completa, es decir que se haya producido una desaparición del tumor en la palpación y en las imágenes, no se debe omitir la cirugía sobre la mama ni sobre la axila.

Radioterapia en las pacientes con TSP: estudios retrospectivos señalan que pudiera omitirse la radioterapia en pacientes que recibieron mastectomía más disección axilar con ganglios histológicamente negativos, sin embargo, los mismos autores sugieren que se debe esperar por información de estudios prospectivos (125).

Finalmente no es recomendable usar radioterapia exclusiva como tratamiento local en pacientes con cáncer de mama tratadas con TSP y que obtengan respuesta clínica y/o radiológica completa.

### TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

La presencia de metástasis es la condición que implica incurabilidad.

Entre el 5% a 10% de los casos debutan en fase metastásica.

Evaluación y aproximación inicial:

Enfrentados a la sospecha de metástasis, debemos corroborarlo con imágenes como tomografías computadas, resonancias magnéticas, cintigramas y en casos calificados, pudiese ser necesario un PET CT. La determinación de células tumorales circulantes, resulta muy interesante, pero es un método no validado aún (126, 127).

Una vez corroborada la presencia de diseminación secundaria, debemos obtener una comprobación histológica siempre que sea posible especialmente cuando se trata de metástasis únicas, imágenes equívocas o de aparición muy alejada del tratamiento inicial del primario. El objetivo de la confirmación histológica es la comprobación de recurrencia del cáncer de mama y la reevaluación de las características biológicas de las metástasis, por cuanto es posible encontrar discordancia entre el primario y sus metástasis. Idealmente es preferible una biopsia de tejidos blandos, pues las biopsias óseas presentan mayor dificultad para el análisis con técnicas de inmunohistoquímica (128).

Las determinaciones con ensayos multigenes (firmas genéticas) aún no han sido validadas.

Conceptualmente el tratamiento del cáncer de mama metastásico también incluye el uso de cirugía, radioterapia, hormonoterapia y quimioterapia sumada a las nuevas terapias biológicas, ya sea aisladas o en combinación.

La aplicación de éstas dependerá de distintos factores, entre ellos la presencia de comorbilidades, el Performance Status, las características patológicas y biológicas del tumor como la presencia de receptores hormonales (RH) y de HER-2. También dependerá de las características clínicas como la localización de la enfermedad, siendo distinta la existencia de metástasis óseas o pleurales que las viscerales y la magnitud, oligometástasis versus localizaciones masivas con riesgo vital inminente (129).

El tratamiento debe tener objetivos realistas, los que se deben informar a la paciente para ayudarla en la toma activa de decisiones. En cada caso se deben calibrar los posibles beneficios con los potenciales riesgos.

#### Recidiva locoregional:

Una primera forma de recidiva es la enfermedad recurrente exclusivamente loco-regional. Los sitios más frecuentes son la pared torácica y los ganglios supraclaviculares. A menudo este tipo de recidiva se acompaña de diseminación a distancia. La recomendación en estos casos, es proceder con "intento curativo", indicando la cirugía cuando sea posible; lo recomendado es la mastectomía con disección axilar, cuando el tratamiento previo ha sido cirugía conservadora y radioterapia cuando el paciente no ha recibido radioterapia previa. En algunos casos calificados se puede intentar reirradiación.

El tratamiento sistémico, hormonoterapia, quimioterapia o anti Her-2, puede tener un rol que aún no ha sido del todo dilucidado ("adyuvancia secundaria").

**Recurrencia a distancia:**

La recurrencia a distancia requiere de tratamiento sistémico. Estos tratamientos son capaces de prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida, pero no lograrán la curación. No es raro ver prolongaciones muy significativas de la supervivencia, particularmente en casos de tumores respondedores a hormonas. El enfoque terapéutico debe ser multidisciplinario. Desde hace algunos años, la actitud terapéutica ha sido estratificar cada caso, según las características clínicas y biológicas. Para la mayoría de los pacientes el objetivo de "supervivencia global", se obtiene con el uso secuencial de la terapia antitumoral, tanto como con el uso de combinaciones, siendo menos tóxico el uso de monodrogas en forma secuencial, especialmente en el caso de la quimioterapia.

En caso de enfermedad visceral agresiva o extensa o de necesidad de control rápido de síntomas, se prefiere el inicio con quimioterapia incluyendo combinaciones, aún tratándose de tumores respondedores a hormonas.

**Terapias hormonales:**

Están indicadas en tumores hormono-respondedores con independencia de la situación del receptor Her-2. La terapia endocrina está asociada con una toxicidad baja, por lo cual es un excelente método de control tumoral con una menor merma en calidad de vida. La terapia endocrina incluye los inhibidores de aromatasa (IA) no esteroideos anastrozole y letrozole o inhibidores esteroideos (exemestano), los moduladores séricos del receptor de estrógeno, sERM en su abreviatura inglesa, (tamoxifeno y toremifeno), los *down-regulators* del receptor de estrógeno (fulvestrant) y en las mujeres premenopáusicas los análogos LH-RH. En mujeres premenopáusicas la terapia inicial es con tamoxifeno, pero una vez que la enfermedad progresa, es posible combinar una "terapia ablativa" del ovario en combinación con un IA como segunda línea hormonal. La supresión ovárica también se puede realizar mediante ablación quirúrgica o actínica. Existe escasa evidencia para seleccionar la secuencia óptima de terapia endocrina. Para mujeres postmenopáusicas que no han recibido antiestrógenos o que han completado más de un año sin recibirlos, la opción puede incluir IA, un SERM o un ER down-regulator. De acuerdo algunos estudios los IA parecen presentar consistentemente resultados superiores comparados con tamoxifeno en primera línea hormonal, aunque las diferencias son modestas. Debemos considerar siempre los efectos secundarios, como la pérdida acelerada de masa ósea con los IA. Con el tamoxifeno hay riesgo trombótico y en menor medida riesgo proliferativo sobre endometrio. Existe evidencia de superioridad del fulvestrant sobre anastrozole, en primera línea, de modo que éste también se ha constituido en una alternativa. Como segunda línea hormonal podemos usar alguna otra de las familias de drogas ya mencionadas, que no se haya utilizado previamente. Sigue sin estar clara una definición de la mejor secuencia de tratamiento hormonal. Un reciente e interesante avance ha consistido en el uso concomitante del fármaco everolimus (inhibidor de mTOR) con tamoxifeno o con un IA, restableciendo la sensibilidad del tumor a la manipulación hormonal, con resultados clínicamente positivos.

**Quimioterapia:**

En el caso de indicar quimioterapia por tumores con RH negativos, por progresión tras hormonoterapia o por riesgo vital, existen varias alternativas posibles y la prescripción debe hacerse sobre una base individualizada.

El único estándar es el uso de taxanos, en caso de adyuvancia previa sólo con antraciclinas. Las terapias de combinación ofrecen una respuesta tumoral más rápida, con escasa ventaja en supervivencia y con el costo de mayor toxicidad, por lo que existe acuerdo en que el uso de monoterapia secuencial, ofrece mejores resultados en cuanto a calidad de vida y menor toxicidad, sin detrimento en la supervivencia global.

Drogas disponibles para uso en cáncer de mama metastásico:

1. Antraciclinas: doxorubicina, epidoxorubicina, doxorubicina liposomal.
2. Taxanos: paclitaxel, docetaxel, nab-Paclitaxel (Abraxano®).
3. Capecitabine, vinorelbine, ciclofosfamida, eribulin, ixabepilona, gemcitabine.

Existen distintas combinaciones, en base a estas drogas, siendo importante mencionar el uso de platino, en caso de tumores que presentan daño en los sistemas de reparación del ADN como algunos casos de cáncer de mama triple negativos.

Después del fracaso de una primera línea de quimioterapia, no hay un enfoque estándar para la decisión de las segundas o terceras líneas. La decisión de terapia más allá de la tercera línea, debe ser ajustada individualmente, basados en el performance status y en las respuestas a los esquemas previos.

**Terapias biológicas:**

En el caso de los tumores Her-2 positivos, el uso de terapia anti Her-2 trastuzumab, pertuzumab, lapatinib, sola o en combinación, debe ser planteada precozmente, salvo contraindicación para su uso (130, 131). El uso de estas drogas biológicas, junto con quimioterapia, parece ser costo efectivo, en la mayor parte de los países donde se ha estudiado.

En estudios recientes, la adición de pertuzumab a la combinación de trastuzumab y quimioterapia está asociada a una mejor tasa de respuesta y al aumento de la supervivencia libre de progresión (PFS).

Nuevos estudios muestran que la molécula conjugada TDM-1 (taxano + trastuzumab), es superior a la combinación de trastuzumab + docetaxel.

La actitud general ha sido continuar la terapia con anti Her-2 tanto como sea posible. En el caso de trastuzumab, ante la progresión tumoral se puede ir cambiando el agente quimioterápico de la combinación. No está claro cuando es recomendable el cambio de trastuzumab por lapatinib. La combinación de lapatinib con capecitabine es superior al uso de capecitabine sola, constituyendo otra alternativa.

La combinación de anti Her-2 con terapia hormonal, permite prolongar la PFS en muchos casos.

#### **Enfermedad ósea:**

El manejo de las metástasis óseas cobra importancia como tratamiento de soporte (135). Las metástasis óseas están presentes en hasta un 80% de los cánceres mamarios diseminados y son fuente de gran morbilidad. El uso de bifosfonatos disminuye la hipercalcemia, el dolor y la aparición de "eventos esqueléticos", como fracturas, necesidad de radioterapia y/o cirugía y descompresión medular. El estándar es el uso de zoledronato o pamidronato. Se requiere vigilancia de la función renal previa a cada aplicación, pues ambos pueden comprometerla. El uso de ibandronato tiene la ventaja de producir una disminución más rápida del dolor con menos riesgo de afectar la función renal. Últimamente se ha sumado el denosumab, un nuevo anticuerpo, dirigido contra el ligando de RANK, que es un mediador de la función de los osteoclastos y ha sido validado en un reciente ensayo de No-inferioridad. La terapia con denosumab y con bifosfonatos tiene el riesgo de producir osteonecrosis de mandíbula por lo cual se requiere evaluación odontológica previa. El uso de estas terapias requiere la vigilancia de los niveles de calcio, fósforo y magnesio, junto con la creatinina. También es necesario el aporte de calcio y vitamina D, salvo en presencia de hipercalcemia.

#### **Evaluación de respuesta:**

Para evaluar la respuesta a nuestros tratamientos, se sugieren plazos de 2 a 4 meses en las terapias endocrinas y cada 2 a 4 ciclos en caso de quimioterapia, sin embargo estos períodos son inciertos. La evaluación dependerá de la agresividad de la enfermedad, pudiendo prolongarse en casos de tumores más indolentes. Este seguimiento se basa en la comparación con exámenes previos, usando alguno de los sistemas acreditados internacionalmente como el RECIST, *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos).

En caso de sospecha de progresión se procederá a la reevaluación clínica y con imágenes. Los marcadores séricos (CEA, Ca 15.3), pueden ser de utilidad cuando están inicialmente elevados, especialmente en los casos de enfermedad de difícil evaluación con imágenes como compromiso óseo, pleural o peritoneal.

Finalmente no se debe olvidar que un objetivo primordial del tratamiento es la mantención de la calidad de vida, por lo que tan importante como mantener un buen control de los síntomas propios de la enfermedad, es seguir de cerca a cada paciente, para evitar la mantención de un tratamiento cuando éste ha dejado de ser útil.

#### **APOYO E INTERVENCIÓN PSICOLÓGICA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA**

El cáncer de mama es una enfermedad que por mucho que sea conocida, es desconocida para la persona que recibe el diagnóstico, porque no

la ha experimentado antes. Si bien existe gran cantidad de información disponible, cuando el cáncer de mama se presenta en la vida de una mujer, éste atemoriza y la paciente suele hacer una asociación inmediata con el sufrimiento y dolor, tanto físico como emocional y normalmente lo asocia también a la muerte (132-136).

La primera reacción frente al diagnóstico generalmente es de shock e incertidumbre. La mujer, en un plazo corto imagina y piensa en su familia, esposo, hijos, amigos y personas dependientes de ella en lo emocional y en lo práctico. Luego una vez entendido y aceptado el proceso que se debe vivir, la mujer entra en las distintas fases del duelo oncológico a raíz de la pérdida no sólo de la salud sino de una pérdida total incluida una pérdida de control. Este duelo se caracteriza por gran pena y tristeza, rabia, ira e irritabilidad, la persona está más vulnerable y sensible por lo que una depresión es frecuente en este proceso emocional que se vive a raíz del diagnóstico de cáncer, depresión que en la mayoría de los casos es totalmente reactiva al momento tan estresante y que se vive y se percibe como algo muy amenazante.

Las preguntas, preocupaciones e interrogantes que las pacientes frecuentemente formulan son: ¿Qué es el cáncer? ¿Por qué a mí? ¿Qué hice mal para que me diera cáncer? ¿Me voy a morir? ¿Qué pasa con mi familia? ¿Qué pasa con mis hijos? ¿Cómo hablo con ellos? ¿Qué pasa con mi marido? ¿Qué hago con mi trabajo? ¿Me apoyarán? ¿Podré trabajar durante el tratamiento? ¿Se me va a caer el pelo?

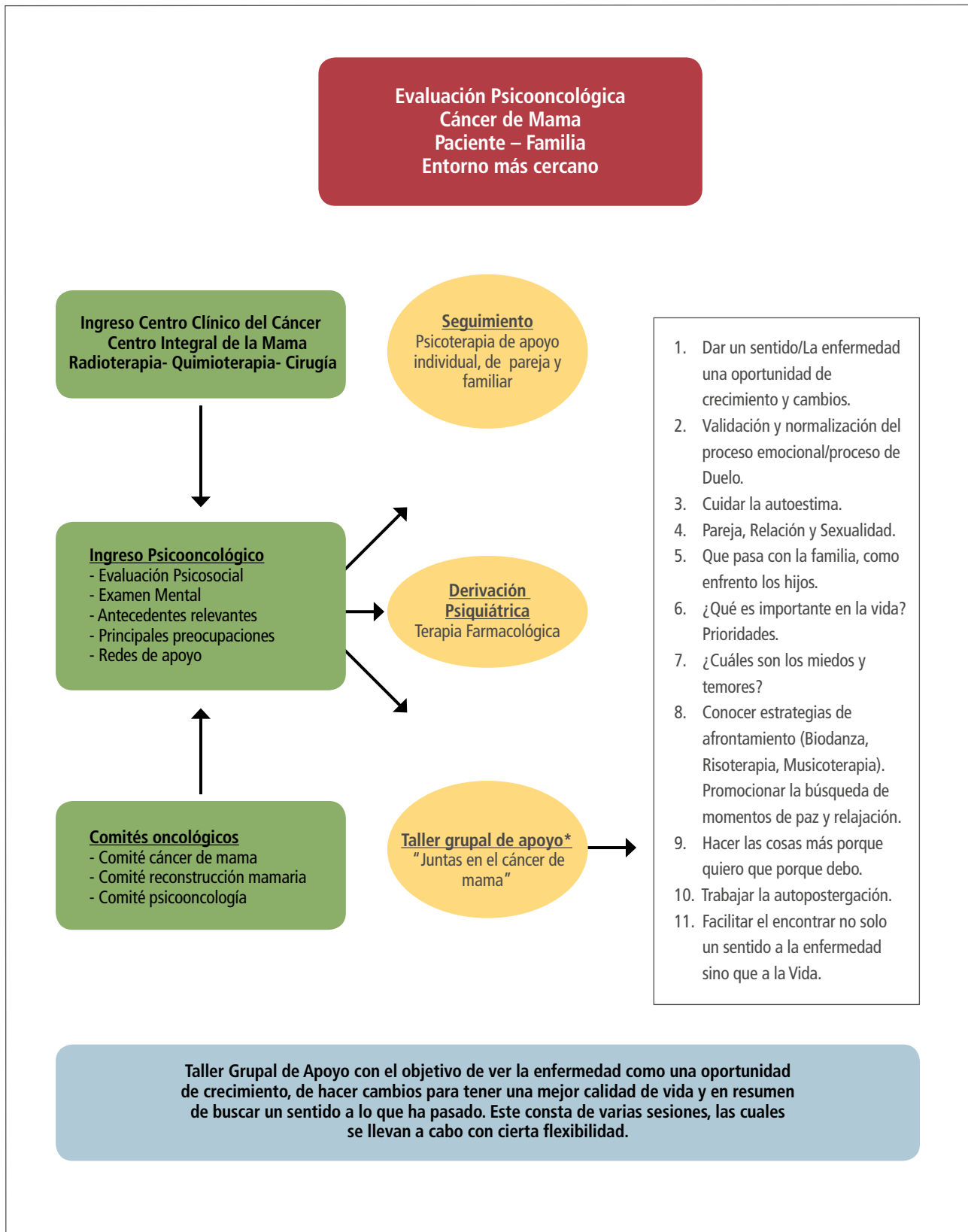
Se parte de la base que cada mujer que se diagnostica de un cáncer de mama es una mujer única en su cáncer, en su forma de enfrentar las distintas situaciones que vive en la vida, es única en su historia, en la etapa del ciclo vital en que se encuentra, y "cómo" lo vive y es única en su organización y en su estructura. No existen dos pacientes iguales y no hay un patrón que seguir. Por estas razones, no es recomendable tener un protocolo de intervención psicosocial único. Creemos que lo mejor es tener una pauta de evaluación psicosocial y con ella, elaborar una pauta de intervención caso a caso.

A continuación se presenta un esquema de derivación psicooncológica de pacientes recién diagnosticadas de un cáncer de mama y alternativas de tratamiento dependiendo de cada persona.

Finalmente es importante decir que hemos trabajado por largo tiempo con este esquema de evaluación e intervención, lo que nos ha permitido observar y percibir, que las pacientes enfrentan en mejores condiciones sus diagnósticos y tratamientos, refieren sentirse acompañadas y acogidas en un proceso oncológico difícil.

El grupo de autores ha estructurado el trabajo en forma multidisciplinaria y hemos tratamos de cumplirlo día a día, hecho que se ve reflejado en el bienestar físico y emocional que expresan nuestras pacientes.

## ALGORITMO DE DERIVACIÓN PSICOONCOLÓGICA





## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. NCCN Clinical Practice Guide in Oncology (NCCN Guidelines). "Breast Cancer Screening and Diagnosis". Version I. 2012.
2. Neira P, Arancibia P, Aguirre B et al. Sociedad Chilena de Mastología. III Jornada de Consenso en Cáncer de Mama, 1ª edición, Santiago, 2010, 39-52.
3. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991;19:403-410.
4. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AH, et al. Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:3153-3158.
5. Rakha EA, El-Sayed ME, Menon S, et al. Histological grade is an independent prognostic factor in invasive lobular carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 2008;111:121-127.
6. Perou CM, Jeffrey SS, van de Rijn M, et al. Distinctive gene expression patterns in human mammary epithelial cells and breast cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96:9212-9217.
7. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature* 2000;406:747-752.
8. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:10869-10874.
9. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:8418-8423.
10. Sorlie T. Molecular classification of breast tumors: toward improved diagnostics and treatments. *Methods Mol Biol* 2003;360:91-114.
11. Parker JS, Mullins M, Cheang MC, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol* 2009; 27:1160-1167.
12. He YD, van't Veer LJ, et al. Expression signature as a predictor of survival in breast carcinoma. *N Engl J Med* 2002; 347:1999-2009.
13. Brenton JD, Carey LA, Ahmed AA, Caldas C. Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer ready for clinical application? *J Clin Oncol* 2005; 23:7350-7360.
14. Bhargava R, Beriwal S, Dabss DJ, et al. Immunohistochemical surrogate markers of breast cancer molecular classes predicts response to neoadjuvant chemotherapy: a single institutional experience with 359 cases. *Cancer* 2010;116:1431-1439.
15. Bhargava R, Striebel J, Beriwal S, et al. Prevalence, morphologic features and proliferation indices of breast carcinoma molecular classes using immunohistochemical surrogate markers. *Int J Clin Exp Pathol* 2009; 2: 444-455.
16. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, et al. KI67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:736-750.
17. Nielsen TO, Parker JS, Leung S, et al. A comparison of PAM50 intrinsic subtyping with immunohistochemistry and clinical prognostic factors in tamoxifen-treated estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 5222-5232.
18. Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10, 159 cases from 12 studies. *PLoS Med*, 2010; 7(5): e 1000279.
19. Prat A, Cheang MC, Martin M et al. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal a breast cancer. *J Clin Oncol*, 2013; 31: 203-9.
20. Luporsi E, André F, Spyrtos F et al. Ki-67: level of evidence and methodological considerations for its role in analytical and critical review. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 132:895-915.
21. Goldhirsch A, Ingle JM, Gelber RD, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009; *Annals of Oncology* 20: 1319-1329.
22. Magliocco AM. Breast Cancer Diagnostics: Present and Future in the AP Lab. CAP TODAY Webinar Conference, January 16, 2013.
23. Rosai J. Rosai J. Surgical Pathology. Elsevier Mosby, 2011.
24. Harris JR, Lippman ME, Veronesi, Willet W. Breast Cancer (Second of Three Parts). *NEJM* 1992;327:390-398.
25. Goodwin A, Ghersi D, Parker S, Wilcken N. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast. *The Cochrane Library*, Issue 4, 2008. Oxford: Update Software.
26. Burstein H, Polyak K, Wong J, Lester S, Kaelin C. Ductal Carcinoma in Situ of the Breast. *N England J Med* 2004; 350:1430-41.
27. Morrow M, Strom E, Bassett et al. Standard for the management of ductal carcinoma in situ of the breast. *CA Cancer J Clin* 2002; 52(5) :256-76.
28. Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group. Effects of Radiotherapy and surgery in early breast cancer: an overview of the randomized trials, *N England J Med* 1995; 333
29. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1227 - 1232.
30. Fisher B, Anderson S, Remond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomised clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995; 333 1456 - 1461.
31. Morrow M, Harris R. Tratamiento local de la mama y la pared torácica. Harris J, Morrow M, Lippman M, Osborne K. Enfermedades de la Mama. 4ª edición, Philadelphia. Editorial Lippincott, Williams & Wilkins. 541-542.
32. Kearney TJ, Morrow M: Effect of re-excision on the success of breast conserving surgery. *Ann Surg Oncol* 1995; 2:303-307 .
33. Antonini N, Jones H, Horiot JC et al. Effects of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882. *Radiother Oncol* 2007; 82(3):265-271.
34. Fisher B, Dignam J, Mamounas EP et al: Sequential methotrexate and fluoracil for the treatment of node-negative breast cancer patients with estrogen-receptor-negative tumors: eight-year results from NSABP B-13 and first report of findings from NSABP B-19 comparing methotrexate and fluoracil with conventional CMF. *J Clin Oncol* 1996; 14(7): 1982- 1992.
35. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M et al. Randomized multicenter trial

of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(9): 599-609.

36. Woznick A, Franco M, Bendick P, Benítez PR. Sentinel lymph node dissection for breast cancer. *Am J Surg* 2006; 191(3): 330-333.
37. Somasundaram SK, Chicken DW, Keshtgar MR. Detection of the sentinel lymph node in breast cancer. *Br Med Bull* 2007; 84: 117- 131.
38. Sanidas E, de Bree E, Tsiptsis DD. How many cases are enough for accreditation in sentinel lymph node biopsy in breast cancer? *Am J Surg* 2003; 185: 202-210.
39. Cox CE, Salud CJ, Cantor A et al. Learning curves for breast cancer sentinel lymph node mapping based on surgical volume analysis. *J Am Coll Surg* 2001;193(6):593-600.
40. MacNeill, F. NEW START: the UK SLNB training programme- a progress report. *Ann R Coll Surg Engl* 2007; 89: 60-61 .
41. Carmon M, Olsha O, Rivkin L, Spira RM, Golomb E. Intraoperative palpation for clinically suspicious axillary sentinel lymph nodes reduces the false-negative rate of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Breast J* 2006; 12(3): 199-201.
42. Schwartz R, Amar M, Acevedo JC et al. Linfonodo centinela. Sociedad Chilena de Mastología. III Jornada Chilena de Consenso en Cáncer de Mama, 1° edición, Santiago, 2010, 121-144.
43. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer 2013.
44. Fisher B, Wickerham DL, Deutsch M, Anderson S, Redmond C, Fisher ER. Breast tumor recurrence following lumpectomy with and without breast irradiation: an overview of recent NSABP findings. *Semin Surg Oncol* 1992; 8(3):153-60.
45. Clark RM, Whelan T, Levine M et al: Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. Ontario Clinical Oncology Group. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(22):1659 - 1664.
46. Vinh-Hung V, Verschraegen C: The Breast Conserving Surgery Project Breast-Conserving Surgery With or Without Radiotherapy: Pooled-Analysis for Risks of Ipsilateral Breast Tumor Recurrence and Mortality. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:115-121.
47. Poortmans P, Bartelink H, Horiot JC et al on behalf of the EORTC Radiotherapy and Breast Cancer Groups: The influence of the boost technique on local control in breast conserving treatment in the EORTC boost versus no boost randomised trial. *Radiotherapy and Oncology* 2004; 72: 25-33.
48. Whelan T, MacKenzie R, Julian J et al. Randomized Trial of Breast Irradiation Schedules Alter Lumpectomy for Women With Lymph Node-Negative Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1143-50.
49. Osborne MP, Ormiston N, Harmer CL, McKinna JA, Baker J, Greening WP. Breast conservation in the treatment of early breast cancer. A 20-year follow-up. *Cancer* 1984; 53(2):349-55.
50. 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*. 1995; 332(14): 907-11.
51. Morris AD, Morris RD, Wilson JF et al. Breast-conserving therapy vs mastectomy in early-stage breast cancer: a meta-analysis of 10-year survival. *Cancer J Sci Am*. 1997; 3(1):6-12.
52. Epstein AH, Connolly JL, Gelman R et al. The predictors of distant relapse following conservative surgery and radiotherapy for early breast cancer are similar to those following mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17(4):755-60.
53. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. 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*. 1995; 333(22):1456-61.
54. van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS et al: Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst*. 2000; 92(14):1143-50.
55. Fisher B, Anderson S, Bryant J et al: Twenty-year Follow-up of a randomised trial comparing total mastectomy, lumpectomy and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:1233-1241.
56. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG): Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366: 2087-2106.
57. Levitt SH. The importance of locoregional control in the treatment of breast cancer and its impact on survival. *Cancer* 1994 Oct 1;74(7):1840-1846.
58. Smith BD, Gross CP, Smith G L, Galusha DH, Bekelman JE, Haffty BG. Effectiveness of radiation therapy for older women with early breast cancer: *J Natl Cancer Inst* 2006 ;98:681-690.
59. Fyles AW, McCready DR, Manchul LA et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med*. 2004; 351(10):963-970.
60. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D et al. CALGB-RT0G-ECOG .Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med*. 2004 ;351(10):971-977.
61. Hughes KS, Schnaper LA, Cirrioncione C, Berry DA, McCormick B, Muss HB et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 or older with early breast cancer 2010. ASCO MEETING ABSTRACTS Jun 14.
62. Evron E, Goldberg H, Kuzmin A et al. Breast cancer in octogenarians. *Cancer* 2006; 106(8):1664-1668.
63. National Vital Statistics Reports 2002, Vol. 51, No. 3.
64. Lim M, Bellon JR, Gelman R et al. A prospective study of conservative surgery without radiation therapy in select patients with stage I breast cancer: *Int. J. Radiat Oncol Biol. Phys.* 2006; 65(4):1149 -1154.
65. Holli K, Saaristo R, Isola J et al.: Lumpectomy with or without postoperative radiotherapy for breast cancer with favourable prognostic features: results of a randomised study. *Br J Cancer* 2001;84(2):164-169.
66. Fisher B, Bryant J, Dignam JJ et al; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. *J Clin Oncol*. 2002;20(20):4141-4149.
67. Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ et al. Locoregional radiation therapy

- patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(2):116-126.
68. Yarnold J, Ashton A, Bliss J et al. Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer: long-term results of a randomised trial. *Radiother Oncol* 2005; 75(1): 9-17. Epub 2005 Mar 16.
69. Whelan T, MacKenzie R, Julian J et al. Randomised trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(15):1143-1150.
70. Owen JR, Ashton A, Bliss JM et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2006;7(6):467-471.
71. Whelan T, Pignol JP, Julian J et al. Long-term results of a randomised trial of accelerated hypofractionated whole breast irradiation following breast conserving surgery in women with node negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106(Suppl 1):21.
72. START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2008; 9(4):331-41.
73. START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird E et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 2008; 371(9618):1098-1107.
74. Hall EJ, Giaccia AJ. Time, dose and fractionation in radiotherapy. En: *Radiobiology for the Radiologist* 6th Ed, 2006. Lippincott Williams & Wilkins Publishing 378-397.
75. Whelan T, Pignol JP, Levine et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 362:513-520.
76. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 2007; 25(22):3259-65. Epub 2007 Jun 18.
77. Bartelink H, Arriagada R. Hypofractionation in radiotherapy for breast cancer. *Lancet* 2008; 371(9618):1050-1052.
78. Orecchia R, Veronesi U: Intraoperative Electrons. *Semin Radiat Oncol* 2005;15:76-83.
81. Vaidya J S, Tobias J S, Baum M et al: Intraoperative radiotherapy for breast cancer. *Lancet Oncol* 2004; 5:165-173.
80. Beal K, Sacchini V, Zelefsky M et al. Five year update on intraoperative radiation therapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(2) Suppl: S241- S242.
81. Pawlik TM, Perry A, Strom EA et al. Potential applicability of balloon catheter-based accelerated partial breast irradiation after conservative surgery for breast carcinoma. *Cancer* 2004;100(3):490-498.
82. Shah N M, Wazer DE. The MammoSite balloon brachytherapy catheter for accelerated partial breast irradiation. *Semin Radiat Oncol* 2005;15:100-107.
83. Vicini FA, Douglas AW. Breast Brachytherapy: North American Experience *Semin Radiat Oncol* 2005;15:108-115.
84. Polgár C, Strnad V, Major T. Brachytherapy for Partial breast irradiation: The European Experience. *Semin Radiat Oncol* 2005;15:116-122.
85. Formenti S C. External-beam partial-breast irradiation *Semin Radiat Oncol* 2005;15:92-99.
86. Evans SB, Kaufman SA, Price LL, Cardarelli G, Dipetrillo TA, Wazer DE. Persistent seroma after intraoperative placement of Mammosite for accelerated partial breast irradiation: Incidence, pathologic anatomy, and contributing factors *Int. J. Radiat Oncol Biol. Phys.* 2006; 65(2) 333-339.
87. Bentzen S, Yarnold J. Reports of unexpected late side effects of accelerated partial breast irradiation — radiobiological considerations *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77 (4):969-973.
88. Jagsi R, Ben-David M, Moran J et al. Unacceptable cosmesis in a protocol investigating intensity- modulated radiotherapy with active breathing control for accelerated partial-breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76(1)71-78.
89. Hepel J, Tokita M, Macausland S et al. Toxicity of three-dimensional conformal radiotherapy for accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75(5):1290-1296.
90. Whelan TJ, Olivetto I, Parpia S et al. and the RAPID Trial Investigators: Interim Toxicity Results From RAPID: A randomised trial of accelerated partial breast irradiation (APBI) using 3D conformal external beam radiation therapy (3D-CRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85(1): 21-22.
91. Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376: 91-102.
92. Recht A, Edge S, Solin L, et al: Postmastectomy radiotherapy guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19:1539-1569.
93. Kyndi M, Overgaard M, Hanne M et al. High local recurrence risk is not associated with large survival reduction after postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: A subgroup analysis of DBCG 82 b&c. *Radiother Oncol* 2009;90:74-79.
94. Wallgren A, Bonetti M, Gelber RD et al: Risk factors for locoregional recurrence among breast cancer patients: Results from international breast cancer Study Group Trials I through VII. *J Clin Oncol* 2003;21:1205-1213.
95. Rowell N. Radiotherapy to the chest wall following mastectomy for node-negative breast cancer: A systematic review. *Radiother Oncol* 2009; 91(1):23-32.
96. Mamounas EP, Tang G, Fisher B et al. Association between the 21-Gene recurrence score assay and risk of locoregional recurrence in node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer: Results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *J Clin Oncol* 2010; 28:1677-1683.
97. Trovo M, Durofil E, Polesel J et al. Locoregional failure in early-stage breast cancer patients treated with radical mastectomy and adjuvant systemic therapy: Which patients benefit from postmastectomy irradiation?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(2):e153-157.
98. Williams KJ, Carlson GW, Bostwick J, Bried JT, MacKay G. The effects of radiation treatment after TRAM flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1997;100(5):1153-1160.
99. Motwani SB, Strom ES, Schechter NR et al. The impact of immediate breast reconstruction on the technical delivery of postmastectomy radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66(1):76-82.
100. Kronowitz S. Immediate Versus Delayed Reconstruction. *Clin Plastic*

Surg. 2007;34:39-50.

- 101.** Spear S, Pelletiere CV. Immediate breast reconstruction in two stages using textured, integrated valve tissue expanders and breast implants. *Plast Reconstr Surg.* 2004;113:2098-2103.
- 102.** Iglesias R, Cabello R, Fontbona M, Baeza R, Dagnino B. Cirugía Oncoplástica de la mama: Cómo mejorar la resecabilidad en cirugía conservadora asegurando la estética. *Rev. Chilena de Cirugía.* 2009; 61:433-437.
- 103.** Petit J, Rietjens M, Botten E, Rotmens N, Bertolini F, Curigliano G, et al. Evaluation of fat grafting safety in patients with intra epithelial neoplasia: a matched-cohort study. *Ann Oncol* 2013;00:1-6.
- 104.** Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy in early breast cancer on recurrence and 15- year survival: an overview of randomised trials. *Lancet* 2005; 365:1687-1717.
- 105.** Albain KS, Barlow WE, Ravdin PM et al: Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine responsive, node positive, breast cancer. *Lancet* 2009; 379: 2055-2063.
- 106.** Gnant M, Mliveritsch B, Schippinger W et al: Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Eng J Med* 2009; 360:679-691.
- 107.** Davies C, Pan H, Godwin J et al: Longer against shorter (ATLAS) Collaborative Group. Long term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of estrogen receptor positive breast cancer. ATLAS a randomized trial. *Lancet* Dec 5, 2012.(early) release on line.
- 108.** Dowset S, Brufsky A, Davidson N et al: Meta-analysis of Breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol* 2010; 28:509- 511.
- 109.** Rommond E, Suman V, Jeong JH, trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for HER-2 positive Breast cancer. Final planned joint analysis of overall survival (=S) from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *Cancer Res* 2012; 72:55-5.
- 110.** Slamon DJ. Personal communication. Simposio Internacional de Cáncer de Mama de Santiago.
- 111.** Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD et al Preoperative Chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008; 26:778-785.
- 112.** Bear HD, Anderson S, Smith RE et al: Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2006; 24:2019-2027.
- 113.** Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al: Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2483-2493.
- 114.** Berg WA, Gutierrez L, NessAiver et al Diagnostic Accuracy of Mammography, Clinical Examination, US, and MR Imaging in Preoperative Assessment of Breast Cancer. *Radiology* 2004; 233:830-849.
- 115.** Morrow M, Waters J and Morris E.MRI for breast cancer screening, diagnosis, and treatment. *Lancet* 2011; 378: 1804-1811.
- 116.** Toi M, Benson JR, Winer EP et al. Preoperative systemic therapy in locoregional management of early breast cancer: highlights from the Kyoto Breast Cancer Consensus Conference. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 136(3); 919-926.
- 117.** Sheri A and Dowsett M Developments in Ki67 and other biomarkers for treatment decision making in breast cancer. *Ann Oncol* 2012; 23 Suppl 10: x219-227.
- 118.** Kaufmann M, von Minckwitz G, Mamounas EP et al. Recommendations from an International Consensus Conference on the Current Status and Future of Neoadjuvant Systemic Therapy in Primary Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:1508- 1516.
- 119.** Marchiò C and Sapino A. The Pathologic Complete Response Open Question in Primary Therapy. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2011;43:86-90.
- 120.** Esserman LJ, Berry DA, DeMichele A et al. Pathologic complete response predicts recurrence-free survival more effectively by cancer subset: results from the I-SPY 1 TRIAL—CALGB 150007/150012, ACRIN 6657. *J Clin Oncol* 2012;30: 3242-3249.
- 121.** Colleoni M and Montagna E. Neoadjuvant therapy for ER-positive breast cancers. *Ann Oncol* 2012; 23 Suppl10: x243-248.
- 122.** Untch M, Loibl S, Bischoff J, et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 135-144.
- 123.** Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2012; 379: 633-640.
- 124.** Houssami N, Macaskill P, von Minckwitz G, Marinovich ML, Mamounas E. Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer* 2012; 48: 3342-3354.
- 125.** Le Scodan R, Bruant S, Selz J et al. Role of locoregional radiation therapy in breast cancer patients with negative lymph nodes after preoperative chemotherapy and mastectomy. The Institut Curie- Hôpital René-Huguenin experience. *Cancer Radiother* 2011;15 : 675- 682.
- 126.** Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 Suppl 7, pp. vii11-19.
- 127.** Pusztai L, Viale G, Kelly CM, Hudis C. Estrogen and HER-2 receptor discordance between primary breast cancer and metastasis. *Oncologist* 2010; 15(11): 1164-1168.
- 128.** Colozza M, de Azambuja E, Personeni E, Lebrun F, Piccart MJ and F. Cardoso. Achievements in systemic therapies in the pregenomic era in metastatic breast cancer. *The oncologist* 2007; 12: 253-270.
- 129.** Baselga J, Cortés J, Kim SB et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366 (2): 109-119.
- 130.** Verma S, Miles D, Gianni L et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 367 (19): 1783-1791.
- 131.** Diel IJ. Bone Metastasis in Breast Cancer. *Breast care (Basel)*2012; 7(2)90-91.
- 132.** Holland J. History of Psycho-Oncology: Overcoming attitudinal and Conceptual Barriers. *Psychosomatic Medicine* 2002; 64:206-221.
- 133.** Burgess C, Cornelius V, Love S, Graham J, Richards M, Ramirez A.

Depression and anxiety in women with early breast cancer: five year observational cohort study. BMJ 2005; 330 (7493) : 702. Epub .

**134.** Andersen B. A behavioral model for psychological interventions. Baum A, Andersen BL. Psychosocial interventions for cancer, Washington DC, Editorial American Psychological Association, 2001: 119-130

**135.** Holland J, Lewis S. Enfrentarse al problema. La familia y el cáncer. Holland J, Lewis S. La cara humana del cáncer. Barcelona, 2003, 109 -138 y 361-382.

**136.** Gil F, Novellas A. Modelo de atención psico-social en oncología: standards Psicooncología 1 2003;1:179-184.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, con relación a este artículo.

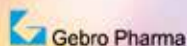


# Laboratorios Kampar S.A.

*Sponsor de la Vida*



**HELSINN**



**medac**



## Medicina de Alta Complejidad.

- Certificación, plantas GMP
- Estandarización, EMEA - FDA
- Materias primas certificadas en origen.
- Óptimo Portafolio Oncológico.
- Representación europeas y americanas.
- Fármaco-bioequivalencia.

Lineas:

Oncológica

Reumatología

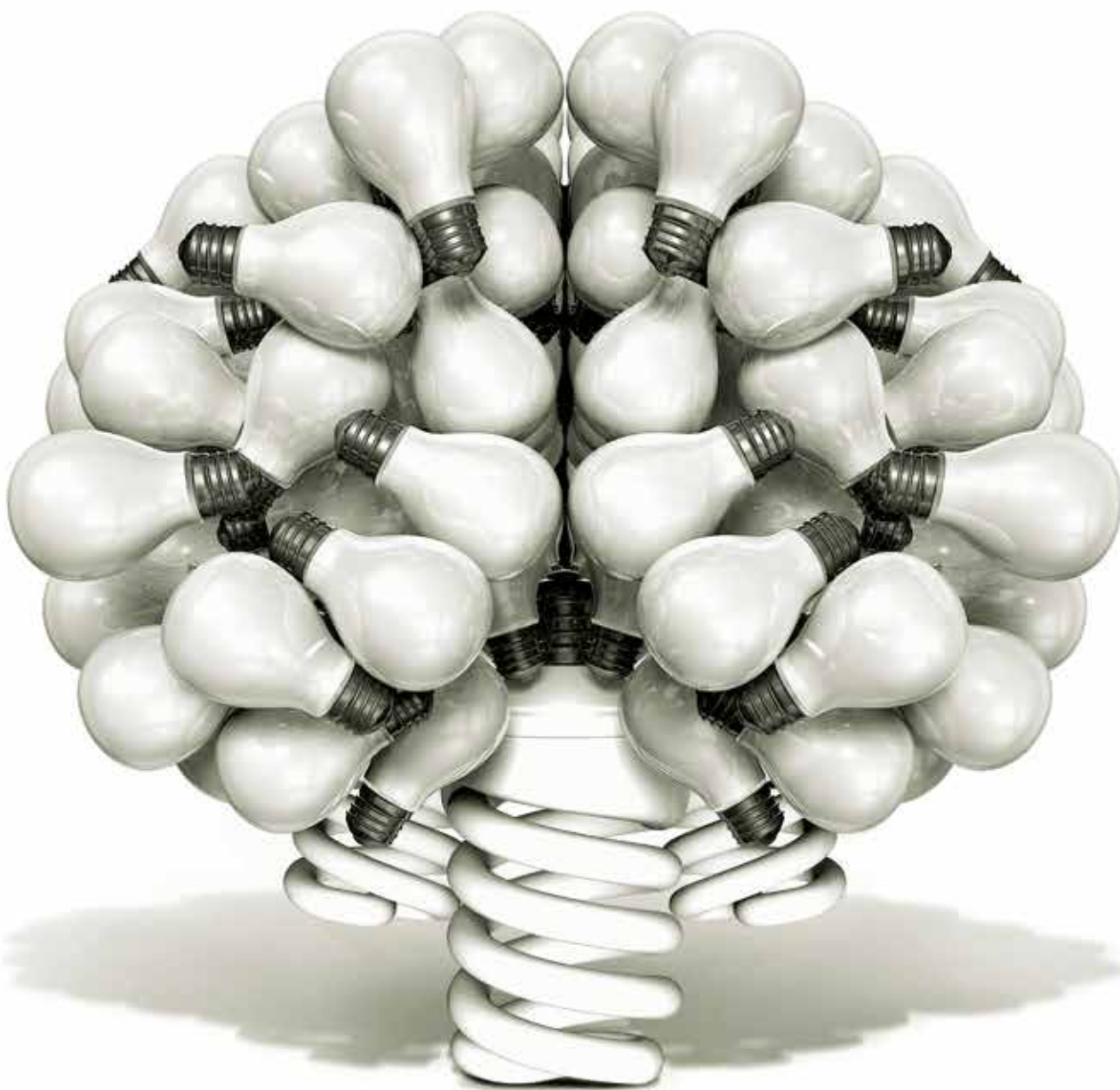
Cuidados paliativos y Alivio del dolor



*Sponsor de la Vida*

Laboratorios Kampar S.A.  
Andrés de Fuenzalida 22, Of. 1103  
Providencia, Santiago.  
Fono (56-2) 361 92 39  
Fax (56-2) 335 96 99  
laboratorio.kampar@kampar.cl  
www.kampar.cl

LET' S THINK



SI CADA UNO DE NOSOTROS ES CAPAZ DE PENSAR NUEVAS  
FORMAS DE ENFRENTARNOS AL CÁNCER,  
¿QUÉ NO SEREMOS CAPACES DE HACER TODOS JUNTOS?

**ESTE ES EL ESPÍRITU DE BOEHRINGER INGELHEIM ONCOLOGY.**

[www.inoncology.com](http://www.inoncology.com)

**LET' S WORK**  
ONCOLOGY FROM BOEHRINGER INGELHEIM



# ESTADO ACTUAL DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER PULMONAR

## CURRENT TREATMENT IN LUNG CANCER

DR. JOSÉ MIGUEL CLAVERO R. (1)

1. Unidad de Cirugía de Tórax. Departamento de Cirugía. Clínica Las Condes.

Email: drclavero@gmail.com

### RESUMEN

*El cáncer pulmonar es actualmente la primera causa de muerte por cáncer en el mundo. Su incidencia en Chile también ha aumentado en forma progresiva, lo que sumado a la alta tasa de tabaquismo en nuestro país hacen prever que se convertirá en un grave problema de salud pública en los próximos años.*

*El principal factor de riesgo es el cigarrillo, por lo que deben realizarse los máximos esfuerzos para desincentivar su consumo, la exposición a arsénico parece ser un importante factor en el Norte del país. Se han descrito múltiples alteraciones genéticas que interactuarían con los carcinógenos del cigarrillo y cierta predisposición familiar para el desarrollo de cáncer pulmonar.*

*Este cáncer tiene una alta letalidad con una supervivencia global de 16% a cinco años. Los síntomas son inespecíficos, por lo que el diagnóstico es generalmente tardío. El cáncer pulmonar se divide en Cáncer Pulmonar de Células Pequeñas (CPCP) que representa el 10-15% y el Cáncer Pulmonar de Células no Pequeñas (CPNCP) que representa el 85-90%. El CPCP es agresivo, con metástasis precoces, siendo el tratamiento de elección Quimioterapia. El CPNCP consta de varios tipos histológicos, siendo el más frecuente el Adenocarcinoma, en este sub-tipo se han descrito mutaciones con factor pronóstico (EGFR, KRAS, ALK), lo que ha motivado la revisión de su clasificación y estudio histopatológico incorporando en forma estándar el estudio molecular.*

*Se han producido avances en el diagnóstico y etapificación con la incorporación del EBUS, EUS y PET/CT y adopción de la 7ª Clasificación TNM de la IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer), más exacta y con mejor correlación con el pronóstico por etapas. Se ha mostrado recientemente que el diagnóstico precoz mediante TAC de tórax de baja dosis logra una reducción en la mortalidad por cáncer pulmonar.*

*Dentro del tratamiento, los avances en cirugía mínimamente invasiva permiten realizar actualmente lobectomías por videotoracoscopia con resultados oncológicos absolutamente equivalentes a la cirugía abierta, pero con menores complicaciones, hospitalizaciones más cortas y reincorporación laboral precoz. Se está evaluando además el uso de resecciones sub-lobares en etapas iniciales.*

*En radioterapia la incorporación de la intensidad modulada ha permitido lograr mejores resultados en supervivencia y control local. Se están estudiando con promisorios resultados nuevas técnicas como la planificación con PET/CT y el uso de radioterapia estereotáctica del cuerpo (SBRT).*

*En quimioterapia se han incorporado nuevas drogas con mayor efectividad y menor perfil de toxicidad. Sin embargo el explosivo desarrollo de la biología molecular que ha permitido el desarrollo de la terapia personalizada representa el mayor avance en oncología médica de los últimos años. La identificación de mutaciones con factor pronóstico como EGFR y ALK, y el desarrollo de moléculas que actúan en forma específica sobre los productos de los genes mutados, con excelente respuesta y escasa toxicidad, han revolucionado nuestra visión de la quimioterapia. La terapia personalizada de acuerdo a las mutaciones del tumor de cada paciente representa uno de los mayores avances en el tratamiento del cáncer pulmonar y sin duda será un campo de gran desarrollo en los próximos años.*

*Pese a la letalidad de esta neoplasia y el aumento de su incidencia a nivel mundial, los avances que se describen en el presente artículo permiten vislumbrar un mejor futuro para los pacientes con cáncer pulmonar.*

*Palabras clave: Cáncer pulmonar, etapificación, clasificación TNM, tamizaje, cirugía, videotoracoscopia, radioterapia, quimioterapia, terapia blanco, terapia molecular.*

## SUMMARY

*Lung cancer is the leading cause of cancer death worldwide, and its incidence has increased steadily in Chile. Smoking is the main risk factor for lung cancer, while arsenic exposure appears to be important in the North of Chile. Multiple genetic alterations that interact with cigarette carcinogens have been described as well as a family predisposition for the development of lung cancer. Our country has the highest rate of cigarette smoking in Latin-America. Therefore it is expected that lung cancer will become a serious public health problem in upcoming years.*

*Lung Cancer has poor outcomes, with an overall five-year survival of only 16%. Symptoms are non-specific and occur late in the course of disease, therefore a diagnosis is usually made in advanced stages. Lung cancer is divided into Small Cell Lung Cancer (SCLC), representing the 10-15% of cases, and Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) accounting for 85-90%. SCLC is aggressive, with early metastasis, and its treatment of choice is Chemotherapy. NSCLC includes several histologic subtypes, the most frequent being Adenocarcinoma. Activating mutations like EGFR and ALK has been recently described in Lung cancer, most commonly in Adenocarcinomas, leading to the revision of its classification incorporating molecular study as standard of care.*

*There have been advances in diagnosis and staging of Lung Cancer mainly due to the addition of EBUS and PET / CT and adoption of the 7th TNM classification, which is more accurate and has better correlation with the prognosis by stages. Screening with Chest CT has recently proven to reduce lung cancer mortality and could be included in clinical practice.*

*Great advances have taken place in treatment of Lung cancer. The development of minimally invasive surgery results in equivalent oncologic outcomes with VATS lobectomy, but with fewer complications, shorter hospital stay and earlier return to work. The use of sub-lobar resection in early stages is under study, allowing the sparing of lung tissue for further treatments.*

*In Radiotherapy the introduction of Intensity modulated Radiotherapy (IMRT) has obtained better results in survival and local control. Other techniques under study with promising results are PET / CT planning radiotherapy and stereotactic body radiotherapy (SBRT).*

*New chemotherapeutic agents with higher effectiveness and lower toxicity were introduced in the last years, but the explosive development of molecular biology, which allowed the development of Personalized Therapy, has been the greatest*

*achievement in chemotherapy in the last decade. The discovery of activating mutations in different genes, such as EGFR and ALK, and new drugs which target those mutations with excellent response and low toxicity have renewed our view of chemotherapy. Personalized therapy is the greatest achievement in the treatment of advanced lung cancer, and represents an exciting and promising investigation field for the upcoming years.*

*Despite the raising incidence and lethality of this tumor, the advances in different fields described in this article allow us to foresee a better future for lung cancer patients.*

*Key words: Lung cancer, staging, TNM classification, lung cancer screening, lung cancer surgery, thoracoscopy, video-assisted thoracoscopic surgery, radiotherapy, chemotherapy, Molecular targeted therapy.*

## INTRODUCCIÓN

El número de cánceres ha ido aumentando progresivamente en el mundo. Se estima que la probabilidad de desarrollar un cáncer es actualmente de 1 cada 2 hombres y 1 cada 3 mujeres.

El cáncer pulmonar es la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial, tanto en hombres como mujeres, causando más de 1.3 millones de muertes al año (1). En Estados Unidos se estima que en 2013 habrá 228190 nuevos casos de cáncer pulmonar, correspondiendo al 14% de todos los nuevos cánceres diagnosticados en ese país (Figura 1). La posibilidad de desarrollar un cáncer pulmonar en el transcurso de la vida se estima en 1 cada 13 hombres y 1 cada 16 mujeres (1). En ese país el cáncer pulmonar representa además la primera causa de muerte por cáncer tanto en hombres como mujeres, estimándose para 2013, 159.480 muertes por esta causa, lo que representa el 27% de todas las muertes por cáncer. Esto significa que se producen anualmente más muertes por cáncer pulmonar que las producidas por los cánceres de mama, próstata, colon y recto reunidas (1).

El dramático aumento en la incidencia de cáncer pulmonar de los últimos 100 años, se correlaciona estrechamente con el aumento del consumo y comercialización de tabaco y a la producción masiva de cigarrillos en el mismo período (2). Esta relación es evidente hoy en día, pero recién en 1939 se publicó el primer artículo en que asoció el tabaco con el cáncer pulmonar (3) y sólo en 1964 en el informe del *Surgeon General of the Public Health Service*, se estableció claramente que el consumo de cigarrillos era la principal causa de desarrollo de cáncer pulmonar (4). Además del mayor consumo de cigarrillos, se ha producido un importante aumento de la expectativa de vida en el último siglo. Los individuos viven más y se ven expuestos por mayor tiempo a carcinógenos como el humo de cigarrillo, lo que también explica el aumento del número de casos de cáncer pulmonar observado en las últimas décadas.

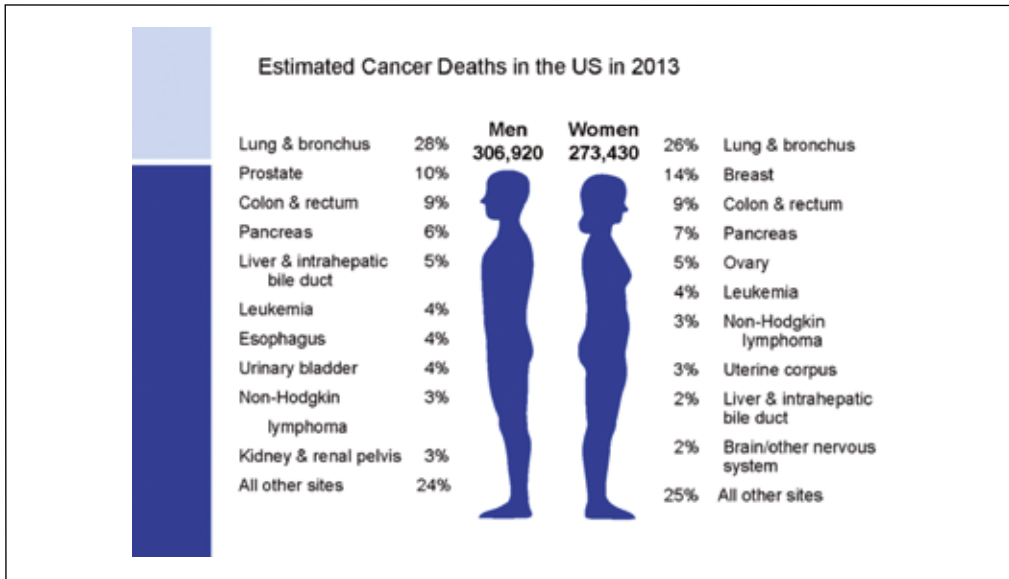
Las muertes por cáncer pulmonar han aumentado en forma progresiva



en la mayoría de los países del mundo. Sólo en muy pocos países desarrollados, como por ejemplo Estados Unidos, se alcanzó un *plateau* en la década de los 90 y posteriormente comenzaron lentamente a disminuir a razón de 1 a 3% al año (1). Esa reducción sólo se logró con la adopción de severas políticas anti-tabaco, que lograron los cambios socio-

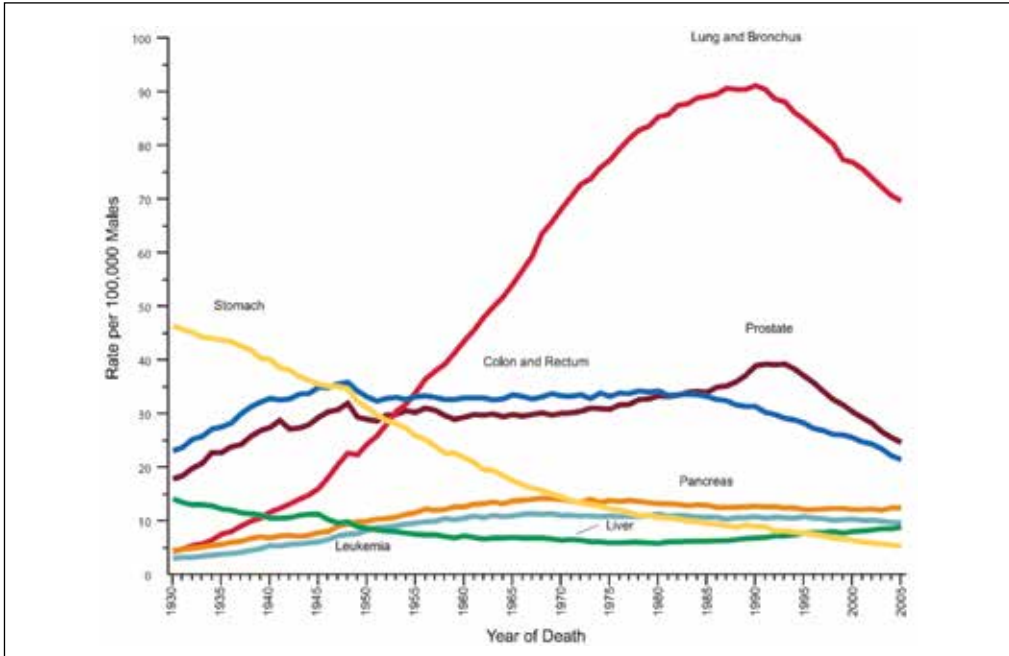
culturales necesarios para disminuir el consumo de cigarrillo (Figura 2). En Chile la esperanza de vida también ha aumentado de manera constante en las últimas décadas, siendo en promedio en 2012 de 79,1 años. Los cánceres también han aumentado progresivamente, representando actualmente la segunda causa de muerte después de las muertes de

**FIGURA 1. CAUSAS DE MUERTE POR CÁNCER (EE.UU. 2013)**



Cancer Statistics 2012, American Cancer Society

**FIGURA 2. TASA DE MORTALIDAD POR CÁNCER EN HOMBRES (EE.UU. 1930-2006)**



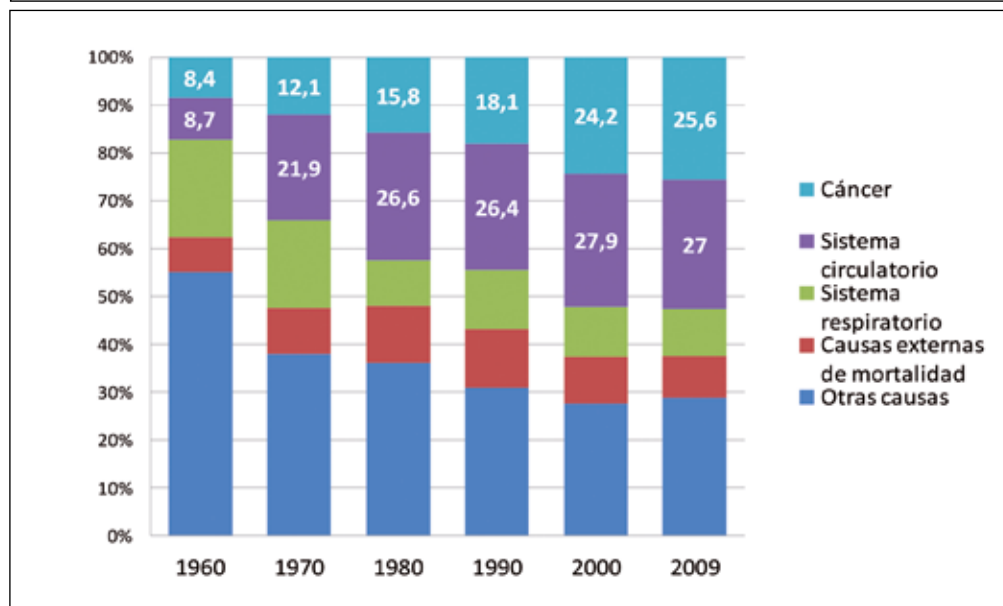
Cancer Statistics 2009. CA Cancer J Clin 2009;59:225-249.

origen cardiovascular (Figura 3). Y en las regiones de Arica y Parinacota, Iquique, Antofagasta y Aisén el cáncer es la primera causa de muerte (5). Este aumento en la tasa de muerte por cáncer se debe en parte al envejecimiento de la población, pero también a un extraordinario aumento de los factores de riesgo de cáncer. En Chile aproximadamente el 30% de la población es obesa, 70% es sedentaria y 80% tiene una dieta inadecuada (6). El 40.6% de la población general fuma, 47.8% de los jóvenes al terminar el colegio también fuma y un 25.7% de los escolares en 8° Básico también lo hace en forma regular, lo que representa el mayor consumo de cigarrillos de América Latina (6, 7).

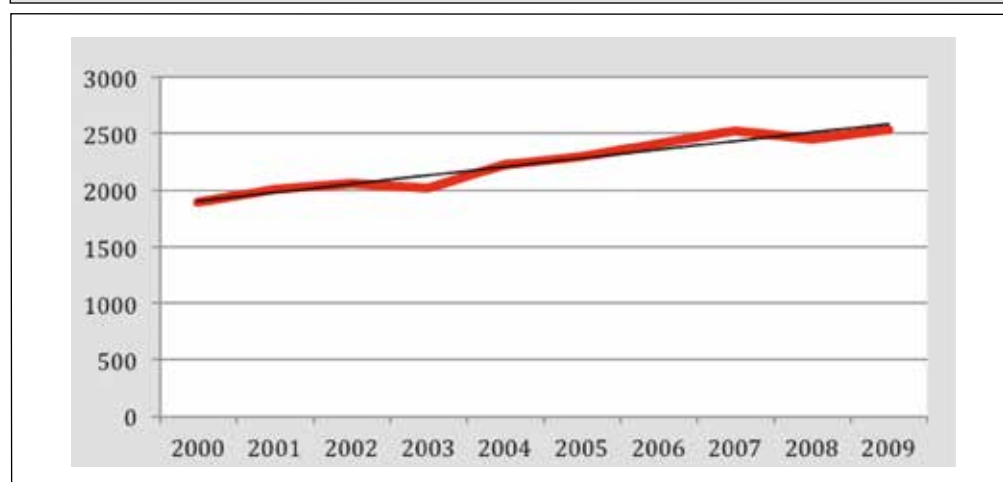
Esta altísima tasa de tabaquismo asociada a la mayor expectativa de vida son probablemente los principales responsables del notable incremento de los casos de cáncer pulmonar observado en los últimos años en nuestro país.

El cáncer pulmonar es el segundo cáncer más frecuente en Chile, luego del cáncer gástrico, su incidencia ha aumentado constantemente en las últimas décadas correspondiendo actualmente a la segunda neoplasia maligna más frecuente en varones y la tercera en mujeres (Figura 4).

**FIGURA 3. DEFUNCIONES SEGÚN GRUPO DE CASUSAS EN CHILE 1960-2009 (MINSAL 2012)**



**FIGURA 4. MUERTES POR CÁNCER PULMONAR EN CHILE**



La tasa de mortalidad por cáncer de pulmón en 2009 fue de 15,0 / 100.000 habitantes en hombres y 11,1 en las mujeres. Existiendo importantes diferencias entre las regiones del país. Antofagasta tiene la tasa más alta (62,5 / 100.000 habitantes en hombres y 21,6 en mujeres), probablemente debido a la contaminación del agua y suelo especialmente con arsénico (5).

El aumento progresivo de la tasa de mortalidad por cáncer pulmonar y la letalidad de este cáncer significará que en los próximos años sea uno de los cánceres de mayor relevancia del punto de vista de salud pública en Chile. Se estima que en 2013 habrá más de 3000 nuevos casos y 2550 muertes por cáncer pulmonar en Chile. Lo que significará enormes costos en salud y años de vida potencialmente perdidos por esta patología.

**FACTORES DE RIESGO DE CÁNCER PULMONAR**

El 85% de los cánceres pulmonares se observa en fumadores, siendo el consumo de cigarrillos el principal factor de riesgo del cáncer pulmonar. El riesgo aumenta con la cantidad y duración del tabaquismo, y tiene una latencia de 15 a 20 años en relación al consumo de cigarrillos (Figura 5). Todos los tipos de consumo de tabaco además del cigarrillo son factores de riesgo, incluyendo puros, pipa, pipas de agua, entre otros (8, 9).

En Europa y Norteamérica la exposición a radón, gas liberado del suelo y materiales de construcción, representaría la segunda causa más importante de desarrollo de cáncer pulmonar (10). Otros factores de riesgo son la exposición a humo de cigarrillo (fumador pasivo), asbestos

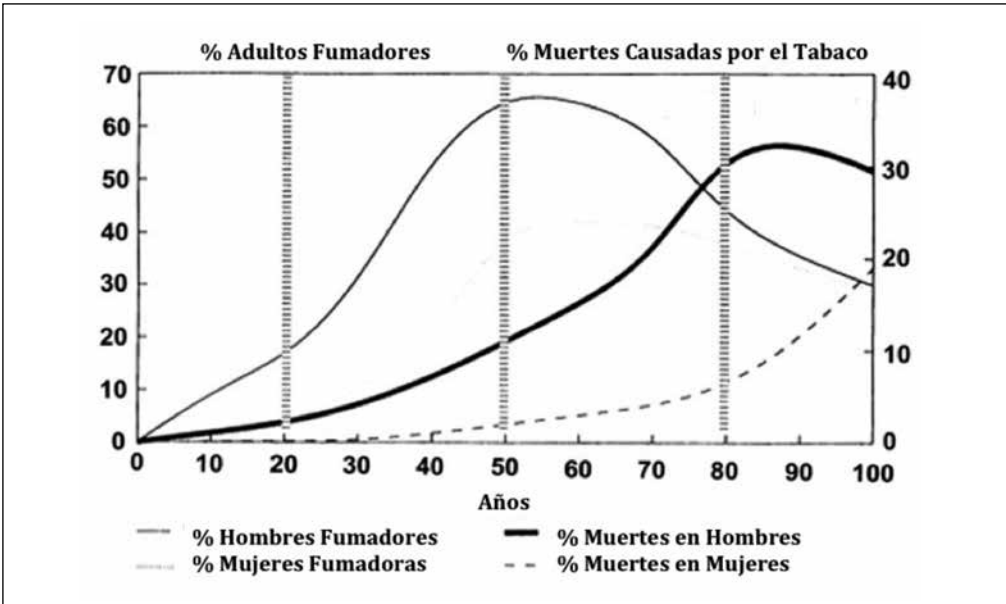
(especialmente en fumadores), algunos metales como arsénico, cromo y cadmio, algunos productos orgánicos, radiación, contaminación ambiental, humo proveniente de la combustión de diesel, y pinturas (2, 11). Algunas exposiciones ocupacionales también han mostrado aumentar la incidencia de cáncer pulmonar, como: fabricación de caucho, pavimentos, techumbres y limpieza de chimeneas (11) (Tabla 1).

**TABLA 1. CARCINÓGENOS PULMONARES**

Humo de cigarrillo	Gas Mostaza
Radón	Insecticidas
Arsénico	Humo de escapes diesel
Asbestos	Hollín
Berilio	Alquitrán
Cadmio	Hidrocarburos policíclicos
Plomo	aromáticos
Níquel	Cloro metil éter
Cromo	Fibras cerámicas
Polvo de óxido de hierro	Aceites Minerales
Radiación Gamma	Vinyl chloride
Radiaciones ionizantes (Rayos X)	Aserrín

*Adaptado de. International Agency for Research on Cancer. Carcinogen identification and evaluation. <http://www.iarc.fr/> (Nov 21, 2001).*

**FIGURA 5. RELACIÓN TEMPORAL ENTRE TABAQUISMO Y MUERTES RELACIONADAS AL TABACO**



*Adaptado de Lopez AD, Collishaw NE, Piha T. A descriptive model of the cigarette epidemic in developed countries. Tobacco Control 1994;3:242-7.*

Entre las enfermedades con mayor riesgo de desarrollar cáncer pulmonar están los cánceres de cabeza y cuello, también relacionados con el consumo de tabaco en que el riesgo de desarrollar un cáncer pulmonar es aproximadamente 4 veces mayor que la población general (12). Varias enfermedades pulmonares confieren un mayor riesgo de desarrollar cáncer pulmonar. Especialmente relevante es el EPOC, que tiene un reconocido riesgo de desarrollar cáncer pulmonar, otras enfermedades pulmonares son los pacientes con secuelas de Tuberculosis y los pacientes con Silicosis (10 y 11).

### ALTERACIONES GENÉTICAS Y CÁNCER PULMONAR

A pesar del efecto carcinogénico del tabaco, muchos fumadores no desarrollan cáncer pulmonar y un porcentaje de personas que nunca ha fumado, sí lo hacen.

Esto traduce la existencia de complejas interacciones entre carcinógenos ambientales y factores genéticos, las que se han ido esclareciendo lentamente, evidenciado un efecto sinérgico y no simplemente aditivo, en el desarrollo del cáncer pulmonar.

Algunos de los factores genéticos involucrados en el desarrollo del cáncer pulmonar se relacionan con la capacidad de eliminar o detoxificar en forma eficiente los diferentes carcinógenos y de la capacidad de reparar el ADN. Polimorfismos en las enzimas de Fase I (activantes) y en las de Fase II (detoxificantes) pueden aumentar o disminuir la capacidad carcinogénica de los derivados del tabaco (13, 14). De manera similar, polimorfismos de genes que participan en el control del ciclo celular como CCND1, TP53, P21 y P73, aumentan el riesgo de desarrollar cáncer pulmonar en fumadores. Sin embargo, existe gran variabilidad en el riesgo relativo de estas alteraciones genéticas dependiendo de la carga tabáquica, factores raciales y étnicos (13). Las alteraciones genéticas más estudiadas en los últimos años son las mutaciones en p53, KRAS y EGFR, así como la traslocación EML4-ALK y alteraciones en ROS1 (15, 16). Estas alteraciones genéticas tienen un importante valor como predictores de la respuesta de la terapia personalizada del cáncer pulmonar y serán discutidas con mayor detalle más adelante.

Se ha establecido claramente además, que existe una mayor incidencia de cáncer pulmonar en grupos familiares (*clustering*). Estudios poblacionales realizados en Estados Unidos, Suecia e Islandia, así como un metanálisis han mostrado mayor riesgo de cáncer pulmonar cuando un familiar ha tenido esta neoplasia, especialmente entre los fumadores. El riesgo era mayor mientras más miembros de una familia habían tenido cáncer pulmonar (17).

Todas las alteraciones moleculares y genéticas descritas, sus interacciones y especialmente su relación con el consumo de cigarrillo son extremadamente complejas.

El mayor conocimiento de ellas permitirá identificar individuos con mayor riesgo de desarrollar cáncer pulmonar, previniendo su exposición a carcinógenos y realizando programas de tamizaje específicos. Sin embargo

hasta el momento el consumo de cigarrillo continúa siendo el principal factor de riesgo prevenible.

### CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER PULMONAR

El cáncer pulmonar se divide en **células pequeñas (CPCP)** que representa entre el 10 y el 15% del total y el **cáncer pulmonar de células no pequeñas (CPCNP)** que representa el 85 a 90% restante (18).

**1. El CPCP, o cáncer pulmonar de células de avena**, se relaciona también al consumo de cigarrillo. Se presenta generalmente en etapas avanzadas; aproximadamente dos tercios de los pacientes con CPCP tienen metástasis a distancia y el otro tercio compromiso nodal extenso en el hilio pulmonar, mediastino o supraclavicular, lo que determina su mal pronóstico general (19). Dependiendo de su extensión se clasifica generalmente como Enfermedad Extendida o Localizada (20). Aunque la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer Pulmonar (IASLC) recomienda utilizar la clasificación TNM (19).

Este comportamiento agresivo del CPCP con metástasis tempranas determina su escasa sobrevida a largo plazo, que en promedio es de 10% a cinco años (21). Sólo ocasionalmente, en tumores pequeños sin compromiso nodal ni metastásico puede considerarse la Cirugía. En estos pacientes con enfermedad localizada la sobrevida puede alcanzar 14% a cinco años (22, 23). El tratamiento estándar del CPCP es quimioterapia más radioterapia torácica en las zonas comprometidas (24, 25). El esquema de quimioterapia más utilizado es Etopósido – Cisplatino. Con este esquema se obtienen respuestas en el 50-80% de los pacientes. Sin embargo la recurrencia es frecuente y la sobrevida prolongada escasa (21, 28, 29). Dado el compromiso frecuente y precoz del SNC se recomienda la Radiación craneana profiláctica, la que disminuye la recurrencia en el SNC y aumenta la sobrevida en pacientes que han tenido una buena respuesta a la quimioterapia (30, 31).

**2. El Cáncer Pulmonar No Células Pequeñas** es el tipo más frecuente de cáncer pulmonar. Es también un tumor agresivo con una sobrevida global de aproximadamente 16% a 5 años. La sobrevida depende de la etapa al diagnóstico, siendo en general entre 60 y 80% a cinco años en etapa I, 55-60% en etapa II, 20 a 40% en etapas III y 0 a 5% en etapa IV (32). Lamentablemente cerca del 50% de los pacientes presenta metástasis al momento del diagnóstico, 20-30% tiene una enfermedad localmente avanzada y solo un 25% se presenta en etapas iniciales (32). Los principales tipos histológicos son el Adenocarcinoma (40%), el carcinoma escamoso (25%) y el de células grandes (10%), los que presentan cierta variabilidad en su comportamiento y pronóstico (18). La clasificación completa del cáncer pulmonar se presenta en la Tabla 2.

En los últimos años se ha observado un aumento progresivo en la frecuencia de Adenocarcinomas. En este sub grupo histológico se han producido los avances más importantes en el diagnóstico y tratamiento del CPCNP de los últimos años. La identificación de las mutaciones del gen del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) y la

**TABLA 2. CLASIFICACIÓN DE LA OMS DE LOS TUMORES PULMONARES**

<b>Tumores Epiteliales Malignos:</b>
-Carcinoma Escamoso -Carcinoma de células pequeñas -Adenocarcinoma -Carcinoma de células grandes -Carcinoma Adenoescamoso -Carcinoma Sarcomatoso -Tumor Carcinoide -Tumor de células de glándulas salivales
<b>Tumores Mesenquimáticos</b>
<b>Lesiones pre-neoplásicas</b>
<b>Tumores Benignos:</b>
-Papilomas -Adenomas
<b>Tumores Linfoproliferativos</b>
<b>Tumores Misceláneos</b>
<b>Tumores Metastásicos</b>

Adaptado de Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC (Eds): *World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. IARC Press: Lyon 2004.

determinación de su valor pronóstico para el tratamiento con inhibidores de Tirosin-kinasa, dio inicio a la terapia personalizada en cáncer pulmonar, produciendo una verdadera revolución en esta área donde se concentra actualmente gran parte de la investigación en oncología torácica (33-36).

La IASLC ha establecido una nueva clasificación para los Adenocarcinomas (37), en que se incluyen los términos de carcinoma in situ y mínimamente invasor (antes denominados Bronquioloalveolares), diferenciándolos de los adenocarcinomas invasores dado su mejor pronóstico y nuevas alternativas de tratamiento (38). La IASLC establece además la manera de procesar y analizar las diferentes muestras histológicas y citológicas. Se enfatiza limitar el número de tinciones Inmunohistoquímicas para poder disponer de la mayor cantidad de tejido para el estudio genético (37). El estudio molecular para determinación de las mutaciones de EGFR y traslocación de ALK-ML4 es considerado hoy en día un componente estándar del estudio anatómico-patológico de estos tumores por sus implicancias pronósticas y terapéuticas, debiendo realizarse en todo paciente con Adenocarcinoma y en tumores mixtos con componente de Adenocarcinoma (39).

## ETAPIFICACIÓN

Al igual que en la mayoría de los tumores, el cáncer pulmonar se etapifica mediante el sistema de TNM. En 2010 se adoptó la 7ª edición de la Clasificación TNM de Cáncer Pulmonar desarrollada por la IASLC (32). A diferencia de la 6ª edición, estudio retrospectivo de 3753 pacientes, principalmente quirúrgicos, con 73% de los pacientes de un sólo centro (40). La 7ª edición incorporó en forma prospectiva pacientes de múltiples centros de Europa, Norteamérica, Australia y Asia; incluyendo casos quirúrgicos, tratados con quimioterapia, radioterapia o manejo médico. Incluyó 67,725 pacientes con CPNCP y 13,290 con CPCP (32, 41-46).

Dentro de los cambios más relevantes de esta clasificación se estableció como factor pronóstico independiente el tamaño del tumor (T) debido a las diferencias en sobrevida entre tumores menores de 2 cms, y los de 2-3, 3-5, 5-7 y mayores de 7 cms. Los nódulos sincrónicos ipsilaterales, fueron clasificados en una etapa menor que en la clasificación anterior. El derrame pleural neoplásico cuya sobrevida era similar a la enfermedad metastásica se incorporó dentro de un nuevo grupo: M1a (44).

No se realizaron cambios a la clasificación de los linfonodos (N) manteniéndose N1 para los linfonodos intrapulmonares e hiliares, N2 para linfonodos mediastínicos ipsilaterales y N3 para linfonodos mediastínicos contralaterales. Pese a lo anterior se unificaron los mapas de linfonodos utilizados en Japón, Norteamérica y Europa lo que permitirá unificar criterios para estudios posteriores (43).

En las Tablas 3 y 4 muestran los principales cambios y la 7ª Clasificación TNM del Cáncer Pulmonar.

**TABLA 3. PRINCIPALES CAMBIOS DE LA 7ª CLASIFICACIÓN TNM DEL CÁNCER PULMONAR**

T1: ≤ 2 cm	T1a
T1: > 2 - ≤ 3 cm	T1b
T2: > 3 - ≤ 5 cm	T2a
T2: > 5 - ≤ 7 cm	T2b
T2: > 7 cm	T3
Nódulos mismo lóbulo (T4)	T3
Nódulos otro lóbulo ipsilateral (M1)	T4
Diseminación Pleural (T4)	M1a
Metástasis Intratorácicas (M1)	M1a
Metástasis Extratorácicas (M1)	M1b

Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al.: *The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours*. *J Thorac Oncol* 2:706-14, 2007.

**TABLA 4. 7ª CLASIFICACIÓN TNM DEL CÁNCER PULMONAR**

Sixth Edition T/M Descriptor (cm)	Seventh Edition T/M	N0	N1	N2	N3
T1 (≤ 2)	T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1 (> 2 - 3)	T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2 (≤ 5)	T2a	IB	IIA	IIIA	IIIB
T2 (> 5 - 7)	T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T2 (> 7)	T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T3 invasion	T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (same lobe nodules)	T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (extension)	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
M1 (ipsilateral lung)	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
T4 (pleural effusion)	M1a	IV	IV	IV	IV
M1 (contralateral lung)	M1a	IV	IV	IV	IV
M1 (distant)	M1b	IV	IV	IV	IV

Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al.: The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J. Thorac Oncol* 2:706-14, 2007.

### SÍNTOMAS Y SIGNOS

Los síntomas y signos son inespecíficos y traducen generalmente una enfermedad avanzada. Pueden ser ocasionados por el tumor como tos, hemoptisis, sibilancias localizadas, neumonías o bronquitis recurrente (post obstructiva). Por extensión intratorácica del tumor: dolor torácico, disfagia, síndrome de vena cava superior y disnea. Por compromiso metastásico: dolor óseo, baja de peso y síntomas neurológicos. O por compromiso general debido al cáncer: caquexia, fatigabilidad o debilidad muscular. Los síntomas más frecuentes incluyen tos, baja de peso, disnea, dolor torácico, hemoptisis, dolor óseo y disfonía (47-49). Tabla 5.

### DIAGNÓSTICO:

El tratamiento del CPNCP depende de su tipo histológico, etapa y estado funcional del paciente. El estudio de los pacientes con sospecha de cáncer pulmonar está dirigido a confirmar el diagnóstico histológico (incluyendo tejido para estudio molecular), efectuar la etapificación del paciente y evaluar la reserva cardio-respiratoria, este estudio se realiza generalmente en forma paralela (50).

Como se verá a continuación, básicamente el tratamiento del CPNCP en etapas precoces (I y II) es quirúrgico, en etapa III multimodal y en etapa IV quimioterapia (51). Por lo tanto uno de los primeros aspectos a dilucidar es determinar la presencia o ausencia de lesiones a distancia (etapa IV), siendo las metástasis más frecuentes a cerebro, hueso, hígado, glándulas suprarrenales y pulmón (47, 48, 50). De no existir metástasis el segundo aspecto más importante es determinar

**TABLA 5. SIGNOS Y SÍNTOMAS DEL CÁNCER PULMONAR**

Síntoma	% pacientes
Tos	45-74%
Baja de Peso	46-68%
Disnea	37-58%
Dolor Torácico	27-49%
Hemoptisis	28%
Dolor Óseo	20%
Disfonía	8-18%

Adaptado de Hyde, L, Hyde, Cl. *Chest* 1974; 65:299-306

la presencia de compromiso nodal mediastínico, que determina una etapa III (51, 52).

Ante la sospecha de un CPNCP el estudio comienza mediante el diagnóstico por imágenes: Radiografía y especialmente TAC de Tórax. El TAC de tórax permite una buena evaluación inicial del tumor (T), determinar la presencia de nódulos en otros lóbulos (T3, T4 o M1b), la presencia de derrame pleural (M1a) y orientar al compromiso nodal mediastínico (N2-N3), pero no es suficiente para una etapificación completa del paciente (50, 52).

La etapificación se inicia con métodos no invasivos, idealmente con PET/CT y RNM de cerebro, que permiten detectar 10-15% más lesiones a distancia y 3% más lesiones cerebrales que el TAC de tórax y de cerebro (53, 54), representando el *gold estándar* actual en la etapificación del CPNPC.

En caso de sospecha de metástasis una biopsia quirúrgica o punción biopsia bajo TAC o ECO, permite confirmar histológicamente un CPNPC, certificar una etapa IV y por lo tanto determinar que el tratamiento apropiado es quimioterapia.

Para la etapificación del mediastino, el rendimiento del TAC es sólo de 75-80%, con 20-40% de falsos negativos y 18-23% falsos positivos (50). En cambio el PET/CT tiene una sensibilidad de 90%, una Especificidad de 81%, un valor predictivo negativo mayor a 95%, pero un valor predictivo positivo menor a 85% (53). Por lo tanto un PET/CT que no demuestra compromiso del mediastino permite proceder directamente a una cirugía oncológica. Por el contrario un PET/CT que sí demuestra lesiones hipermetabólicas en mediastino requiere confirmación histológica para certificar una etapa III, lo que se puede realizar mediante EBUS (Broncoscopia con Ultrasonido), EUS (Endoscopia con Ultrasonido), Mediastinoscopia, Mediastinotomía o Videotoracoscopia (55, 56).

Especial mención merece la incorporación del EBUS en la etapificación del CPNPC. Este fibrobronoscopio dispone de un ECO-doppler y permite realizar biopsias por punción transbronquial, bajo visión ecográfica en tiempo real, tanto del tumor como de los linfonodos hiliares y mediastínicos. Permite realizar una etapificación exacta y menos invasiva, especialmente asociado al EUS, con una sensibilidad de 95%, especificidad de 100%, VPP 100% y VPN de 95% (55-57).

## DETECCIÓN PRECOZ

La gran mayoría de los CPNPC tiene una etapa pre-clínica prolongada, en que podrían utilizarse exámenes de tamizaje. Hasta el momento ningún bio-marcador ha demostrado utilidad (58). Sin embargo mediante exámenes radiológicos es posible detectar cánceres en etapas tempranas en la forma de nódulos pulmonares. Se han diferenciado en los últimos años diferentes tipos de nódulos que se relacionan con el tipo histológico y grado de invasión: sólidos, en vidrio esmerilado y mixto (59, 60).

El crecimiento de los nódulos pulmonares es lento (tiempo de duplicación de 150 a 900 días), lo que sugería que podría utilizarse la radiografía para la detección precoz de cáncer pulmonar. Sin embargo los estudios de tamizaje mediante radiografía de tórax realizados en la década del 50 y 60 no demostraron una disminución en la mortalidad por cáncer pulmonar (61).

Estudios realizados en la década de los 90 sugirieron que el TAC de tórax sería útil para la detección precoz de cáncer pulmonar. Entre ellos,

el *Anti-Lung Cancer Association Project* en Japón, permitió pesquisar 11.5% cánceres versus 3.4% con radiografía, el 71% de los tumores correspondían a etapas tempranas (62). En Estados Unidos el *Early Lung Cancer Action Project*, pesqu coastó 2.7% de cánceres pulmonares, de los cuales 85% correspondía a etapa I (63).

Recientemente el *National Lung Screening Trial* permitió mostrar claramente que el tamizaje con TAC de tórax de baja dosis es útil para la detección precoz de cáncer pulmonar. Este estudio multicéntrico incluyó a 53454 individuos mayores de 55 años con gran carga tabáquica (más de 30 paquetes/año); obteniendo una reducción en la mortalidad por cáncer pulmonar de 20% en los individuos seguidos con TAC de Tórax en relación a los seguidos con radiografía de tórax (64).

Sin embargo, hay varios aspectos relacionados al costo de estos programas, su implementación, población blanco y protocolos de seguimiento que aún no han sido definidos. No se ha establecido si los resultados del NLST son aplicables a poblaciones menor con exposición a tabaco, ni tampoco los riesgos potenciales como radiación acumulada y los falsos positivos que necesitarán biopsias y/o cirugías potencialmente evitables (65)

La *American Cancer Society* (ACS), la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), el *American College of Chest Physicians* (ACCP), y la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), han desarrollado guías para la detección precoz del cáncer pulmonar. Estas guías incluyen diferentes protocolos de manejo y seguimiento dependiendo del tipo de nódulo: sólido, vidrio esmerilado y mixto (66-69).

La ACS, ACCP y ASCO recomiendan que se tome una decisión compartida con el clínico con las personas que cumplen los criterios de ingreso del NLST. La NCCN expande estos criterios para otros pacientes con más factores de riesgo (66-68). Cada país deberá evaluar la posibilidad de implementar programas de tamizaje de este tipo, el tipo de algoritmos de seguimiento utilizar y las poblaciones de riesgo a las que debe dirigirse (69).

## TRATAMIENTO DEL CÁNCER PULMONAR NO CÉLULAS PEQUEÑAS

En términos muy generales el tratamiento del CPNPC se podría resumir de la siguiente manera. Etapas iniciales tratamiento quirúrgico:

- Etapa I, sólo cirugía.
- Etapas II, tratamiento quirúrgico + terapia adyuvante.
- Etapas IIIa, localmente avanzadas quimio-radioterapia de inducción en pacientes con buena capacidad funcional, en pacientes con respuesta completa, parcial o enfermedad estable, cirugía resectiva posterior.
- Etapas IIIb, quimio-radioterapia.
- Etapa IV, quimioterapia.

Esto sólo representa un resumen muy general, ya que el detalle del manejo del cáncer pulmonar escapa al objetivo de este artículo. Cada paciente debe ser analizado en su totalidad en relación a capacidad

funcional, función cardio-pulmonar, edad, comorbilidades, etapa y tipo histológico. Las decisiones terapéuticas deben ser discutidas en comités oncológicos multidisciplinares con experiencia en el complejo manejo de estos pacientes y teniendo en cuenta la mejor evidencia científica existente y las preferencias del paciente.

Describiremos a continuación algunos aspectos relevantes de los diferentes tipos de tratamientos disponibles.

## CIRUGÍA

El tratamiento de elección en las etapas iniciales del cáncer pulmonar es quirúrgico (70, 71). La cirugía oncológica estándar es la lobectomía más una linfadenectomía mediastínica. En el estudio clásico de 1995 del *Lung Cancer Study Group*, la recidiva fue 20 veces mayor en pacientes sometidos a resecciones sublobares (segmentectomías o resección en cuña) versus lobectomía (72). Únicamente en pacientes con capacidad funcional limitada es aceptada una resección sublobar para preservar mayor cantidad de parénquima pulmonar (73).

Sin embargo siguiendo la experiencia inicial de autores japoneses en cánceres pequeños y de bajo grado como adenocarcinomas mínimamente invasores (74), y considerando que un 10-11% de los pacientes con CPNCP etapa I resecaos desarrollarán un nuevo tumor metastásico antes de 5 años (75, 76); se han comenzado a difundir las resecciones sublobares con intención curativa en pacientes en etapa I. La evidencia acumulada sugiere que las resecciones sublobares serían equivalentes a las lobectomías en términos de sobrevida en tumores menores de 2 cms y de bajo grado, T1aN0M0 (77, 78). Se ha estudiado extensamente los márgenes necesarios para poder realizar este tipo de resecciones, incluyendo citología del margen y compromiso del linfonodo segmentario (79-81). Existiendo actualmente 2 trabajos randomizados en curso en Japón y Estados Unidos que permitirán esclarecer este punto (82, 83). Otro de los pilares de la cirugía oncológica del cáncer pulmonar es realizar una linfadenectomía mediastínica (71), la que debe cumplir criterios claramente establecidos (84). La linfadenectomía no produce mayor morbi-mortalidad y permite realizar una adecuada etapificación para evaluar la necesidad de un tratamiento adyuvante (71, 85).

Sin duda uno de los mayores avances en la última década es el desarrollo de la cirugía mínimamente invasiva en oncología torácica. Las primeras Lobectomías por videotoroscopia (VTC) se realizaron hace 20 años (86, 87). Sin embargo recién en la última década se han generalizado (88). Los resultados oncológicos son absolutamente comparables a la cirugía abierta, pero con estadía operatoria más corta, menos complicaciones y mejores resultados en pacientes de edad avanzada (88-90). A modo de ejemplo en la serie de McKenna con 1100 lobectomías por VTC, la mortalidad fue de 0.8%, la morbilidad de 15%, la tasa de conversión de 2.5% y la estadía hospitalaria media de 4.8 días. La sobrevida a 5 años fue de 84.5% en etapas Ia y 70.5% en Ib (91). En nuestro país también se ha ido acumulando experiencia con esta técnica con resultados comparables (92).

Dentro de las ventajas de la lobectomía por videotoroscopia se encuentran: disminución del dolor post-operatorio, disminución de liberación de citocinas, menor alteración de la función pulmonar, menor duración de los drenajes pleurales, menor duración de hospitalización, menor número de complicaciones, reincorporación laboral precoz y un mayor porcentaje de los pacientes recibe la dosis de quimioterapia adyuvante planificada (93-95). Recientemente además se han realizado segmentectomías regladas en CPNCP etapa I con resultados también equivalentes a los obtenidos por toracotomía (81). Por lo tanto actualmente la cirugía oncológica con técnicas mínimamente invasivas (videotoroscopia) debe ser considerada el tratamiento estándar del CPNCP en etapas iniciales (88).

## RADIOTERAPIA

En pacientes con CPNCP en etapas iniciales, pero con contraindicación quirúrgica por comorbilidades importantes la radioterapia con intención curativa es una adecuada alternativa. La dosis recomendada es de 60-70 Gy con o sin *boost* al tumor. Se requiere una adecuada planificación en un simulador para definir el volumen a tratar y evitar los efectos adversos sobre los tejidos normales. La sobrevida a 5 años con radioterapia curativa es de 10-27% (96-98). Una revisión reciente mostró una sobrevida global de 34% a 3 años pero con recidiva local de 40% (99). Con las nuevas técnicas de radioterapia como Intensidad Modulada (IMRT), se han logrado mejores resultados: respuestas sobre el 70%, sobrevidas medias de 38 meses y menores complicaciones (100).

Se están estudiando nuevas modalidades de radioterapia con promisorios resultados como la planificación con PET/CT y el uso de radioterapia estereotáctica del cuerpo o SBRT (101, 102). Esta última técnica consiste en entregar altas dosis de radiación (mayor a 100 Gy) a la zona blanco por medio de múltiples haces, lo que permite que la dosis fuera del volumen a tratar se reduzca dramáticamente, disminuyendo la toxicidad a órganos vecinos y especialmente al pulmón (102). Esta técnica es similar al *gama-knife* usado en Neuro-radiocirugía y necesita un equipamiento y preparación sofisticados. Múltiples estudios han mostrado mejores resultados que la radioterapia convencional en el control local del tumor con sobrevidas globales sobre el 50% (103).

La Radioterapia tiene además un rol fundamental en la terapia neoadyuvante de tumores etapa III en conjunto con quimioterapia, permitiendo mejores respuestas y mayor porcentaje de pacientes resecaos y con respuesta patológica completa post resección (104, 105). Tiene por último una invaluable utilidad en el manejo paliativo de los pacientes con CPNCP: tratamiento de metástasis cerebrales y óseas, manejo del tumor primario y linfonodos mediastínicos en etapas avanzadas y prevención o tratamiento de la obstrucción bronquial, compromiso de órganos vecinos y síndrome de vena cava superior (106-108).

## QUIMIOTERAPIA

La quimioterapia es el tratamiento de elección en etapas avanzadas (IV) y parte fundamental del tratamiento multimodal en etapas II y III.



En pacientes con etapas II en adelante la adición de quimioterapia luego de la cirugía, ofrece un beneficio absoluto en sobrevida de 5% (109, 110).

En pacientes con diagnóstico de etapa III-N2 pre operatorio la quimioterapia de inducción combinada a radioterapia permite disminuir el tamaño tumoral, aumentar la tasa de reseccabilidad y tratar precozmente las micrometástasis (111). En los pacientes en etapa III y buena respuesta a la quimioterapia de inducción, especialmente con "down-stage" del compromiso mediastínico de N2 a N0-N1, se han obtenido sobrevidas prolongadas al realizar una cirugía resectiva posterior (111, 112).

Las drogas de quimioterapia y las combinaciones más efectivas han sido extensamente estudiadas en múltiples estudios lo que escapa el objetivo del presente texto. En términos generales la quimioterapia con dos drogas en base a platino es la más efectiva: Cisplatino o Carboplatino más Paclitaxel, Gemcitabina, Docetaxel, Vinorelbina, Irinotecan o Pemetrexed. Los esquemas de quimioterapia a utilizar dependerán de la capacidad funcional de cada paciente, sus comorbilidades, género, tipo histológico y el perfil de toxicidad de cada droga en particular (113). En general los dobletes con platino parecen tener mejor respuesta que los con carboplatino (114). En pacientes con carcinoma escamoso la combinación de Cisplatino/Gemcitabina sería superior (114, 115). En Adenocarcinomas con Cisplatino/Pemetrexed se obtienen los mejores resultados y con la adición de bevacizumab, anticuerpo monoclonal para el receptor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), se podrían lograr mejores respuestas (116).

Sin embargo, pese a los avances en quimioterapia con el tratamiento en base a dobletes, al mejor cuidado de los pacientes y tratamiento de las complicaciones, se ha alcanzado un "plateau" en los resultados de la quimioterapia estándar con respuestas de 25-35%, tiempo de progresión de 4-6 meses, sobrevida media de 8-10 meses y porcentajes de sobrevida a 2 años de 10-15% (117).

Es en este contexto, en que los grandes avances en biología molecular producidos en los últimos años, han abierto un nuevo y promisorio campo, con enormes proyecciones a futuro en la oncología torácica (118). En la última década se han identificado múltiples oncogenes entre ellos: AKT1, ALK, BRAF, EGFR, HER2, KRAS, MEK1, MET, NRAS, PIK3CA, RET y ROS 1 (33-35, 37, 39, 117-119). La presencia de mutaciones en estos genes conformaría un tipo especial de CPNCP respondedores a nuevas drogas dirigidas a vías moleculares específicas (34, 37, 118-120).

Estas nuevas drogas son medicamentos de uso oral con un perfil de toxicidad mucho menor a la quimioterapia estándar y que han logrado excelentes resultados clínicos, por ejemplo en pacientes con mutaciones sensibles de EGFR la respuesta a los inhibidores de Tirosin Kinasa ha sido de 56 a 84% con sobrevidas media de 19.3 a 30.6 meses, resultados significativamente mejores que la quimioterapia estándar (34).

Las alteraciones genéticas están presentes en todos los tipos histológicos de CPNCP, pero son más frecuentes en adenocarcinomas (34, 39).

La frecuencia de las mutaciones más relevantes del punto de vista clínico en adenocarcinoma son: EGFR (10-35%), KRAS (10-25%), ALK-ML4 (3-7%), HER 2 2-4% y ROS1 1% (39). Otra característica importante es que estas mutaciones son mutuamente excluyentes en el 97% de los casos.

Las mutaciones de EGFR fueron las primeras descritas y han sido las más estudiadas, en Asia están presentes en un 45-50% de los pacientes con adenocarcinomas, 7% de los carcinomas de células grandes y 5% de los escamosos (39). En otras razas el porcentaje de mutaciones del EGFR en adenocarcinomas son menores, en la población caucásica es aproximadamente 24%, en afroamericanos un 20% y en la población hispánica un 17% (39). En Latinoamérica las mutaciones del EGFR se han reportado en un 33% de la población con variaciones importantes entre diferentes países; desde 19% en Argentina a 67% en Perú (121). En Chile la frecuencia de mutaciones de EGFR reportada ha sido de 22.2% (122).

Como se ha mencionado lo más relevante del punto de vista clínico, es que estas alteraciones genéticas son predictoras de la respuesta al tratamiento con las nuevas moléculas disponibles (33-35, 37, 39, 117-119, 123-126). Las mutaciones del gen de EGFR, específicamente la delección del exón 19 y la mutación L858R del exón 21, permiten predecir la respuesta al tratamiento con inhibidores de Tirosin-Kinasa como erlotinib y gefitinib (34, 35, 119, 120). Al contrario la mutación del exón T790M confiere resistencia al tratamiento con estas drogas (100). La fusión de ALK-ML4 y las alteraciones génicas de ROS 1 son predictoras de respuesta a crizotinib (123-126). La expresión elevada de ERCC1 (127) es predictor de una pobre respuesta a la terapia con platino y la mutación de KRAS, excluye mutaciones de EGFR, ALK y ROS1 y confiere un mal pronóstico a los CPNCP (128). Aparte de las drogas ya mencionadas existen varias moléculas aprobadas por la FDA para uso en CPNCP o para otras indicaciones pero con actividad en las mutaciones identificadas (Tabla 6). Próximamente serán incorporadas nuevos dro-

**TABLA 6. TERAPIA BLANCO PARA PACIENTES CON ALTERACIONES GENÉTICAS EN CPNCP**

Alteración Genética	Drogas disponibles comercialmente
Rearreglos genéticos de ALK (fusiones)	Crizotinib
Mutaciones de EGFR	Erlotinib, gefitinib
Mutaciones de HER 2	Trastuzumab, lapatinib, pertuzumab
Mutaciones de BRAF	Vemurafenib
Amplificaciones de MET	Crizotinib
Fusión de ROS 1	Crizotinib
Fusión de RET	Vandetanib, sunitinib, sorafenib

gas como el afatinib y se están realizando múltiples estudios con nuevas moléculas (36, 120).

De esta manera, dependiendo del estudio molecular realizado, se podrá elegir la terapia más efectiva de acuerdo a las mutaciones presentes en el tumor. Este tratamiento de acuerdo a las alteraciones genéticas particulares de cada paciente es llamado terapia personalizada y sin duda en esta área se verán importantes cambios en el tratamiento del CPNPC en los próximos años.

## SEGUIMIENTO

Como se mencionó, la posibilidad de desarrollar un segundo primario es de 1-2% al año en pacientes que han tenido un CPNPC (75,76). Por lo tanto es recomendable realizar en todos los pacientes un seguimiento prolongado. Pese a no existir un acuerdo claro al respecto la mayoría de las guías clínicas recomiendan realizar al menos un TAC de tórax de baja dosis anual (117).

## CONCLUSIONES

El cáncer pulmonar es actualmente la primera causa de muerte por cáncer en el mundo. Su incidencia en Chile ha aumentado en forma dramática en los últimos años, similar a la ocurrido hace un par de décadas en países desarrollados, siendo esperable que se convierta en un grave

problema de salud pública en los próximos años. El cáncer pulmonar tiene una alta letalidad, por lo que disminuir el tabaquismo, principal factor de riesgo debe ser una tarea prioritaria.

Sin embargo pese a su baja sobrevida global, se han producido importantes avances en diferentes áreas en las últimas décadas. Se ha demostrado que la detección precoz mediante TAC de Tórax de baja dosis puede reducir la mortalidad por cáncer pulmonar, por lo que podrían implementarse programas de tamizaje en el futuro, detectando cánceres incipientes y potencialmente curables.

La incorporación de nuevos exámenes diagnósticos como el EBUS y el PET/CT permite una etapificación más precisa y menos invasiva. En el tratamiento quirúrgico el desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas, especialmente de la Videotoroscopia han permitido obtener mejores resultados y con menos riesgo quirúrgico que la cirugía convencional. Las nuevas modalidades de radioterapia también han logrado mejores resultados con menor toxicidad. En quimioterapia se han incorporado nuevas drogas de mayor efectividad y menor perfil de toxicidad y el explosivo avance en biología molecular ha permitido el desarrollo de la terapia personalizada, que ha logrado excelentes resultados y tiene enormes proyecciones futuras.

Sin duda aún falta mucho para lograr mejorar el pronóstico del cáncer pulmonar, pero los avances descritos permiten ver con mayor optimismo el futuro de esta compleja enfermedad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cancer Statistics 2012, American Cancer Society.
2. Steliga MA, Dresler CM. Epidemiology of Lung Cancer: Smoking, Secondhand Smoke, and Genetics. *Surg Oncol Clin N Am* 20 (2011) 605–618.
3. Ochsner A, DeBakey M. Primary pulmonary malignancy; treatment by total pneumonectomy; analysis of 79 collected cases and presentation of 7 personal cases. *Surg Gynecol Obstet* 1939;68:435–51.
4. U.S. Department of Health, Education, and Welfare. Smoking and health: report of the advisory committee to the Surgeon General of the Public Health Service. PHS publication number 1103. U.S. Department of Health, Education, and Welfare; 1964. p. 149–61.
5. Ministerio de Salud, Chile. (2012). Primer informe de Registros Poblacionales de Cáncer de Chile, quinquenio 2003-2007, [http://www.vent.cl/wpcontent/uploads/2012/04/INFORME%20RPC%20CHILE%202003-2007,%20UNIDAD%20VENT,%20DEPTO.EPIDEMIOLOGIA MINSAL,13.04.2012\(2\).pdf](http://www.vent.cl/wpcontent/uploads/2012/04/INFORME%20RPC%20CHILE%202003-2007,%20UNIDAD%20VENT,%20DEPTO.EPIDEMIOLOGIA MINSAL,13.04.2012(2).pdf)
6. Ministerio de Salud de Chile. Encuesta Nacional de Salud 2009-2010. <http://epi.minsal.cl>
7. MINSAL [http://www.minsal.gob.cl/portal/url/page/minsalcl/g\\_proteccion/g\\_tabaco/situacionenchile.html](http://www.minsal.gob.cl/portal/url/page/minsalcl/g_proteccion/g_tabaco/situacionenchile.html)
8. Lopez AD, Collishaw NE, Pihl T. A descriptive model of the cigarette epidemic in developed countries. *Tobacco Control* 1994;3:242–7.
9. Rogot E, Murray JL. Smoking and causes of death among US veterans: 16 years of observation. *Public Health Rep.* 1980; 15:213-217.
10. Lantz PM, Mendez D, Philbert MA. Radon, Smoking, and Lung Cancer: The Need to Refocus Radon Control Policy. *Am J Public Health.* 2013;103:443–447
11. Bach PB, Ginsberg RJ. Epidemiology of Lung Cancer. In *Lung Cancer*. Ed Robert J Ginsberg Pmph Bc Decker, 2002, p1-8
12. Malefatto JP, Kasimis BS, Moran EM, Wuerker RB. The clinical significance of radiographically detected pulmonary neoplastic lesions in patients with head and neck cancer. *J Clin Oncol* 1984;2:625–30.
13. U.S. Department of Health and Human Services. How tobacco smoke causes disease: the biology and behavioral basis for smoking-attributable disease: a report of the surgeon general. Atlanta (GA): U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention.
14. McWilliams JE, Sanderson BJ, Harris EL, et al. Glutathione S-Transferase M1(GSTM1) deficiency and lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995;4:589–94.
15. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007;448:561–6.
16. Chin LP, Soo RA, Soon R, Ou SHI. Targeting ROS1 with Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibitors: A Promising Therapeutic Strategy for a Newly Defined Molecular Subset of Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2012 7(11):1625-1630.
17. Lissowska J, Foretova L, Dabek J, et al. Family history and lung cancer risk: international multicentre case-control study in Eastern and Central Europe and

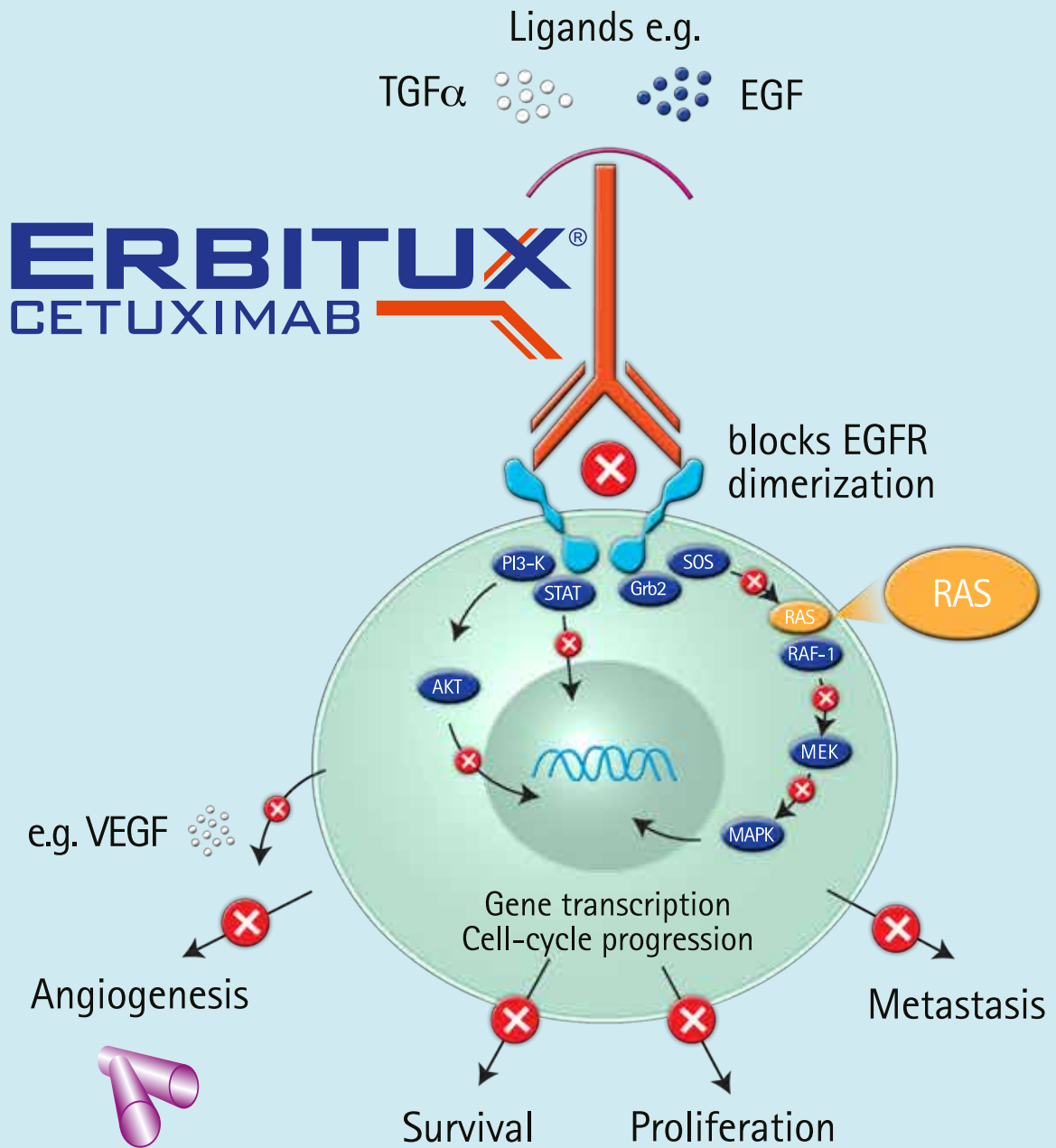
- metaanalyses. *Cancer Causes Control* 2010;21:1091–104.)
18. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC (Eds): World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC Press: Lyon 2004.
  19. Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 1067-1077.
  20. Stahel R, Ginsberg R, Havemann K, et al. Staging and prognostic factors in small cell lung cancer: a consensus report. *Lung Cancer* 1989;5:119-126
  21. Johnson BE, Grayson J, Makuch RW, et al. Ten-year survival of patients with small-cell lung cancer treated with combination chemotherapy with or without irradiation. *J Clin Oncol* 8 (3): 396-401, 1990)
  22. Jänne PA, Freidlin B, Saxman S, et al.: Twenty-five years of clinical research for patients with limited-stage small cell lung carcinoma in North America. *Cancer* 95 (7): 1528-38, 2002.
  23. Chandra V, Allen MS, Nichols FC 3rd, et al.: The role of pulmonary resection in small cell lung cancer. *Mayo Clin Proc* 81 (5): 619-24, 2006.
  24. 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 (15): 912-8, 1987.
  25. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, et al.: Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol* 20 (14): 3054-60, 2002.
  26. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al.: A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 327 (23): 1618-24, 1992.
  27. Warde P, Payne D: Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 10 (6): 890-5, 1992.
  28. Lassen U, Osterlind K, Hansen M, et al.: Long-term survival in small-cell lung cancer: posttreatment characteristics in patients surviving 5 to 18+ years—an analysis of 1,714 consecutive patients. *J Clin Oncol* 13 (5): 1215-20, 1995
  29. Amarasekera IU, Walters JA, Wood-Baker R, et al.: Platinum versus non-platinum chemotherapy regimens for small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* (4): CD006849, 2008.
  30. Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, et al.: Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 341 (7): 476-84, 1999.
  31. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al.: Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 357 (7): 664-72, 2007.
  32. Goldstraw P, Crowley JJ. The International Association for the Study of Lung Cancer International staging project on lung cancer. *J Thorac Oncol* 2006; 1: 281-286.
  33. Pao W, Girard N: New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* 12 (2): 175-80, 2011.
  34. Hirsch FR, Jänne PA, Eberhardt WE, Cappuzzo F, Thatcher N, et al. Epidermal Growth Factor Receptor Inhibition in Lung Cancer: Status 2012. *J Thorac Oncol* 2013; 8(3): 373–384.
  35. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al.: Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 361 (10): 947-57, 2009.
  36. Janakiraman Subramanian, Thomas Regenbogen, Gayathri Nagaraj, Alex Lane, Siddhartha Devarakonda, Gongfu Zhou, and Ramaswamy Govindan Review of Ongoing Clinical Trials in Non-Small-Cell Lung Cancer: A Status Report for 2012 from the ClinicalTrials.gov Web Site. *Journal of Thoracic Oncology*, 2013, ahead of print, 10.1097/JTO.0b013e318287c562
  37. Travis, W.D. et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011, 6(2): 244–285.
  38. Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, et al. Small adenocarcinoma of the lung: histologic characteristics and prognosis. *Cancer* 1995;75:2844-52.
  39. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, et al. Molecular Testing Guideline for Selection of Lung Cancer Patients for EGFR and ALK Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *Journal of Thoracic Oncology*, 2013, ahead of print 10.1097/JTO.0b013e318290868f
  40. Mountain CF. A New International Staging System for Lung Cancer. *Chest* 1986;89:225-233
  41. Rami-Porta R, Ball D, Crowley J et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 593-602.
  42. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ et al. The IASLC lung cancer project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 694-705.
  43. Rusch VW, Crowley J, Giroux DJ et al. The IASLC lung cancer project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 603-612.
  44. Postmus PE, Brambilla E, Chansky K et al. The IASLC lung cancer project: proposals for revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 686-693
  45. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K et al. The IASLC lung cancer project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 706-714.
  46. Chansky K, Sculier JP, Crowley J, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project: Prognostic Factors and Pathologic TNM Stage in Surgically Managed Non-small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2009, 4(7):792-801.
  47. Feinstein MB, Stover D. Clinical Features of Lung Cancer. In *Lung Cancer*. Ed Robert J Ginsberg Pmph Bc Decker, 2002, p 43-56.
  48. Pertuzé J, Aparicio R, Leiva I, Clavero JM. Cáncer bronquial. En *Aparato Respiratorio: Fisiología y Clínica*, Quinta Edición, R. Moreno y E. Cruz editores, 2008.  
<http://escuela.med.puc.cl/publ/AparatoRespiratorio/Default.html>
  49. Hyde, L, Hyde, CI. *Chest* 1974; 65:299-306 / Chute CG, et al. *Cancer* 1985; 56:2107-2111.
  50. Sugarbaker DJ, DaSilva M. Diagnostic Workup of Lung Cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2011; 20: 667–679.
  51. Yanagawa J, Rusch VW. Current Surgical Therapy for Stage IIIA (N2) Non-Small Cell Lung Cancer. *YSTCS* 2012, 23(4): 291–296.
  52. Robert Korst. Diagnosis and Staging. In *Lung Cancer*. Ed Robert J Ginsberg Pmph Bc Decker, 2002, p57-69.
  53. Ung YC, Maziak DE, Vanderveen JA, et al.: 18Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 99 (23): 1753-67, 2007.
  54. Yokoi K, Kamiya N, Matsuguma H, et al.: Detection of brain metastasis in potentially operable non-small cell lung cancer: a comparison of CT and MRI. *Chest* 115 (3): 714-9, 1999.
  55. Dettlerbeck FC, Jantz MA, Wallace M, Vansteenkiste J, Silvestri GA. Invasive

Mediastinal Staging of Lung Cancer: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *Chest* 2007;132:2025–2205

- 56.** Darling GE, MAziak DE, Incullet RI, et al. Positron emission tomography-computed tomography compared with invasive mediastinal staging in non-small cell lung cancer: results of mediastinal staging in the early lung positron emission tomography trial. *J Thorac Oncol* 2011; 6 : 1367-1372
- 57.** Ernst AE, Eberhardt R, Krasnik M; Herth F. Efficacy of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration of Hilar Lymph Nodes for Diagnosing and Staging Cancer. *J Thorac Oncol*. 2009;4: 947–950
- 58.** Pass HI, Beer DG, Joseph S, Massion P. Biomarkers and Molecular Testing for Early Detection, Diagnosis and Therapeutic Prediction of Lung Cancer. *Thoracic Surgery Clinics* 2013; 23 (2): 211-224.
- 59.** Li, F. et al. Malignant versus Benign Nodules at CT Screening for Lung Cancer: Comparison of Thin-Section CT Findings. *Radiology* 2004, 233(3): 793–798.
- 60.** Godoy MCB, Naidich DP. Subsolid Pulmonary Nodules and the Spectrum of Peripheral Adenocarcinomas of the Lung: Recommended Interim Guidelines for Assessment and Management. *Radiology* 2009, 253(3): 606–622.
- 61.** Humphrey LL, Teutsch S, Johnson M. Lung Cancer Screening with Sputum Cytologic Examination, Chest Radiography, and Computed Tomography: An Update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2004;140:740-753.
- 62.** Sabue T, Moriyama N, Kaneko M, Kusumoto M, Kobayashi T, et al. Screening for Lung Cancer With Low-Dose Helical Computed Tomography: Anti-Lung Cancer Association Project. *J Clin Oncol* 2002 20:911-920
- 63.** Henschke, C.I. et al. Screening for lung cancer: the early lung cancer action approach. *Lung Cancer* 2001, 35(2): 143–148.
- 64.** Berg CD et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365:395–409.
- 65.** Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, Azzoli CG, Berry DA, et al. Benefits and Harms of CT Screening for Lung Cancer: A Systematic Review. *Benefits and Harms of CT Screening for Lung Cancer. JAMA*. 2012;307(22):2418-2429
- 66.** Field JK, Smith RA, Aberle DR, Oudkerk M, Baldwin DR, et al. International Association for the Study of Lung Cancer Computed Tomography Screening Workshop 2011 Report. *Journal of Thoracic Oncology* 2012, 7(1): 1–10.
- 67.** Jacobson FL, Austin JHM, Field JK, Jett JR, Keshavjee S, et al. Development of The American Association for Thoracic Surgery guidelines for low-dose computed tomography scans to screen for lung cancer in North America. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012, 144(1): 25–32.
- 68.** Wender R, Fontham ETH, Barrera E, Colditz GA, Church TR, et al. American Cancer Society Lung Cancer Screening Guidelines. *Ca Cancer J Clin* 2013, ahead of print doi:10.3322/caac.21172
- 69.** Patel, V.K., 2013. A Practical Algorithmic Approach to the Diagnosis and Management of Solitary Pulmonary Nodules. *Diagnosis of Solitary Pulmonary Nodules Part 2: Pretest Probability and Algorithm. Chest*, 143(3), p.840.
- 70.** Laurie SA, Kenneth KNG, Rosenzweig K, Ginsberg RJ. Treatment of Local and Locoregional Non-Small Cell Lung Cancer. In *Lung Cancer*. Ed Robert J Ginsberg Pmph Bc Decker, 2002, 101-119.
- 71.** Manser R, Wright G, Hart D, Byrnes G, Campbell D, Wainer Z, Tort S. Surgery for local and locally advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 1. Art. No.: CD004699. DOI: 10.1002/14651858.CD004699.pub2.
- 72.** Lung Cancer Study Group, Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of Lobectomy versus limited resection for T1N0 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995;60: 615-623.
- 73.** Donington JS, Blasberg JD. Management of Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer in High-Risk Patients. *Thorac Surg Clin* 2012; 22: 55–65.
- 74.** Kodama K, Doi O, Higashiyama M, Yokouchi H. Intentional Limited resection for Selected Patients with T1N0M0 Non-Small-Cell Lung Cancer: a Single Institution Study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114: 347-53
- 75.** Maeda R, Yoshida J, Hishida T, Aokage K. Late Recurrence of Non-Small Cell Lung Cancer More Than 5 Years After Complete Resection: Incidence and Clinical Implications in Patient Follow-up. *CHEST* 2010; 138(1):145–150
- 76.** Murthy SC, Reznik SI, Ogwudu UC, Farver CF, Andrea Arrossi A, et al. Winning the Battle, Losing the War: The Noncurative “Curative” Resection for Stage I Adenocarcinoma of the Lung. *Ann Thorac Surg* 2010;90:1067–74.
- 77.** Nakamura H, Kawasaki N, Taguchi M, Kabasawa K. Survival following lobectomy vs limited resection for stage I lung cancer: a meta-analysis. *British Journal of Cancer* (2005) 92, 1033 – 1037
- 78.** R. Rami-Porta R, Tsuboi M. Sublobar resection for lung cancer. *Eur Respir J* 2009; 33: 426–435
- 79.** Higashima M, Kodama K, Takami K, Higaki N, Nakayama T, H. Intraoperative lavage cytologic analysis of surgical margins in patients undergoing limited surgery for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:101-7.
- 80.** Sawabata N, Ohta M, Matsumura A, Nakagawa K, Hirano H, Maeda H, Matsuda H. Optimal distance of malignant negative margin in excision of nonsmall cell lung cancer: a multicenter prospective study. *Ann Thorac Surg* 2004; 77:415-20.
- 81.** Schuchert MJ, Pettiford BL, Pennathur A, Abbas G, Awais O, et al. Anatomic segmentectomy for stage I non-small-cell lung cancer: Comparison of video-assisted thoracic surgery versus open approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009,138:1318-25.
- 82.** National Cancer Institute in the Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 140503 trial, <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/CALGB-140503>
- 83.** Japan Clinical Oncology Group and the West Japan Oncology Group Trial (Jpn J Clin Oncol 40:271-274, 2010.
- 84.** Lardinois D, De Leyn P, Van Schil P, Rami Porta R, Waller D. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2006, 30(5): 787–792.
- 85.** Allen MS, Darling GE, Pechet TTV, et al. Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: Initial results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 Trial. *Ann Thorac Surg*. 2006;81: 1013-20.
- 86.** McKenna RJ. Lobectomy by video-assisted thoracic surgery with mediastinal node sampling for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107:879-882.
- 87.** Walker WS, Codispoti M, Soon SY, Stamenkovic S, Carnochan F, Pugh G. Long-term outcomes following VATS lobectomy for non-small cell bronchogenic carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003, 23(3):397-402.
- 88.** Shaw JP, Dembitzer FR, Wisnivesky JP, Litle VR, Weiser TS, Yun J, Chin C, Swanson SJ. Video-Assisted Thoracoscopic Lobectomy: State of the Art and Future Directions. *Ann Thorac Surg* 2008;85:705-709.
- 89.** Scott WJ, Allen MS, Darling G MD, Meyers B MD, Decker PA, et al. Video-assisted thoracic surgery versus open lobectomy for lung cancer: A secondary analysis of data from the American College of Surgeons Oncology Group Z0030 randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:976-83.
- 90.** Cattaneo SM, Park, BJ, Wilton AS, Seshan VE, Bains MS, Downey RJ, Flores RM, Rizk N, MD, Rusch VW. Use of Video-Assisted Thoracic Surgery for Lobectomy in the Elderly Results in Fewer Complications. *Ann Thorac Surg* 2008;85:231–6
- 91.** McKenna RJ, Houck W, Fuller CB. Video-Assisted Thoracic Surgery Lobectomy: Experience With 1,100 Cases. *Ann Thorac Surg* 2006;81:421-426.
- 92.** Rodríguez P, Undurraga F, Santolaya R, López J. Lobectomía por VATS. *Rev Chil Enf Respir* 2012; 28: 23-28.

93. Swanson SJ, Herndon JE, D'Amico TA, Demmy TL, McKenna RJ, Green MR, Sugarbaker DJ. Video-Assisted Thoracic Surgery Lobectomy: Report of CALGB 39802 A Prospective, Multi-Institution Feasibility Study. *J Thorac Oncol* 2007; 25:4993-7.
94. Whitson BA, D'Cunha J. Video-Assisted Thoracoscopic Surgical Lobectomy: The Potential Oncological Benefit of Surgical Immunomodulation. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2010; 22(2): 113–115.
95. Yan TD, D Black, Bannon PG, McCaughan BC. Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized and Nonrandomized Trials on Safety and Efficacy of Video-Assisted Thoracic Surgery Lobectomy for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2009; 27:2553-2562.
96. Dosoretz DE, Katin MJ, Blitzer PH, et al.: Radiation therapy in the management of medically inoperable carcinoma of the lung: results and implications for future treatment strategies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24 (1): 3-9.
97. Gauden S, Ramsay J, Tripcony L: The curative treatment by radiotherapy alone of stage I non-small cell carcinoma of the lung. *Chest* 1995; 108 (5): 1278-82
98. Wisnivesky JP, Bonomi M, Henschke C, et al. Radiation therapy for the treatment of unresected stage I-II non-small cell lung cancer. *Chest* 2005;128:1461–7.
99. Qiao X, Tullgren O, Lax I, et al. The role of radiotherapy in treatment of stage I non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003;41:1–11.
100. Bogart JA, Hodgson L, Seagren SL, et al. Phase I study of accelerated conformal radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer in patients with pulmonary dysfunction: CALGB 39904. *J Clin Oncol* 2010;28:202–6.
101. Ung YC, Gu C-S, Cline K, et al. An Ontario Clinical Oncology Group (OCOG) randomized trial (PET START) of FDG PET/CT in patients with stage 3 non-small cell lung cancer (NSCLC): impact of PET on radiation treatment volumes. *J Thorac Oncol* 2011; 6: S428.
102. Le QT, Loo BW, Ho A, et al. Results of a phase I dose-escalation study using single-fraction stereotactic radiotherapy for lung tumors. *J Thorac Oncol* 2006;1:802–9
103. Grutters JP, Kessels AG, Pijls-Johannesma M, et al. Comparison of the effectiveness of radiotherapy with photons, protons and carbon-ions for non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Radiother Oncol* 2010; 95:32–40.
104. Rowell NP, O'Rourke NP: Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* (4): CD002140, 2004.
105. Fournel P, Robinet G, Thomas P, et al.: Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Français de Pneumo-Cancérologie NPC 95-01 Study. *J Clin Oncol* 23 (25): 5910-7, 2005.
106. Armstrong B, Perez C, Simpson J, et al. Role of irradiation in the management of superior vena cava syndrome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:531.
107. Macbeth FR, Bolger JJ, Hopwood P. Randomized trial of palliative two-fraction versus more intensive 13-fraction radiotherapy for patients with inoperable non-small cell lung cancer and good performance status. *Clin Oncol* 1996;8:167.
108. Rosenzweig K. Palliative and Definitive Local Therapies in the Treatment of Recurrent or Metastatic Lung Cancer. In *Lung Cancer*. Ed Robert J Ginsberg Pmph Bc Decker, 2002, 71-93.
109. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al.: Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 26 (21): 3552-9, 2008.
110. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB–IIIA non-smallcell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA)): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 719–27.
111. Burdett SS, Stewart LA, Rydzewska L: Chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* (3): CD006157, 2007.
112. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT, Shepherd FA, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 379–86
113. Delbaldo C, Michiels S, Rolland E, et al.: Second or third additional chemotherapy drug for non-small cell lung cancer in patients with advanced disease. *Cochrane Database Syst Rev* (4): CD004569, 2007.
114. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, et al. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99 (11): 847-57.
115. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al.: Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(21): 3543-51.
116. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al.: Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355 (24): 2542-50.
117. National Comprehensive Cancer Network guidelines 2013.
118. Ding L, Getz G, Wheeler DA, Mardis ER, McLellan MD, et al. Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma. *Nature*, 2008; 455(7216): 1069–1075.
119. Tanner NT, Pastis NJ, Sherman C, Simon GR, Lewin D, Silvestri GA. The role of molecular analyses in the era of personalized therapy for advanced NSCLC. *Lung Cancer* 2012; 76(2): 131–137.
120. Mok, T.S.K. Personalized medicine in lung cancer: what we need to know. *Nature* 2011; 8(11): 661–668.
121. Arrieta O, Cardona AF, Bramuglia GF, Gallo A, Campos-Parra AD, et al. Genotyping Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) in Latin America. *J Thorac Oncol* 2011; 6:1955–1959
122. Aren O, Vogel C, Orellana E, Kleinmann S, Fica M, Cerda H, Suarez C, Hurtado C. Non small cell lung cancer(NSCLC) with activating EGFR mutation in Chile. Poster presentation 14th World Conference on Lung Cancer, 2011
123. Ou SH, Kwak EL, Siwak-Tapp C, Dy J, Bergethon K, Clark JW, Camidge DR, et al. Activity of crizotinib (PF02341066), a dual mesenchymal-epithelial transition (MET) and anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor, in a non-small cell lung cancer patient with de novo MET amplification. *J Thorac Oncol* 2011; 6(5):942-6.
124. Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, Katayama R, Lovly CM, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol*. 2012 Mar 10;30(8):863-70.
125. Chin LP, Soo RA, Soong R, Ou SH. Targeting ROS1 with anaplastic lymphoma kinase inhibitors: a promising therapeutic strategy for a newly defined molecular subset of non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012; 7(11): 1625–1630.
126. Sasaki T, Rodig SJ, Chirieac LR, Jänne PA. The biology and treatment of EML4-ALK non-small cell lung cancer. *European Journal of Cancer* 2010; 46(10): 1773–1780.
127. Simon GR, Sharma S, Cantor A, Smith P, Bepler G. ERCC1 expression is a predictor of survival in resected patients with non-small cell lung cancer. *Chest* 2005 Mar;127(3):978-83.
128. Slebos RJ, Kibbelaar RE, Dalesio O, Kooistra A, Stam J, et al. K-ras oncogene activation as a prognostic marker in adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med*. 1990 Aug 30;323(9):561-5.

El autor declara no tener conflictos de interés, con relación a este artículo.



# ACTUALIZACIÓN DEL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER GÁSTRICO

## UPDATE IN DIAGNOSIS AND TREATMENT OF GASTRIC CANCER

DR. CARLOS GARCÍA C. (1)

1. Departamento de Cirugía. Clínica Las Condes.

Email: cgarcia@clc.cl

### RESUMEN

*El cáncer gástrico es la primera causa de muerte por tumores malignos en Chile. A nivel mundial ocupa el segundo lugar en incidencia después del cáncer del pulmón. A pesar de estas cifras, solo en países orientales desarrollados (Japón y Corea) existen programas de detección precoz que han logrado disminuir efectivamente las tasas de mortalidad.*

*Mucho es lo que se ha avanzado en la comprensión de las causas que provocan esta enfermedad, pero aun no ha sido posible trasladar estos adelantos a instaurar medidas que ayuden a prevenir con efectividad la incidencia de esta neoplasia.*

*Las mayores novedades están en el tratamiento. Clásicamente la cirugía era la alternativa disponible para intentar curar la enfermedad. En los últimos años han emergido la endoscopia y la laparoscopia como alternativas válidas de manejo curativo. En cuanto a terapias adyuvantes, existen alternativas de radioterapia más quimioterapia post-operatorias y quimioterapia peri-operatorias que han demostrado efectividad significativa en mejorar la supervivencia. Todas estas alternativas definen el tratamiento del cáncer gástrico como individualizado, multimodal y multidisciplinario. Es fundamental la evaluación de estos pacientes por un equipo oncológico altamente especializado.*

*Palabras clave: Cáncer gástrico, tratamiento, adyuvancia, cirugía.*

### SUMMARY

*Gastric cancer is the leading cause of death from malignancy in Chile. Worldwide, it is the second neo-plasia in incidence after lung cancer. Only in developed Oriental countries (Japan, South Korea) there are screening programs for early detection, that have shown decreased mortality rates from this disease.*

*In recent years progress has been made in understanding the causes of this disease, but has not yet been possible to translate these avances, to establish measures that effectively help prevent the incidence of this neoplasm.*

*The major developments are in the treatment field. Traditionally, surgery was the only option available to cure this disease. In recent years have emerged endoscopy and laparoscopy as valid alternatives to intent curative management. Regarding adjuvant therapy, postoperative radiotherapy plus chemotherapy or perioperative chemotherapy have shown effectiveness in improving survival outcomes. All these alternatives define gastric cancer treatment as individualized, multimodal and multidisciplinary. It is essential that these patients be evaluated by a highly specialized medical team.*

*Key words: Gastric cancer, treatment, adjuvant therapy, surgery.*

## INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico ha sido por muchos años una de las principales causas de mortalidad por neoplasias en el mundo entero. A pesar que en países occidentales se ha observado una importante disminución de la incidencia de la enfermedad, aún constituye una causa relevante en cuanto al número de muertes. En Chile, el cáncer gástrico es la primera causa de muerte por tumores malignos. De las enfermedades malignas gástricas, el adenocarcinoma es lejos el más frecuente.

## EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer gástrico es el segundo cáncer más frecuente del mundo, superado solamente por el cáncer de pulmón (1). Posee una alta mortalidad y una variación geográfica significativa (2). A nivel global la incidencia de esta neoplasia está disminuyendo, hecho más marcado en países occidentales, por razones desconocidas (3).

La variación geográfica es una característica del cáncer gástrico. Los países con más altas tasas ajustadas de mortalidad son: Bulgaria, Colombia, Costa Rica, Chile, China, Islandia, Japón, Portugal y algunos países de la ex URSS. Por el contrario, en países como EE.UU., India, Filipinas y la mayoría de los países africanos esta neoplasia es poco relevante (4).

La tasa de mortalidad reportada en Chile es del 20 por 100.000 habitantes, siendo como ya se mencionó la primera causa de mortalidad por tumores malignos. Dentro de nuestro país también la tasa de mortalidad es variable. Es más frecuente en regiones de Chile central que en los extremos geográficos (5).

## ETIOPATOGENIA

Numerosos estudios han demostrado la relación del cáncer gástrico con factores dietéticos (nitrosos, grasas animales, sal, baja ingesta de antioxidantes). Sin embargo, no ha podido demostrarse con certeza la asociación directa con el desarrollo de esta neoplasia. La importancia de identificar la relación entre factores y el cáncer radica en las medidas preventivas que se pueden tomar y así evitar la aparición de la enfermedad (6).

En términos anatómo-patológicos existen dos formas microscópicas distinguibles: la **forma intestinal**, en la cual las células adoptan formas de las glándulas gástricas y con estrecha asociación con factores de riesgos ambientales y dietéticos; y la **forma difusa**, que es más indiferenciada, con debut a edades más tempranas y asociado a peor pronóstico (7). Actualmente se piensa que el cáncer gástrico variedad intestinal tiene un desarrollo escalonado desde un epitelio normal a adenoma y carcinoma, con cada uno de los peldaños asociado una mutación genética específica. Aparentemente el desencadenante inicial es la inflamación crónica asociada a la infección crónica por *Helicobacter pylori* (8). Los pasos serían mucosa normal, inflamación crónica y gastritis atrófica, metaplasia intestinal, displa-

sia y finalmente cáncer. En cuanto a la variedad difusa no se conoce hasta ahora que existe una progresión histopatológica similar a la forma intestinal.

Siempre se ha asociado el cáncer gástrico con diversos tipos de factores ambientales, como ingesta excesiva de alimentos ricos en sal, alimentos ahumados y conservados en vinagre, así como el bajo consumo de alimentos ricos en antioxidantes. También en países desarrollados ha existido una clara relación entre el mayor consumo de alimentos refrigerados y la disminución en la incidencia de este tipo de cáncer. El tabaquismo, otro factor relacionado a otros tipos de cáncer, también se asocia a esta neoplasia (9, 10).

Más controversial aún es la asociación que tiene este cáncer con el nivel socioeconómico (11). Se podría pensar que un nivel socioeconómico bajo podría relacionarse a la ingesta de alimentos que predisponen a este tipo de tumor, sin embargo en estudios nacionales no ha sido posible demostrar que un nivel socioeconómico bajo sea indicador de la calidad de la alimentación. Otros factores podrían influir en esta asociación, como son la infección por *Helicobacter pylori* que sería más frecuente en este grupo socioeconómico, la falta de refrigeración de alimentos y la exposición a carcinógenos ambientales relacionados con la actividad laboral (12).

Los factores hereditarios han sido ampliamente estudiados en el cáncer gástrico. La entidad denominada Cáncer Gástrico Hereditario, se asocia a una **mutación del gen de la E-Cadherina**, la que codifica proteínas relacionadas a la adhesión y comunicación intercelular. Se presenta en individuos jóvenes, habitualmente la segunda o tercera década de la vida, con la variedad difusa o indiferenciada como el rasgo anatómo-patológico más relevantes. Actualmente existe la posibilidad de realizar estudio genético en individuos con sospecha clínica de cáncer gástrico hereditario, con el objetivo de entregar un adecuado consejo genético a los descendientes, que incluye en casos seleccionados, la indicación de gastrectomía total profiláctica (13-15).

También existen condiciones mórbidas predisponentes al desarrollo de cáncer gástrico: esófago de Barrett (16), gastritis atrófica, anemia pernicioso y metaplasia intestinal de la mucosa gástrica. Otros factores son los adenomas gástricos, el antecedente gastrectomía subtotal previa y la enfermedad de Menetrier (17). El esófago de Barrett ha sido la condición más ampliamente estudiada en la literatura anglosajona. El riesgo de desarrollar un cáncer en una mucosa esofágica alterada (18-21), como en el caso del Barrett, ha sido estimada entre 2 a 57 veces el de la población normal, y con un riesgo acumulativo entre 0.2 al 2% anual. La anemia pernicioso aparece como secuela de la gastritis crónica atrófica autoinmune. El riesgo de cáncer es variable de acuerdo a la duración de la enfermedad y la ubicación geográfica, pero en general entre un 5 a un 10% de los pacientes con anemia pernicioso desarrolla un cáncer gástrico.

En cuanto a los adenomas gástricos, (22) éstos tienen un riesgo de



malignización con tamaños mayores a 2 cm y por lo tanto tienen indicación de resección. El cáncer gástrico del muñón es una entidad claramente establecida y corresponde la aparición de un cáncer en el remanente gástrico después de una gastrectomía sub total (23, 24), habitualmente reconstruida con una gastroyeyunoanastomosis tipo Bilroth II. Generalmente aparecen entre 15 a 20 años post cirugía inicial y por lo tanto la recomendación es el control endoscópico para todos aquellos pacientes portadores de esta condición.

### CUADRO CLÍNICO

El cáncer gástrico tiende a manifestarse con síntomas leves e inespecíficos en sus inicios, por lo cual rara vez son causa de consulta médica. El cáncer gástrico incipiente (aquella lesión que compromete la mucosa o submucosa) es asintomático el 80% de los casos, y en el 20% restante aparecen síntomas inespecíficos similares a un síndrome ulceroso y ocasionalmente náuseas, anorexia o saciedad precoz (25). Síntomas más alarmantes como una hemorragia digestiva alta o pérdida de peso significativa se presenta en menos del 2% de los casos precoces. En el cáncer gástrico avanzado, la sintomatología es más florida siendo frecuentes el dolor abdominal y la baja de peso (60% de los casos) (26, 27). También suelen presentar anorexia, náuseas, vómitos, anemia, disfagia, hemorragia digestiva y saciedad precoz. La anemia de causa no aparente en un adulto, debe obligar a realizar endoscopia digestiva alta y baja para descartar/confirmar tumores digestivos. Este tipo de sintomatología ha determinado que la mayoría de los casos de cáncer gástrico en nuestro país el diagnóstico

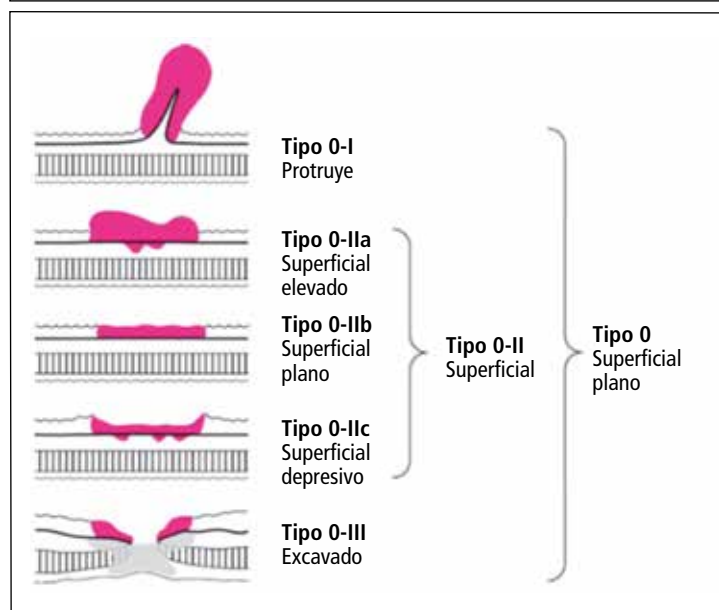
se realicen en etapas avanzadas de la enfermedad, y el cáncer gástrico incipiente sólo sea detectado en alrededor de un 10% del total. La diseminación del cáncer gástrico ocurre preferentemente al hígado y peritoneo dando síntomas específicos como masa abdominal palpable en hipocondrio derecho o hepatomegalia neoplásica y ascitis.

El diagnóstico se realiza mediante una endoscopia digestiva alta y la biopsia (28). La endoscopia además de visualizar la lesión, determina su forma macroscópica, tamaño, localización y en ojos experimentados una estimación de la profundidad. Desde el punto de vista macroscópico el cáncer gástrico se clasifica en lesiones incipientes y avanzadas (Figura 1 y 2). Esta clasificación propuesta en la década del 60 por la asociación japonesa para el estudio del cáncer gástrico, persiste hasta nuestros días y se utiliza en la práctica habitual del manejo de estos pacientes. Tiene un significado pronóstico y determina en la mayoría de los casos la conducta a seguir.

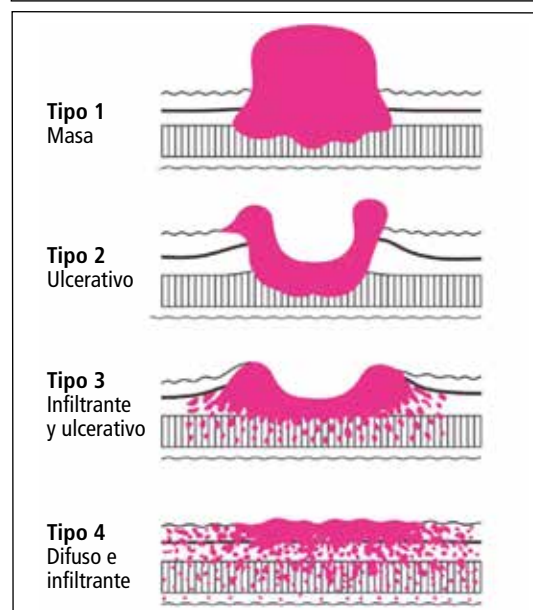
Además de la endoscopia, se cuenta con la radiología con doble contraste (29), que permite, al igual que la endoscopia, determinar la forma macroscópica, el tamaño y localización de la lesión. Es sin lugar a dudas una buena herramienta para el cirujano puesto que agrega una visión más panorámica de la característica de la lesión y de los límites proximal y distal.

Una vez diagnosticada la lesión, se debe proceder al estudio de diseminación. Se considera como estudio mínimo para este paso la tomografía axial computada de abdomen y pelvis, que básicamente

**FIGURA 1. CLASIFICACIÓN MACROSCÓPICA DEL CÁNCER GÁSTRICO INCIPIENTE**



**FIGURA 2. CLASIFICACIÓN MACROSCÓPICA DEL CÁNCER GÁSTRICO AVANZADO**



está orientada a precisar la existencia de metástasis linfodiales, hepáticas y peritoneales, esta última con mayor rango de error (30, 31). Con una adecuada preparación del estómago es posible precisar la morfología, extensión, y localización del tumor primario, logrando un acercamiento bastante preciso del factor T, utilizado en la clasificación TNM, de amplia difusión (Tabla 1). En caso de sospecha clínica de carcinomatosis es posible el empleo de la laparoscopia de estadificación (32-34) que en muchos casos evita una laparotomía innecesaria. Otras herramientas disponibles son la endosonografía (35), que determina la profundidad de la lesión con mayor precisión que los exámenes anteriores, con gran valor en la discriminación de lesiones mucosas de las submucosas y por ende de la terapia a realizar (endoscópica versus quirúrgica, ver más adelante). Estudios de diseminación ósea o cerebral no se consideran indispensable para realizar una cirugía resectiva en pacientes asintomáticos al igual que la tomografía axial computada del tórax excepto en lesiones que comprometen la unión gastroesofágica o el esófago propiamente tal.

Una vez diagnosticado y estadificado el paciente mediante la clasificación TNM clínica, empleando la letra c como prefijo, (cTNM), permitirá la orientación de la terapia multimodal.

### SCREENING Y PREVENCIÓN

Desde principio de la década del 60 se han realizado estudios masivos de detección radiológica del cáncer gástrico en Japón (36). Esta conducta ha demostrado con los años disminuir radicalmente la mortalidad por cáncer gástrico (37). En países occidentales en que la incidencia de esta neoplasia es mucho menor, la utilidad de estas pesquisas son más discutibles por su baja relación costo beneficio (38). Por otra parte dada la letalidad del cáncer gástrico y su asociación con la infección crónica por *Helicobacter pylori*, se han realizado estudios de erradicación masiva a población de alto riesgo, no demostrándose fehacientemente que esta sea una medida significativa en la reducción de la mortalidad. Uno de los pocos estudios prospectivos demostró que pacientes tratados endoscópicamente por un cáncer gástrico

incipiente, tenían una menor incidencia de recurrencia cuando se erradicaba el *Helicobacter pylori*. Mientras esperamos la aparición de estudios aleatorizados o prospectivos y placebo-control para evaluar este problema, parece razonable la prevención con erradicación en grupos de mayor riesgo (39, 40).

### TRATAMIENTO DEL CÁNCER GÁSTRICO

El mejor conocimiento de la biología tumoral del cáncer gástrico ha permitido que el tratamiento actual se haya definido como individualizado, multidisciplinario y multimodal (41). Individualizado significa aplicar la mejor terapia que asegure curación de la enfermedad con la menor invasión posible, destacando en este punto la irrupción de la endoscopia como arma terapéutica y la laparoscopia. Sin embargo, la cirugía radical sigue siendo el pilar fundamental del tratamiento del cáncer gástrico avanzado.

### TRATAMIENTO DEL CÁNCER GÁSTRICO INCIPIENTE

Hasta hace una década el tratamiento del cáncer gástrico incipiente era la cirugía radical (42, 43). Sin embargo, la irrupción de la endoscopia y la laparoscopia ha cambiado el enfoque de manejo. Las lesiones incipientes con compromiso solo de la capa mucosa, de pequeño tamaño y no ulceradas son factibles de reseca por vía endoscópica. Evidentemente que esta técnica avanzada debe ser realizada en centros con alto entrenamiento, de manera de garantizar que los resultados obtenidos sean similares a los de la cirugía clásica.

Existen dos técnicas endoscópicas disponibles: la mucosectomía y la resección endoscópica submucosa (44, 45). La mucosectomía consiste en la elevación de la lesión por medio de la inyección submucosa de una solución líquida y resección por medio de un asa de alambre que permite a su vez electrofulguración para hemostasia. La resección endoscópica submucosa es más compleja que la anterior y consiste en la disección por el plano submucoso, de una placa o estampilla, a veces bastante extensa, de mucosa. La curabilidad de este tipo de tra-

**TABLA 1. CLASIFICACIÓN TNM 2010 PARA CÁNCER GÁSTRICO**

		N° Linfon. + Profundidad	N0	N1	N2	N3a	N3b	M1
			0	1-2	3-6	7-15	>16	
<b>M0</b>	T1	Mucosa, submucosa	IA	IB	IIA	IIB	IIB	IV
	T2	Muscular propia	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIA	IV
	T3	Subserosa	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIB	IV
	T4a	Serosa	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IIIC	IV
	T4b	Estructuras vecinas	IIIB	IIIB	IIIC	IIIC	IIIC	IV
<b>M1</b>			IV	IV	IV	IV	IV	IV

tamiento, cuando se cumplen los criterios de *respetabilidad*, alcanza el 100% de los casos. Las lesiones incipientes con compromiso hasta submucosa tienen una posibilidad de metástasis linfáticas locales de 15 a 20% por lo que un tratamiento endoscópico local gástrico no está indicado. Este tipo de lesiones requiere, al igual que las lesiones avanzadas, una cirugía con resección del tumor primario gástrico y una disección linfática. La cirugía para este tipo de tumores tiene una curabilidad cercana al 95% (46).

Por lo tanto para el cáncer gástrico incipiente, el tratamiento endoscópico está claramente indicado en los pacientes en que existe un mínimo riesgo de metástasis linfáticas y las que es posible reseccionar en block la lesión gástrica. La sociedad japonesa de cáncer gástrico define criterios estándar y criterios extendidos para tratamiento endoscópico (Tabla 2). Los criterios estándar tienen indicación de mucosectomía y los criterios extendidos de disección endoscópica submucosa (47).

La definición de procedimiento potencialmente curativo definitivo le otorga el estudio de anatomía patológica. La pieza extraída debe ser extendida y fijada de inmediato y posteriormente analizada por el patólogo con el fin de establecer los límites radiales y en profundidad. En la Tabla 3 se muestran los criterios de curabilidad de una resección endoscópica. Cuando no se cumplen estos criterios en general se debe recurrir a la cirugía clásica (48).

Como el compromiso linfático del cáncer gástrico incipiente es como máximo 20%, hay un 80% de pacientes en la cual si se sometiesen a cirugía y disección linfática clásica tendrían una cirugía innecesaria. Para evaluar el compromiso linfático en forma exacta durante la cirugía

**TABLA 2. CRITERIOS ESTÁNDAR Y EXTENDIDOS PARA RESECCIÓN ENDOSCÓPICA EN CÁNCER GÁSTRICO INCIPIENTE**

Criterios estándares	Criterios extendidos
1- Compromiso solo de la mucosa (T1a)	1- Compromiso solo de la mucosa (T1a)
2- Adenocarcinoma gástrico bien diferenciado	2- Diferenciado, no ulcerado, > de 2 cm.
3- No ulcerados	3- Diferenciado, ulcerado y < de 3 cm.
4- Diámetro menor de 2 cm.	4- Indiferenciado, no ulcerado y < de 2 cm.

**TABLA 3. CRITERIOS DE RESECCIÓN ENDOSCÓPICA CURATIVA EN CÁNCER GÁSTRICO INCIPIENTE**

Resección en bloque - márgenes horizontal y vertical (-) invasión linfo-vascular (-)				
Tipo histológico	Tamaño	Ulceración	Profundidad	
Diferenciado	> 2cm.	( - )	T1a	
Diferenciado	< 3 cm.	( + )	T1a	
Indiferenciado	<2 cm.	( - )	T1a	
Diferenciado	<3 cm.		T1b	Sm1

se ha ideado la técnica de linfonodo centinela, (49, 50), con resultados dispares y aun no definitivos, por lo tanto es considerada actualmente con una técnica en investigación, compleja y controvertida.

La irrupción de la laparoscopia es otro avance en la cirugía del cáncer gástrico incipiente. La gastrectomía laparoscópica más disección linfática D1+ ha demostrado en grandes series orientales, resultados similares a la gastrectomía mediante laparotomía (51, 52). Sin embargo, esta es una técnica demandante, que requiere gran entrenamiento y dado el bajo porcentaje de lesiones incipientes en nuestro medio, la experiencia suele ser más bien acotada y anecdótica. De todos modos la gastrectomía laparoscópica D1+ es estándar de tratamiento para el cáncer gástrico incipiente no susceptible a terapia endoscópica (53).

## TRATAMIENTO DEL CÁNCER GÁSTRICO AVANZADO

El pilar fundamental del tratamiento del cáncer gástrico avanzado es la cirugía. El objetivo de esta es lograr una resección R0. Los puntos controversiales de la cirugía R0 en cáncer gástrico avanzado son:

### 1) Márgenes de resección

La gastrectomía con intención curativa debe asegurar suficiente márgenes del tumor primario que garanticen su erradicación completa. Se recomienda un margen proximal de 3 cms para lesiones tipo Borrmann I y II y de 5 centímetros para lesiones Borrmann III y IV (48).

La biopsia rápida es fundamental para la evaluación del margen proximal en cáncer gastroesofágico.

### 2) Linfadenectomía

Este es quizás el aspecto más controversial de la cirugía en cáncer gástrico (54, 55). Dos series prospectivas randomizadas europeas han

puesto en duda la efectividad de este procedimiento en cuanto a mejoría de la supervivencia. Sin embargo en el análisis de supervivencia a 15 años de la serie holandesa (56, 57), se demostró beneficio a favor de la linfadenectomía extendida tipo D2. Existen también otros reportes tanto nacionales como orientales, que apoyan la superioridad de la linfadenectomía extendida D2, ya que es posible realizarla con cifras de morbimortalidad menores a las reportadas en las series europeas mencionadas (58, 59).

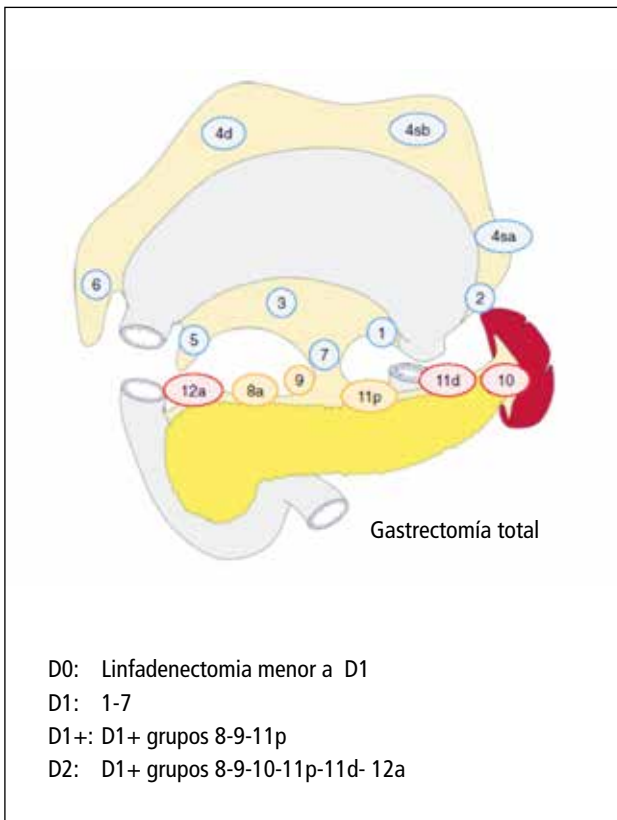
Si para los autores japoneses la superioridad de la cirugía D2 es un hecho indiscutible, se plantearon la necesidad de evaluar el valor de realizar una cirugía aún mas extendida, como la linfadenectomía para-aórtica. La serie que probó dicha postura fue llevada a cabo por Sasako, en un estudio randomizado y prospectivo (60, 61). Los resultados fueron publicados el año 2008, y no se demostró una mejor supervivencia del grupo con disección para-aórtica versus la disección estándar D2. Por estas razones, la disección linfática de la segunda barrera (D2) es aceptada actualmente como la linfadenectomía estándar para el tratamiento quirúrgico del cáncer gástrico avanzado.

Las distintas clasificaciones existentes evalúan de distinta manera el compromiso linfonodal. La clasificación japonesa del cáncer gástrico (1998) consideraba la localización de las metástasis linfonodales en relación al tumor primario como el método de definir este compromiso. En cambio, la clasificación occidental TNM (1997) consideraba el número de linfonodos comprometidos independiente de la localización. Sin embargo, con la publicación de la edición 7° de TNM y la Clasificación japonesa del 2011, se logró la unificación de criterios de definición del factor N, tomando en consideración el número de linfonodos comprometidos. También en esta última clasificación japonesa se definió que es lo que se considera D2 en cáncer gástrico, de acuerdo al tipo de resección gástrica (Figuras 3 y 4).

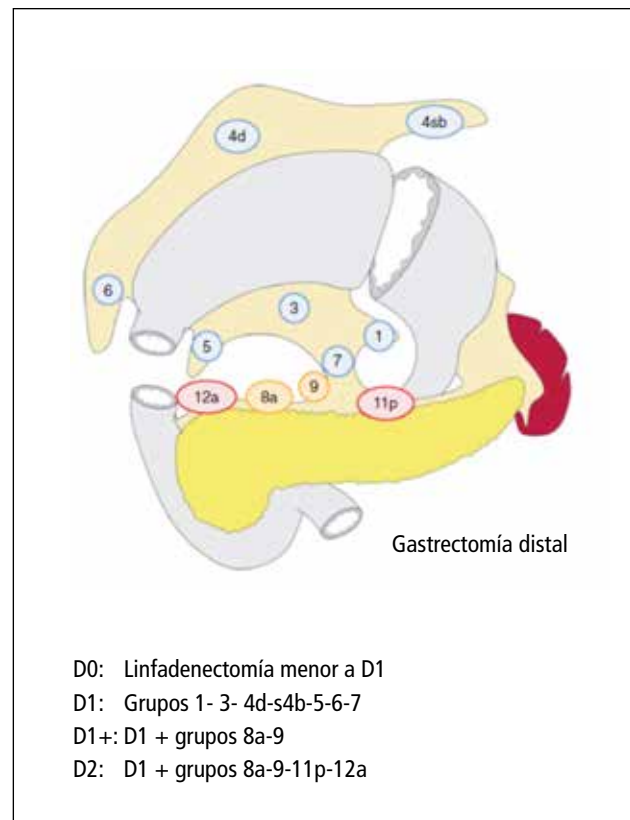
### 3) Esplenectomía

El realizar en forma rutinaria la esplenectomía junto a la resección del tumor primario fue una controversia hasta hace algún tiempo. El objetivo de la esplenectomía es realizar un adecuado vaciamiento linfonodal del pedículo esplénico como parte de la disección tipo D2. Sin embargo, diversos autores han mostrado cifras de supervivencia

**FIGURA 3. DEFINICIÓN DE DISECCIÓN LINFÁTICA PARA GASTRECTOMÍA TOTAL EN CÁNCER GÁSTRICO AVANZADO**



**FIGURA 4. DEFINICIÓN DE DISECCIÓN LINFÁTICA PARA GASTRECTOMÍA SUBTOTAL EN CÁNCER GÁSTRICO AVANZADO**



similares para los grupos con y sin esplenectomía, pero con mayor morbilidad para el grupo resectivo. La indicación actual de esplenectomía en cáncer gástrico avanzado son aquellas lesiones de tercio superior y curvatura mayor gástrica o aquellos casos con evidente compromiso linfonodal a este nivel (62).

#### 4) Pancreatectomía

La pancreatectomía distal fue parte la cirugía estándar del cáncer gástrico avanzado hasta hace algún tiempo. El objetivo era la resección en block de los linfonodos de la arteria esplénica por el borde superior del páncreas. Esta resección implicaba de todos modos un aumento de la mortalidad y morbilidad posoperatoria. Maruyama, demostró resultados de supervivencia similares entre grupos con pancreatectomía distal y aquellos con disección linfática de la arteria esplénica sin pancreatectomía, pero con disminución significativa de la morbi-mortalidad. La indicación actual de la pancreatectomía distal es la invasión directa del órgano por el tumor primario o el compromiso linfonodal evidente de la arteria esplénica (43).

#### 5) Omentectomía

La resección del omento mayor forma parte de la cirugía estándar del cáncer gástrico avanzado. No implica riesgo de la morbo-mortalidad y asegura la resección de una barrera tumoral biológica. En lesiones incipientes es posible la preservación de la mayor parte del epiplón, resecaando los vasos gastro-epiploicos y su cadena linfática.

### CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA EN CÁNCER GÁSTRICO

La aparición de la cirugía laparoscópica o mínimamente invasiva ocurrida en los últimos años ha hecho que esta constituya también una alternativa quirúrgica para el tratamiento del cáncer gástrico. Han sido publicadas grandes series de pacientes operados por esta vía, principalmente orientales y abocadas a cáncer gástrico incipiente. La gran experiencia es en gastrectomías distales con disección linfática D2 (53).

Al igual que en otras patologías oncológicas digestivas, la cirugía laparoscópica constituye solo una vía más para el abordaje de esta enfermedad, respetando los principios oncológicos específicos discutidos en los puntos de más arriba. Aún es extremadamente controversial el valor de la cirugía laparoscópica en cáncer gástrico avanzado.

### ADYUVANCIA Y NEOADYUVANCIA EN CÁNCER GÁSTRICO

La cirugía extendida tipo D2 en cáncer gástrico avanzado logra cifras de supervivencia inferiores al 50% a 5 años, por lo que el valor de la adyuvancia es un tema de actualidad y con grandes perspectivas a futuro.

Existe especial interés sobre los promisorios resultados de la quimioterapia neoadyuvante y la quimio-radioterapia adyuvante. El año 2006 se publicaron los resultados del estudio MAGIC (63), que comparó dos grupos de pacientes con estadios II y III sometidos a

quimioterapia peri operatoria (quimioterapia-cirugía-quimioterapia) versus cirugía exclusiva. En el grupo con quimioterapia se observó una disminución del estadio y tamaño tumoral y más importante aún una mejora significativa en el tiempo libre de enfermedad y supervivencia a 5 años. La conclusión final es que este es el primer estudio prospectivo y randomizado que demostró beneficios de la quimioterapia peri operatoria en cáncer gástrico avanzado. Estos resultados han sido confirmados en distintas series con esquemas similares, aunque no iguales, de quimioterapia.

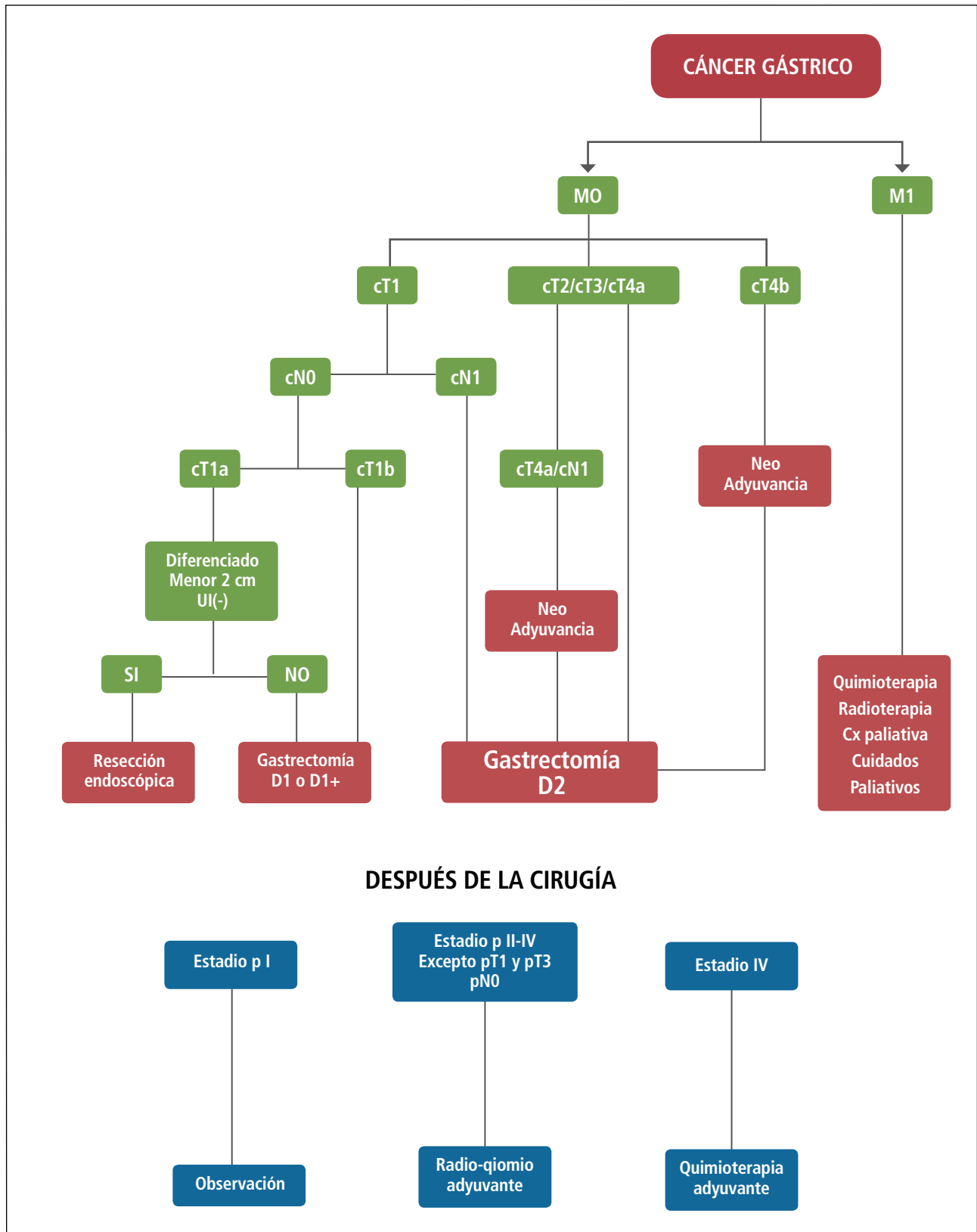
La quimioterapia adyuvante (indicada posterior a cirugía) ha sido investigada desde hace bastante tiempo para tratar de disminuir las recurrencias y mejorar la supervivencia en cáncer gástrico avanzado (64). Los resultados iniciales fueron desalentadores. Sin embargo el año 2007 se publicaron los resultados de un estudio cooperativo y randomizado japonés (65) que comparó la supervivencia a 5 años entre pacientes que recibieron quimioterapia postoperatoria en base a S1 (fluoropiridimina oral) versus cirugía exclusiva. El grupo que recibió S1 presentó una supervivencia a 3 años superior en 10% con el grupo de cirugía exclusiva. Con estos resultados, en oriente, la adyuvancia estándar para el cáncer gástrico es la quimioterapia en base a S1.

Los resultados publicados por McDonald (66) empleando quimio y radioterapia posoperatoria en cáncer gástrico avanzado también son interesantes y alentadores, aunque controversiales. El tratamiento adyuvante consistió en cinco ciclos post-operatorios de 5-fluoruracilo y Leucovorina más 45 Gy de radioterapia externa. Esta serie demostró una supervivencia a tres años significativamente mayor para pacientes sometidos a quimio-radioterapia post operatoria. Las críticas fundamentales a este trabajo se refieren a la calidad de la cirugía, ya que en el 90% de los casos fue una resección gástrica D1. Además se critica la tolerancia limitada del tratamiento ya que sólo el 64% del grupo total completo el tratamiento planeado. Todos estos elementos han hecho que la quimio y radioterapia posoperatoria no sean aceptadas ampliamente en Japón y en Europa. Existe además publicada una serie coreana (67, 68) con quimio radioterapia posoperatoria más cirugía D2, con resultados favorable a la adyuvancia, sin embargo este es un estudio no aleatorio.

### PALIACIÓN EN CÁNCER GÁSTRICO

En Chile, existe un porcentaje significativo de pacientes que se presentan con tumores localmente avanzados o diseminados al momento del diagnóstico, y que el objetivo del tratamiento es la paliación de síntomas. La paliación cáncer gástrico está indicada para obstrucción, en tumores proximales y distales o el sangrado manifestado por hemorragia digestiva. Las alternativas disponibles van desde la paliación endoscópica, la cirugía derivativa y la resección gástrica paliativa (69). La elección de alguna de estas alternativas depende del contexto clínico y del buen criterio del equipo tratante (70). El esquema general de manejo del cáncer gástrico se muestra en la Figura 5.

FIGURA 5. ESQUEMA GENERAL DE MANEJO DEL CÁNCER GÁSTRICO



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Biffi R., Luca F.: Surgical outcome after docetaxel-based neoadjuvant chemotherapy in locally-advanced gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2010 21; 16(7): 868-874
2. Pisani P, Parkin D, Bray F, Ferlay J. Estimates of the Worldwide Mortality From 25Cancers in 1990. *Int. j. Cancer*; 1999; 83: 18-29.
3. Ferlay J, Shin H, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin D. Estimates of Worldwide burden of cancer in 2008: Globocan 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893- 2917.
4. Kamangar F, Dores G, Anderson W. Patterns of Cancer Incidence, Mortality, andPrevalence Across Five Continents: Defining Priorities to Reduce Cancer Disparities inDifferent Geographic Regions of the World. *J. Clin. Oncology* 2006, 24:2137-2150.
5. Icaza G, Nuñez L, Torres F, Diaz N, Varela D. Distribución geográfica de mortalidadpor tumores malignos de estómago, tráquea, bronquios y pulmón, Chile 1997-2004. *Rev Med Chile* 2007, 135:1397-1405.
6. Kelley, J. R., Duggan, J. M. . Gastric cancer epidemiology and risk factors. *Journal of clinical epidemiología* 2003, 56(1): 1-9.
7. Laurén, P. A., Nevalainen, T. J. . 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*, 1993, 71(10): 2926-2933.
8. Blaser M, Berg D. *Helicobacter pylori* genetic diversity and risk of human disease. *J Clin Invest* 2001, 107: 767-73.
9. Compare, D., Rocco, A., Nardone, G. . Risk factors in gastric cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2010, 14(4): 302-8.
10. Kelley, J. R., Duggan, J. M. . Gastric cancer epidemiology and risk factors. *Journal of clinical epidemiology*, 2003, 56(1): 1-9.
11. Ward, E., Jemal, A., Cokkinides, V., Singh, G. K., Cardinez, C., Ghafoor, A., & Thun, M. . Cancer disparities by race/ethnicity and socioeconomic status. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2008, 54(2): 78-93.
12. Gammon, M. D., Ahsan, H., Schoenberg, J. B., West, A. B., Rotterdam, H., Niwa, S., Fraumeni, J. F. . Tobacco, alcohol, and socioeconomic status and adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *Journal of the National Cancer Institute*, 1997, 89(17): 1277-1284.
13. Oliveira, C., Seruca, R., Carneiro, F. . Hereditary gastric cancer. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 2009, 23(2): 147-157.
14. Pharoah, P. D., Guilford, P., & Caldas, C. . Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterología* 2001, 121(6): 1348-1353.
15. Huntsman, D. G., Carneiro, F., Lewis, F. R., MacLeod, P. M., Hayashi, A., Monaghan, K. G., ... & Caldas, C. . Early gastric cancer in young, asymptomatic carriers of germline E-cadherin mutations. *New England Journal of Medicine* 2001, 344(25): 1904-1909.
16. Crew, K. D., Neugut, A. I. . Epidemiology of gastric cancer. *World Journal of Gastroenterology*, 2006, 12(3): 354.
17. Lundegårdh, G., Adami, H. O., Helmick, C., Zack, M., & Meirik, O. . Stomach cancer after partial gastrectomy for benign ulcer disease. *New England Journal of Medicine* 1998, 319(4): 195-200.
18. ESOPHAGUS, S. O. B. S. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. 2008, *Am J Gastroenterol*, 103: 788-797.
19. Shaheen, N., & Ransohoff, D. F. . Gastroesophageal reflux, Barrett esophagus, and esophageal cancer. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2002, 287(15): 1972-1981.
20. Bytzer, P., Christensen, P. B., Damkier, P., Vinding, K., & Seersholm, N. . Adenocarcinoma of the esophagus and Barrett's esophagus: a population-based study. *The American journal of gastroenterología* 1999, 94(1): 86-91.
21. Cameron, A. J., Lomboy, C. T., Pera, M., Carpenter, H. A. . Adenocarcinoma of the esophagogastric junction and Barrett's esophagus. *Gastroenterología* 1995, 109(5): 1541-1546.
22. Uefuji, K., Ichikura, T., Mochizuki, H. . Expression of cyclooxygenase 2 in human gastric adenomas and adenocarcinomas. *Journal of surgical oncology*, 2001, 76(1): 26-30.
23. Stalsberg, H., Taksdal, S. . Stomach cancer following gastric surgery for benign conditions. *The Lancet*, 1971, 298(7735): 1175-1177.
24. Caygill, C. J., Kirkham, J., Hill, M., & Northfield, T. . Mortality from gastric cancer following gastric surgery for peptic ulcer. *The Lancet*, 1986, 327(8487): 929-931.
25. Boldys, H., Marek, T. A., Wanczura, P., Matusik, P., Nowak, A. . Even young patients with no alarm symptoms should undergo endoscopy for earlier diagnosis of gastric cancer. *Endoscopy*, 2003, 35(1): 61.
26. Breslin, N. P., Thomson, A. B. R., Bailey, R. J., Blustein, P. K., Meddings, J., Lalor, E., Sutherland, L. R. . Gastric cancer and other endoscopic diagnoses in patients with benign dyspepsia. *Gut*, 2000, 46(1): 93-97.
27. Everett, S. M., & Axon, A. T. R. . Early gastric cancer in Europe. 1997 *Gut*, 41(2):142-150.
28. Tajiri, H., Doi, T., Endo, H., Nishina, T., Terao, T., Hyodo, I., . Yagi, K. . Routine endoscopy using a magnifying endoscope for gastric cancer diagnosis. *Endoscopy*, 2002 34(10): 772.
29. Miller, F. H., Kochman, M. L., Talamonti, M. S., Ghahremani, G. G., Gore, R. M. . Gastric cancer: radiologic staging. *Radiologic Clinics of North America*, 1997 35(2):331-350.
30. Fukuya, T., Honda, H., Kaneko, K., Kuroiwa, T., Yoshimitsu, K., Irie, H., Masuda, K. . Efficacy of helical CT in T-staging of gastric cancer. *Journal of computer assisted tomography*, 1997, 21(1): 73-81.
31. Fukuya, T., Honda, H., Hayashi, T., Kaneko, K., Tateshi, Y., Ro, T., Masuda, K. (1995). Lymph-node metastases: efficacy for detection with helical CT in patients with gastric cancer. *Radiology*, 1995, 197(3): 705-711.
32. Mansfield, P. F. . Laparoscopic staging for gastric cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 2001, 8(8): 622-623.
33. Lowy, A. M., Mansfield, P. F., Leach, S. D., Ajani, J. Laparoscopic staging for gastric cancer. *Surgery*, 1996, 119(6): 611-614.
34. Stell, D. A., Carter, C. R., Stewart, I., Anderson, J. R. . Prospective comparison of laparoscopy, ultrasonography and computed tomography in the staging of gastric cancer. *British journal of surgery*, 1996, 83(9): 1260-1262.
35. Grimm, H., Binmoeller, K. F., Hamper, K., Koch, J., Henne-Bruns, D., Soehendra, N. . Endosonography for preoperative locoregional staging of esophageal and gastric cancer. *Endoscopy*, 1993, 25(3): 224.
36. Hisamichi, S. (1989). Screening for gastric cancer. *World journal of surgery*, 1989, 13(1): 31-37.
37. Leung, W. K., Wu, M. S., Kakugawa, Y., Kim, J. J., Yeoh, K. G., Goh, K. L., ... & Sung, J. J. . Screening for gastric cancer in Asia: current evidence and practice. *The lancet oncology*, 2008, 9(3): 279-287.
38. Tsubono, Yoshitaka, and Shigeru Hisamichi. "Screening for gastric cancer in Japan." *Gastric cancer* 2000, 3(1): 9-18.

39. Parsonnet, J., Harris, R. A., Hack, H. M., & Owens, D. K. (1996). Modelling cost-effectiveness of *Helicobacter pylori* screening to prevent gastric cancer: a mandate for clinical trials. *The Lancet*, 1996, 348: 150-154.
40. Wong, Benjamin Chun-Yu, et al. "Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China." *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2004, 291: 187-194.
41. Roukos, D. H. (2000). Current status and future perspectives in gastric cancer management. *Cancer treatment reviews*, 2000, 26(4): 243.
42. Maruyama, K., Okabayashi, K., & Kinoshita, T. . Progress in gastric cancer surgery in Japan and its limits of radicality. *World journal of surgery*, 1987, 11(4): 418-425.
43. Maehara, Y., Kakeji, Y., Oda, S., Takahashi, I., Akazawa, K., Sugimachi, K. (2000). Time trends of surgical treatment and the prognosis for Japanese patients with gastric cancer. *British journal of cancer*, 2000, 83(8): 986.
44. Gotoda, T. . Endoscopic resection of early gastric cancer. *Gastric cancer* 2007, 10(1): 1-11.
45. Oda, I., Gotoda, T., Hamanaka, H., Eguchi, T., Saito, Y., Matsuda, T., Ono, H. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: technical feasibility, operation time and complications from a large consecutive series. *Digestive endoscopy*, 2004, 17(1): 54-58.
46. Gotoda, T., Yamamoto, H., & Soetikno, R. M. . Endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. *Journal of gastroenterology*, 2006, 41(10): 929-942.
47. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric Cancer*, 2011, 14(2): 113-123.
48. Oda, I., Gotoda, T., Sasako, M., Sano, T., Katai, H., Fukagawa, T., . Saito, D. Treatment strategy after non curative endoscopic resection of early gastric cancer. *British Journal of Surgery*, 2008, 95(12): 1495-1500.
49. Hiratsuka, M., Miyashiro, I., Ishikawa, O., Furukawa, H., Motomura, K., Ohigashi, H., Koyama, H. . Application of sentinel node biopsy to gastric cancer surgery. *Surgery* 2001, 129(3): 335.
50. Aikou, T., Higashi, H., Natsugoe, S., Hokita, S., Baba, M., & Tako, S. (2001). Can sentinel node navigation surgery reduce the extent of lymph node dissection in gastric cancer?. *Annals of surgical oncology*, 2001, 8(9 Suppl): 90S.
51. Tanimura, S., Higashino, M., Fukunaga, Y., Takemura, M., Tanaka, Y., Fujiwara, Y., Osugi, H. . Laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: experience with more than 600 cases. *Surgical endoscopy*, 2008, 22(5): 1161-1164.
52. Kitano, S., Shiraishi, N., Uyama, I., Sugihara, K., & Tanigawa, N. . A multicenter study on oncologic outcome of laparoscopic gastrectomy for early cancer in Japan. *Annals of surgery* 2007, 245(1): 68.
53. Goh, P. M., Khan, A. Z., So, J. B., Lomanto, D., Cheah, W. K., Muthiah, R., Gandhi, A. Early experience with laparoscopic radical gastrectomy for advanced gastric cancer. *Surgical Laparoscopy Endoscopy & Percutaneous Techniques*, 2001, 11(2):83-87.
54. Bonenkamp, J. J., Hermans, J., Sasako, M., Welvaart, K., Songun, I., Meyer, S., ... & van de Velde, C. J. H. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *New England Journal of Medicine*, 1999, 340(12):908-914.
55. Martin, R. C., II, D. P. J., Brennan, M. F., Karpeh, M. . Extended local resection for advanced gastric cancer: increased survival versus increased morbidity. *Annals of surgery*, 2002, 236(2): 159.
56. Hartgrink H., Van de Velde H., Bonenkamp L. : Extended lymph node dissection for gastric cancer: Who may benefit? Final results of the randomized dutch gastric cancer group trial. *J of Clin Oncol* 2004; 22:345-353
57. Songun, I., Putter, H., Kranenbarg, E. M. K., Sasako, M., & van de Velde, C. J. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *The lancet oncology*, 2010, 11(5): 439-449.
58. García C, Benavides C, Apablaza S, et al. Resultados del tratamiento quirúrgico del cáncer gástrico. Análisis de 423 casos. *Rev Méd Chile* 2007; 135: 687-95.
59. Roukos, D., Lorenz, M., & Encke, A. (1998). Evidence of survival benefit of extended(D 2) lymphadenectomy in Western patients with gastric cancer based on a new concept: A prospective long-term follow-up study. *Surgery*, 1998, 123(5): 573-578.
60. Sano, T., Sasako, M., Yamamoto, S., Nashimoto, A., Kurita, A., Hiratsuka, M., Okajima, K. . Gastric cancer surgery: morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy—Japan Clinical Oncology Group study 9501. *Journal of clinical oncology* 2004, 22(14): 2767-2773.
61. Sasako, M., Sano, T., Yamamoto, S., Kurokawa, Y., Nashimoto, A., Kurita, A., Okajima, K. . D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *New England Journal of Medicine* 2008, 359(5): 453-462.
62. Csendes A, Burdiles P, Rojas J, Braghetto I, Diaz JC, Maluenda F A prospective randomized study comparing D2 total gastrectomy versus D2 total gastrectomy plus splenectomy in 187 patients with gastric carcinoma. *Surgery* 2002 131:401-407
63. Cunningham, D., Allum, W. H., Stenning, S. P., Thompson, J. N., Van de Velde, C. J., Nicolson, M., . Chua, Y. J. . Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *New England Journal of Medicine* 2006, 355(1): 11-20.
64. Panzini, I., Gianni, L., Fattori, P. P., Tassinari, D., Imola, M., Fabbri, P., ... & Ravaioli, A. . Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: a meta-analysis of randomized trials and a comparison with previous meta-analyses. *Tumor* 2002, 88(1): 21.
65. Sakuramoto, S., Sasako, M., Yamaguchi, T., Kinoshita, T., Fujii, M., Nashimoto, A., Arai, K. . Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *New England Journal of Medicine*, 2007, 357(18): 1810-1820.
66. Macdonald, J. S., Smalley, S. R., Benedetti, J., Hundahl, S. A., Estes, N. C., Stemmermann, G. N., Martenson, J. A. . Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *New England Journal of Medicine* 2001, 345(10): 725-730.
67. Park, S. H., Kim, D. Y., Heo, J. S., Lim, D. H., Park, C. K., Lee, K. W., ... Kang, W. K. Postoperative chemoradiotherapy for gastric cancer. *Annals of oncology*, 2003, 14(9): 1373-1377.
68. Kim, S., Lim, D. H., Lee, J., Kang, W. K., MacDonald, J. S., Park, C. H., ... & Park, K. (2005). An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 2005, 63(5): 1279.
69. Hartgrink, H. H., Putter, H., Klein Kranenbarg, E., Bonenkamp, J. J., Van de Velde, C. J. H. . Value of palliative resection in gastric cancer. *British journal of surgery*, 2002, 89(11): 1438-1443.
70. Samarasing, I., Chandran, B. S., Sitaram, V., Perakath, B., Nair, A., & Mathew, G. Palliative gastrectomy in advanced gastric cancer: is it worthwhile?. *ANZ journal of surgery*, 2006, 76(1 2): 60-63.

El autor declara no tener conflictos de interés, con relación a este artículo.



# Zepeda

MÁS DE 30 AÑOS DE TRADICIÓN EN SERVICIO

[www.zepeda.cl](http://www.zepeda.cl)

alsa

ovesco

GIVEN  
IMAGING

us endoscopy

BARRX  
MEDICAL

DataSlide 3.0

MEDIVATORS  
REPROCESSING SYSTEMS

EndoSt m

FUJIFILM

Zepeda

José Domingo Cañas 1580 - Ñuñoa - Santiago - Fono (56 -2)23416606 E-Mail [info@zepeda.cl](mailto:info@zepeda.cl)

[www.zepeda.cl](http://www.zepeda.cl)

# ACTUALIZACIÓN EN CÁNCER DE VESÍCULA BILIAR

## GALLBLADDER CANCER: AN UPDATE

DR. MARIO URIBE M. (1, 2), DR. CLAUDIO HEINE T. (2), DR. FREDDY BRITO M. (2), DRA. DIANA BRAVO L. (2)

1. Departamento de Cirugía. Clínica Las Condes. Profesor Titular, Departamento de Cirugía, Sede Oriente – Universidad de Chile.

2. Servicio de Cirugía. Hospital del Salvador – Campus Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Email: muribem@clc.cl

### RESUMEN

*El cáncer de vesícula biliar (CVB) corresponde a una patología altamente prevalente en nuestro país, alcanzando incluso la más alta de incidencia del mundo. Lamentablemente es una enfermedad que sólo presenta síntomas cuando ya se encuentra en estados avanzados. Dentro de los factores de riesgo, la colelitiasis, la obesidad, la edad, el género, infecciones bacterianas y algunos factores genéticos ocupan una posición relevante en su etiopatogenia. El diagnóstico se realiza principalmente por imágenes como la Ultrasonografía (US) y la Tomografía Computada (TC), sin embargo el uso de otros métodos como la Resonancia Nuclear Magnética (RNM) son de gran utilidad. Dentro del diagnóstico se utilizan también algunos marcadores tumorales que pueden servir de ayuda en el seguimiento y el pronóstico en algunos casos. La cirugía es el tratamiento de elección sobre todo en etapas iniciales, ya que muchas veces esta enfermedad se pesquisa como hallazgo de colecistectomías de rutina por colelitiasis.*

*Palabras clave: Cáncer de vesícula, enfermedad vesicular, colelitiasis, colecistectomía.*

### SUMMARY

*Gallbladder cancer (GC) corresponds to a highly prevalent disease. In our country reaching the highest incidence in the*

*world. In many cases GC has no symptoms. These appears in patients with advanced disease. Among the risk factors, cholelithiasis, obesity, age, gender, bacterial and genetic factors are clearly positioned in its pathogenesis. The diagnosis is made primarily as ultrasound imaging (US.) and computed tomography (CT), however the use of other methods such as magnetic resonance imaging (MRI) are useful. Within the diagnosis are also used some tumor markers that may be helpful in monitoring and prognosis values in some cases. Surgery is the treatment of choice especially in initial stages because many times this disease discovery research and routine cholecystectomy for cholelithiasis.*

*Key words: Gallbladder neoplasm, Gallbladder disease, Cholelithiasis, Cholecystectomy.*

### INTRODUCCIÓN

El cáncer de vesícula biliar (CVB) es una enfermedad poco frecuente en el mundo y altamente letal. En 1777, Maximillian de Stoll hizo la primera descripción en la famosa Vienna Clinic. Keen en 1891 realiza la primera resección. En 1978, Piehler y Crichlow redactan el primer gran estudio de CVB demostrando un 5% de supervivencia (SV) en 5835 casos analizados (1). Ya en el año 1931, Garretón Silva destaca la alta frecuencia de CVB al describir que en una serie de 350 pacientes portadores de colecistitis aguda, 4 de ellos se encontraban afectados por una transformación maligna (2). En la actualidad, nuestro país tiene la

más alta incidencia de CVB del mundo con valores de 12,3 y 27,3 en hombres y mujeres por cada 100.000 habitantes respectivamente (3).

En la mayoría de los casos el CVB se presenta como una entidad asintomática y sólo presenta síntomas cuando existe enfermedad avanzada. El pronóstico de vida en todas las etapas del CVB es cercano al 5%. La vida media en los pacientes diagnosticados incidentalmente es de 26,4 meses (4). El objetivo de esta revisión es resumir la información actual existente en esta patología altamente prevalente.

## EPIDEMIOLOGÍA

Chile tiene la incidencia más alta de CVB entre hombres y mujeres. Según el estudio de Eslick publicado en 2010, la incidencia del registro de la ciudad de Valdivia de 12,3 y 27,3 en hombres y mujeres por cada 100.000 habitantes, ubica a nuestro país como el con más alta incidencia del mundo. Datos del Ministerio de Salud de Chile (5) más actualizados que los publicados en este estudio, muestran que la incidencia de CVB y vía biliar durante el quinquenio 2003-2007, alcanzó en la Región de los Ríos 10,7 y 32; en la Región de Antofagasta a 3,9 y 9,5; y en la provincia del Biobío a un 12,4 y 28 por cada 100.000 habitantes en hombres y mujeres respectivamente (5). Estos datos superan a varios países catalogados previamente con las más altas del mundo (Dehli, India: 21,5 x 100.000. Karachi del sur, Pakistán: 13,8 x 100.000. Quito, Ecuador: 12,9 x 100.000) (6). Epidemiológicamente, en la Región de los Ríos las mujeres son las más afectadas por este cáncer en todos los grupos de edad, sin una diferencia importante en la distribución por sexo. En las mujeres se observa que el incremento del riesgo se inicia antes que en los hombres, en el grupo de 50 a 54 años y 60 a 64 años respectivamente, a diferencia de la provincia del Biobío donde el crecimiento de la incidencia de esta patología se inicia en las mujeres a contar de los 45 años y en los hombres de los 55 años (5).

El CVB puede llegar a ser 6 veces más común en mujeres que en hombres. La incidencia aumenta con la edad y se diagnostica más frecuentemente entre la sexta y séptima década de la vida (6).

En relación a la mortalidad, el CVB tiene una de las mayores del mundo con 15,6 y 7 por cada 100.000 habitantes en mujeres y hombres respectivamente, siendo la primera causa de muerte en la mujer chilena sobre el cáncer de mama, el pulmonar y de cérvix. Las tasas más altas se ubican en regiones del sur de Chile, zonas de alta pobreza, mayor población amerindia (Mapuche), insuficiente acceso a servicios sanitarios incluyendo el acceso a servicios quirúrgicos para la realización de colecistectomía (7, 8).

## ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

La etiología exacta del CVB todavía no ha sido aclarada. Sin embargo, los principales factores de riesgo reconocidos en el desarrollo de CVB han sido la colelitiasis de larga data crónica y el género femenino además de otras variables.

### a) Enfermedad vesicular

Todos los estudios han demostrado una fuerte asociación entre CVB y la colelitiasis. Es excepcional la presencia de este cáncer en ausencia de litiasis. Se ha reportado que en pacientes con cálculos en la vesícula biliar de más de 3cm de diámetro, el riesgo de desarrollar CVB es diez veces mayor que en pacientes con cálculos menores a 1cm de diámetro (9). En Chile la prevalencia de colelitiasis es de 50% a la edad de 50 años, esto demuestra la alta incidencia de CVB (10). La ecografía, realizada en los grupos de alto riesgo, es decir en mujeres sobre 40 años, debe ser un método de pesquisa ampliamente utilizado, ya que es de bajo costo, no es invasivo y es de fácil acceso para todos los estratos socio-económicos de la población. La vesícula biliar en porcelana y los pólipos son otros factores predisponentes de CVB. La vesícula biliar calcificada o "en porcelana" se ha asociado, en algunas series, con CVB en 12,5% al 62% de los pacientes. Sin embargo el riesgo real aumenta cuando este compromiso corresponde a calcificaciones de la mucosa (11). En cuanto a los pólipos de la VB, está claro que los pólipos mayores a 10 mm deben ser removidos, aún en pacientes asintomáticos. En un estudio sobre el riesgo de el CVB en pacientes con pólipos en la VB en una serie multiétnica, se concluyó que ante la presencia de pólipos en la VB, independientemente de su tamaño, entre los pacientes de descendientes de la India, se debería investigar o colecistectomizar (12). La adenomiosomatosis segmentaria de la vesícula biliar, la enfermedad intestinal crónica inflamatoria, la poliposis y el Síndrome De Mirizzi puede llevar a infección crónica e inflamación, que pueden jugar un rol importante en los cambios carcinomatosos (13, 14).

### b) Obesidad

El IMC elevado, particularmente el sobrepeso y la obesidad aumentan el riesgo de desarrollar cálculos de la vía biliar. En un metaanálisis reciente que se centró en la relación del sobrepeso y el riesgo de desarrollar CVB; comparándolos con individuos con peso normal, los individuos con sobrepeso tenían un RR de 1,15 (95%IC. 1,01-1,30) y los individuos con obesidad un RR 1,66 (95%IC. 1,47-1,88) (15).

### c) Edad

La incidencia aumenta con la edad, teniendo la más alta incidencia a los 65 años, aunque en últimos estudios se ha encontrado más personas en la cuarta y quinta década de la vida con CVB (16).

### d) Género

Las mujeres presentan mayor predisposición a desarrollar CVB, con un Odds Ratio de 2 a 8 veces más que los hombres (17).

### e) Factores Reproductivos

Un estudio prospectivo de casos y controles, evaluó el estilo de vida y los factores reproductivos de 78 casos incidentales de CVB. Se encontró que una edad temprana de menarquia aumenta el riesgo de desarrollar CVB casi tres veces (OR, 2.63; IC 95%), así como el número de partos (OR, 3.69; IC 95%), número de embarazos (OR, 6.15; IC 95%) y estatus postmenopausico (OR, 6.75; IC 95%) (18).

Los estudios que enlazan los factores reproductivos al CVB han arrojado resultados conflictivos.

#### f) Infecciones bacterianas

En un estudio de corte, Caygill et. (19) al mostraron una asociación muy fuerte entre el desarrollo de CVB y *S typhi* y *S paratyphi* (RR, 167; IC 95%), aunque su estudio estuvo basado en solo 5 casos (19). La fiebre tifoidea fue una patología endémica en Chile entre 1970 y 1982, por eso puede ser posible que *S typhi* y *S paratyphi* estén contribuyendo al alto índice de CVB en Chile (20-23). Nuevos organismos como el *Helicobacter bilis* y *pylori* han sido aislados de muestras de bilis, sugiriendo una relación con el CVB. No hay evidencia que confirme, el hecho que los microorganismos estén asociados con el desarrollo de CVB, estas teorías requerirán de investigaciones futuras.

#### g) Factores genéticos

La pérdida de heterocigotidad del cromosoma 3p, que incluye la tríada frágil de la histidina, fue encontrada in pacientes con CVB (24).

### DIAGNÓSTICO

En la mayoría de los casos el CVB se presenta como una entidad asintomática y sólo presenta síntomas cuando existe enfermedad avanzada. Los únicos síntomas son los producidos generalmente por una coledocistitis existente. El CVB debe sospecharse en pacientes portadores de coledocistitis en quienes, en el estudio preoperatorio aparece una vesícula de paredes engrosadas en la ecografía. En estos casos se debe solicitar una tomografía computada de abdomen, para completar estudio y planificar la cirugía (25, 26).

Una vez que se asocia la presencia de ictericia (34% de los pacientes), esto determina un indicador de enfermedad avanzada y de peor pronóstico, y de estos pacientes cerca de un 7% presentará enfermedad resecable (27).

En el estudio de la enfermedad, los marcadores tumorales se asocian con transformación y proliferación de células neoplásicas.

En cuánto al estudio por imágenes, éste incluye, fundamentalmente, los siguientes métodos:

**1. Ultrasonografía (US):** Es la técnica más utilizada en el estudio preoperatorio por el rol diagnóstico en pacientes con dolor en hipocondrio derecho. Los signos primarios de CVB son una masa que ocupe la vesícula o su lecho, una lesión hipo o isoecogénica con respecto al hígado o irregularidad en el contorno principalmente secundario a la infiltración del tumor en el parénquima (28). Presenta una baja sensibilidad y especificidad en el diagnóstico del CVB incluso avanzado (S:85% (27) al no poder diferenciarla de una colecistitis crónica y presentar limitaciones en la identificación de linfonodos patológicos o de diseminación peritoneal (29).

**2. Tomografía Computada (TC):** Presenta una mayor sensibilidad y especificidad, aunque ambas técnicas son limitadas en el diagnóstico

de lesiones de pequeño tamaño (30). Se determinan como lesiones sospechosas de CVB, las que muestran pólipos de más de 10mm, vesícula en porcelana, engrosamiento difuso de la pared vesicular o lesiones con efecto de masa o de sustitución (31)

### RESONANCIA NUCLEAR MAGNÉTICA (RNM) EN CVB

Resonancia Nuclear Magnética (RNM): Ha sido utilizada en el diagnóstico de múltiples enfermedades de la vesícula biliar y de las vías biliares. Sin embargo, la introducción de técnicas dinámicas de administración de contrasta paramagnético ha mejorado considerablemente las secuencias de colangiopancreatografía por RNM (CRNM). El CVB aparece en la RNM como una masa hipo o isointensa o como un engrosamiento en T1 en relación con el hígado y usualmente hipertensa y pobremente definida en secuencias T2 (32).

En pacientes con ictericia, el estudio debe ser completado con una Colangiografía para evaluar la extensión tumoral hepática y de la vía biliar. Esta de preferencia debe ser realizada por métodos no invasivos como la CRNM antes de la Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica (CPRE) o la Colangiografía Percutánea Transhepática (CPT). El alivio de la ictericia y el consiguiente prurito, constituyen un objetivo clave del tratamiento paliativo, lo que se logra, en la mayoría de los casos posicionado una prótesis biliar a través de una CPRE (33).

### MARCADORES TUMORALES

Recientemente, estudios muestran que la expresión de CD34, CA15-3 y MIB-1 podrían ayudar a determinar factores pronósticos de la enfermedad (34). En el caso del CA 19-9, este marcador resulta un marcador de peor sobrevida, aunque no es específico en el diagnóstico ya que se eleva en otras patologías neoplásicas (35). Otro marcador es la sobreexpresión del gen p53, se encuentra aumentado en CVB y en displasias de alto grado en comparación con lesiones benignas (36). Otros marcadores como ADAM-17, EGFR, TGF- $\alpha$  también podrían tener un rol en el pronóstico (37).

### ETAPIFICACIÓN

La etapificación actual del CVB se rige principalmente según el sistema TNM (tumour-node-metastasis) (Tabla1) (AJCC 2010).

El CVB presenta una distribución metastásica por vía linfática, vascular, neural, intraperitoneal, intraductal y por contigüidad (38). Dentro de la vía linfática, esta sigue 3 rutas:

**1)** Mitad derecha del ligamento hepatoduodenal hasta los nodos del conducto cístico, pericoledociano y de la arteria hepática propia a los retropancreatoduodenales o retroportales hasta finalmente los paraaórticos.

**2)** Por la izquierda alcanza los nodos retropancreaticoduodenales o retroportales siguiendo hacia medial por el ligamento hepatoduodenal.

**3)** Al hilio hepático desde donde se disemina a lo largo de la cápsula de Glisson (39). Los principales nodos centinelas son el cístico, pericolecto-

TABLA 1. ETAPIFICACIÓN DEL CVB

Tumor primario (T)			
Tx	Tumor primario no puede ser evaluado		
T0	Sin evidencia de tumor primario		
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>		
T1	Tumor invade la lámina propia o la capa muscular		
T1a	Tumor invade la lámina propia		
T1b	Tumor invade la capa muscular		
T2	Tumor invade el tejido conectivo perimuscular sin extensión más allá de la serosa o dentro del hígado.		
T3	Tumor perfora la serosa (peritoneo visceral) y/o directamente invade el hígado y/u otro órgano adyacente o estructura como el estómago, duodeno, colon, páncreas, omento o conductos biliares extrahepáticos.		
T4	Tumor invade la vena porta o la arteria hepática o invade dos o más órganos extrahepáticos o estructuras		
Linfonodos regionales (N)			
Nx	Linfonodos regionales no pueden ser evaluados		
N0	Sin metástasis en linfonodos regionales		
N1	Metástasis en linfonodo regional		
N2	Metástasis en linfonodos periaórticos, pericavos, de arteria mesentérica superior y/o del tronco celiaco		
Metástasis a distancia (M)			
M0	Sin metástasis a distancia		
M1	Con metástasis a distancia		
Etapificación			
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T1-3	N1	M0
IVA	T4	N0-N1	M0
IVB	Cualquier T	N2	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

Adaptado de AJCC Cancer Staging Manual (ed 7).

diano, retroportal y el hiliar (40). En cuanto a etapificación de pacientes con ictericia, la colangiografía.

El estudio de la diseminación a distancia se realiza inicialmente me-

dante los métodos de imágenes utilizados para el diagnóstico del CVB. Otros métodos como el 18F-fluorodeoxyglucosa positrón emission tomography (PET) no se utilizan de rutina en la evaluación de diseminación a distancia, sin embargo existe evidencia que podría ser útil en la detección de metástasis distantes en pacientes con enfermedad potencialmente resecable (41).

## TRATAMIENTO

Para planificar el tratamiento, se debe considerar, antes de la etapificación que, desde el punto de vista clínico existen pacientes con cáncer inaparente, es decir aquellos que se presentan como colelitiasis, sin sospecha de enfermedad tumoral maligna, en quienes la biopsia postoperatoria revela la presencia del tumor. En muchos de estos casos la colecistectomía, como veremos posteriormente puede ser curativa. Otro grupo se presenta como localmente avanzado, con compromiso del lecho hepático y la eventual presencia de adenopatías regionales, sospechosas. En estos pacientes es importante el descartar la presencia intraoperatoria de metástasis para continuar con la cirugía radical. Finalmente existe el grupo de pacientes con enfermedad metastásica, cuyo enfoque terapéutico debe orientarse a la confirmación histológica del tumor y de las lesiones metastásicas, para planificar terapias paliativas.

El enfrentamiento terapéutico está determinado, como hemos señalado previamente, por la etapa del CVB.

El Tis (carcinoma *in Situ*) y el T1a (Tumor invade la lámina propia), se encuentran tratados una vez realizada la colecistectomía. El T1b (Tumor invade la capa muscular) y T2 (Tumor invade el tejido conectivo perimuscular sin extensión más allá de la serosa o en el hígado), requieren una resección en cuña o una colecistectomía extendida para aumentar la sobrevida. Esto significa la resección de a lo menos 2 cm de hígado desde el lecho vesicular además de una linfadenectomía regional. Existe evidencia reciente que en los casos de pacientes con CVB etapa I (T1a y T1b), se verían beneficiados en términos de sobrevida al asociar una linfadenectomía portal (42). En el caso de tumores avanzados como T2/T3 (tumor que perfora la serosa (peritoneo visceral) y/o invade directamente el hígado y/u otro órgano adyacente o estructura como el estómago, duodeno, colon, páncreas, omento o vía biliar extrahepática) con ganglios positivos (N1), se requiere colecistectomía radical que incluye una resección hepática subsegmentaria de los segmentos IVB y V más linfadenectomía regional del ligamento hepatoduodenal, de la arteria hepática común y de los linfonodos retropancreáticos. En el caso de diseminación local del *infundibulum*, cuello vesicular o de estructuras del triángulo de Calot, algunos autores preconizan una trisegmentectomía hepática, con resección del conducto biliar (44, 45).

En el caso de tumores T4, la cirugía más utilizada es con carácter paliativo. En ella se realiza una resección en block con remoción de todos los órganos incluidos. Algunos autores han mostrado aumento en la sobrevida a 5 años al realizar resecciones extensas que incluyen hepatectomías asociadas a pancreatoduodenectomía (44, 45).

La terapia neoadyuvante en CVB se encuentra aún en discusión. La radioterapia (RT) muestra sólo un beneficio en la sobrevida en casos de márgenes positivos microscópicos o en enfermedad residual después de la resección (39).

La quimioterapia (QT) muestra escaso impacto en la sobrevida al combinar 5-Fluorouracilo (5-FU) con RT en comparación con pacientes que sólo recibieron cirugía (39). Terapias probadas en otros tumores (páncreas) con 5-FU y leukovorina, 3-AP, capecitabina, oxa-

liplatino y bevacizumab han sido extrapoladas a pacientes con CVB sin mostrar impacto relevante en la sobrevida (30). Algunos estudios con Mytomicina C y 5-FU en casos de recurrencia en nodos paraaórticos presentaría un aumento en la sobrevida global a 5 años (46). Según las recomendaciones del NCCN, no existe un estudio aleatorio en fase III que indique el uso de un régimen de QT adyuvante en pacientes ya operados, sin embargo sugiere el uso de fluoropirimidinas (excepto en tumores T1b N0) o el uso de fluoropirimidinas o gemcitabina (NCCN).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roa I, Araya JC, Wistuba I, Villaseca M, de Aretxabala X, Burgos L. Gallbladder cancer in the IX Region of Chile. Impact of the anatomopathological study of 474 cases. *Rev Med Chil.* 1994; 122: 1248-1256.
2. De Aretxabala X. Cáncer de vesícula biliar. *Revista Hospital Clínico de la Universidad de Chile.* 2005; 16: 5-13.
3. Eslick GD. Epidemiology of gallbladder cancer. *Gastroenterol Clin North Am.* 2010; 39(2): 307-30.
4. Chan CP, Chang HC, Chen YL, Yang LH, Chen ST, Kuo SJ, et al. A 10-year experience of unsuspected gallbladder cancer after laparoscopic cholecystectomy. *Int Surg.* 2003; 88: 175-179.
5. MINSAL. Primer Informe de registros poblacionales de cáncer en Chile. Quinquenio 2003-2007. Unidad de Vigilancia de enfermedades no transmisibles y estudios, Departamento de epidemiología, división planificación sanitaria, subsecretaría de Salud Pública. MINSAL 2012. Disponible Online: <http://epi.minsal.cl/epi/0notransmisibles/cancer/INFORME%20RPC%20CHILE%202003-2007,%20UNIDAD%20VENT,%20DEPTO.EPIDEMIOLOGIA-MINSAL,13.04.2012.pdf>
6. Randi G, Franceschi S, La Vecchia C. Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors. *Int J Cancer.* 2006; 118: 1591-602.
7. Andia M, Ferreccio C, Gederlini A. Gallbladder cancer: trend and risk distribution in Chile. *Rev Med Chil.* 2006; 134: 565-574
8. Andia ME, Hsing AW, Andreotti G, Ferreccio C. Geographic variation of gallbladder cancer mortality and risk factors in Chile: a population-based ecologic study. *Int J Cancer.* 2008; 123: 1411-1416.
9. Diehl AK. Epidemiology of gallbladder cancer: a synthesis of recent data. *J Natl Cancer Inst.* 1980; 65: 1209-1214.
10. De Aretxabala Xd. Cáncer de vesícula biliar. Consideraciones luego del consenso. *Rev Chil Cir.* 2007; 59: 472-474
11. Komatsuda T, Ishida H, Konno K, et al. Gallbladder carcinoma: color Doppler sonography. *Abd imaging.* 2000; 25: 194-197.
12. Aldouri AQ, Malik HZ, Waytt J, et al. The risk of gallbladder cancer from polyps in a large multiethnic series. *Eur J Surg Oncol.* 2009; 35: 48-51
13. Misra S, Chaturvedi A, Misra NC, Sharma ID. Carcinoma of the gallbladder. *The Lancet oncol.* 2003; 4: 167-176.
14. Prasad TL, Kumar A, Sikora SS, Saxena R, Kapoor VK. Mirizzi syndrome and gallbladder cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2006; 13: 323-326.
15. Larsson SC, Wolk A. Obesity and the risk of gallbladder cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2007; 96: 1457-1461.
16. Kiran RP, Pokala N, Dudrick SJ. Incidence pattern and survival for gallbladder cancer over three decades--an analysis of 10301 patients. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14: 827-32
17. Nervi F, Duarte I, Gomez G, et al. Frequency of gallbladder cancer in Chile, a high-risk area. *Int J Cancer.* 1988; 41: 657-660.
18. O'Brien K CV, Jemal A, et al. Cancer statistics for Hispanics. *Cancer J Clin.* 2003; 53: 208-226.
19. Caygill CP, Hill MJ, Braddick M, Sharp JC. Cancer mortality in chronic typhoid and paratyphoid carriers. *Lancet.* 1994; 343: 83-84.
20. Strom BL, Soloway RD, Rios-Dalenz JL, et al. Risk factors for gallbladder cancer. An international collaborative case-control study. *Cancer.* 1995; 76: 1747-1756.
21. Laval E, Ferreccio C. Typhoid fever: rise, peak and fall of an infectious disease in Chile. *Rev Chil Infect* 2007; 24: 435-440.
22. Shukla VK, Singh H, Pandey M, Upadhyay SK, Nath G. Carcinoma of the gallbladder is it a sequel of typhoid? *Dig Dis Sci.* 2000; 45: 900-903.
23. Kumar S. Infection as a risk factor for gallbladder cancer. *J Surg Oncol.* 2006; 93: 633-639.
24. Wistuba II, Ashfaq R, Maitra A, Alvarez H, Riquelme E, Gazdar AF. Fragile histidine triad gene abnormalities in the pathogenesis of gallbladder carcinoma. *Am J Pathol.* 2002; 160: 2073-2079.
25. Muratore A, Polastri R, Capussotti L. Radical surgery for gallbladder cancer: current options. *Eur J Surg Oncol.* 2000; 26: 438-443.
26. Donohue JH, Stewart AK, Menck HR. The National Cancer Data Base report on carcinoma of the gallbladder, 1989-1995. *Cancer.* 1998; 83: 2618-2628.
27. Hawkins WG, DeMatteo RP, Jarnagin WR, Ben-Porat L, Blumgart LH, Fong Y. Jaundice Predicts Advanced Disease and Early Mortality in Patients with Gallbladder Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2004; 11: 310-315.
28. Yum HY, Fink AH. Sonographic findings in primary carcinoma of the gallbladder. *Radiology* 1980; 134: 693-696.
29. Pandey M, Sood BP, Shukla RC, Aryya NC, Singh S, Shukla VK. Carcinoma of the Gallbladder: Role of Sonography in Diagnosis and Staging. *J Clin Ultrasound.* 2000; 28: 227-232.
30. De Aretxabala X, Roa I, Burgos L, Losada H, Roa JC, Mora J, et al. Gallbladder

Cancer: An Analysis of a Series of 139 Patients with Invasion Restricted to the Subserosal Layer. *J Gastrointest Surg.* 2006; 10:186-192.

**31.** Box JC, Edge SB. Laparoscopic Cholecystectomy and Unsuspected Gallbladder Carcinoma. *Semin Surg Oncol.* 1999; 16: 327-331.

**32.** Rodríguez-Fernández A, Gómez-Río M, Medina-Benítez A, Moral JV, Ramos-Font C, Ramia-Angel JM, et al. Application of modern imaging methods in diagnosis of gallbladder cancer. *J Surg Oncol.* 2006; 93: 650-664.

**33.** Benson AB 3rd, Abrams TA, Ben-Josef E, Bloomston PM, Botha JF, Clary BM, et al. NCCN Clinical practice guidelines in oncology: hepatobiliary cancers. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7: 350-391

**34.** Artico M, Bronzetti E, Alicino V, Ionta B, Bosco S, Grande C, et al. Human Gallbladder Carcinoma: Role of Neurotrophins, MIB-1, CD34 and CA15-3. *Eur J Histochem.* 2010; 54: 1-10.

**35.** Patel AH, Harnois DM, Klee GG, LaRusso NF, Gores GJ. The Utility of CA 19-9 in the Diagnoses of Cholangiocarcinoma in Patients without Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95: 204-207.

**36.** Fujii K, Yokozaki H, Yasui W, Kuniyasu H, Hirata M, Kajiyama G, et al. High Frequency of p53 Gene Mutation in Adenocarcinomas of the Gallbladder. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1996; 5: 461-466.

**37.** Wu K, Liao M, Liu B, Deng Z, Adam I. Over-Expression in Gallbladder Carcinoma Correlates with Poor Prognosis of Patients. *Med Oncol.* 2011; 28: 475-80

**38.** Misra MC, Guleria S. Management of Cancer Gallbladder Found as a Surprise on a Resected Gallbladder Specimen. *J Surg Oncol.* 2006; 93: 690-698.

**39.** Mekeel KL, Hemming AW. Surgical Management of Gallbladder Carcinoma: A Review. *J Gastrointest Surg.* 2007; 11: 1188-1193.

**40.** Endo I, Shimada H, Tanabe M, Fujii Y, Takeda K, Morioka D, et al. Prognostic Significance of the Number of Positive Lymph Nodes in Gallbladder Cancer. *J Gastrointest Surg.* 2006; 10: 999-1007.

**41.** Corvera CU, Blumgart LH, Akhurst T, DeMatteo RP, D'Angelica M, Fong Y, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography influences management decisions in patients with biliary cancer. *J Am Coll Surg* 2008; 206:57-65.

**42.** Hari DM., Howard JH., Leung AM., Chui CG., Sim MS., Bilchik AJ. A 21-year analysis of stage I gallbladder carcinoma: is cholecystectomy alone adequate?. *HPB (Oxford).* 2013; 15: 40-48.

**43.** Smithson L, Keto C, Ferguson L, Silapaswan S, Jacobs MJ, Kolachalam R, et al. Improved Outcomes in Gallbladder Cancer with early diagnosis and negative nodal status. *J Can Ther.* 2012; 3 :137-145.

**44.** Shimizu H, Kimura F, Yoshidome H, Ohtsuka M, Kato A, Yoshitomi H, et al. Aggressive surgical approach for stage IV gallbladder carcinoma based on Japanese Society of Biliary Surgery classification. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007; 14:358-365.

**45.** Marsh RdeW, Alonzo M, Bajaj S, Baker M, Elton E, Farrell TA, et al. Comprehensive review of the diagnosis and treatment of biliary tract cancer 2012. Part II: multidisciplinary management. *J Surg Oncol.* 2012; 106(3):339-45

**46.** Takada T, Amano H, Yasuda H, Nimura Y, Matsushiro T, Kato H, et al. Is Postoperative adjuvant Chemotherapy Useful for Gallbladder Carcinoma? A Phase III Multicenter Prospective Randomized Controlled Trial in Patients with Resected Pancreatico-biliary Carcinoma. *Cancer.* 2002; 95:1685-1695.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, con relación a este artículo.



# Vectibix<sup>®</sup>

(panitumumab)



**AMGEN<sup>®</sup>**

 **TECNOFARMA**



# ACTUALIZACIONES EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE COLON

## UPDATE IN THE DIAGNOSIS AND SURGICAL TREATMENT OF COLON CANCER

DR. FRANCISCO LÓPEZ K. (1)

1. Unidad de Coloproctología. Clínica Las Condes.

Email: flopez@clc.cl

### RESUMEN

*El cáncer de colon se encuentra dentro de las primeras causas de muertes por cáncer en la mayoría de los países desarrollados y en Chile estamos viviendo una realidad similar ya que en los últimos años hemos visto un marcado aumento de su mortalidad. En la actualidad existen estrategias para lograr una detección precoz y prevención secundaria que podrían salvar muchas vidas sin embargo, aún estamos lejos para que sean incorporadas por el sistema público de salud. En la última década hemos visto grandes avances en su tratamiento con alternativas quirúrgicas de menor invasión y el desarrollo de equipos multidisciplinarios para definir el mejor tratamiento multimodal.*

*Palabras clave: Tamizaje, cáncer de colon, detección precoz, síndromes hereditarios, cirugía mínimamente invasiva.*

### SUMMARY

*Colon cancer is one of the leading causes of cancer mortality in most developed countries and a similar situation is happening in our country since the colon cancer mortality is steadily increasing. At present there are screening strategies for early detection and secondary prevention which could save lives, however we still are placed far away in order to incorporate these alternatives to the public health system. During the last decade we have seen important advances for*

*colon cancer treatment based on less invasive surgery and the development of multidisciplinary team to better decide the multimodal treatment.*

*Key words: Colon cancer, screening, early detection, hereditary syndromes, minimally invasive surgery.*

### INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es un tumor de alta incidencia en los países desarrollados y se ubica dentro de las primeras tres causas de muerte por cáncer en la mayoría de ellos (1, 2). Aparentemente los factores medioambientales son los más determinantes en su activación y se atribuyen dentro de los principales al estilo de vida caracterizado por el abuso de la "comida rápida" (dieta rica en proteínas, carnes rojas, bajo contenido en fibra), el uso de preservantes en los alimentos, obesidad, tabaquismo, sedentarismo, etc. (3-9). El hecho que Chile se acerque al desarrollo debiera traer consigo un aumento de la incidencia de este tumor en nuestra población. Aún cuando no disponemos de un registro nacional de tumores que nos ayude a determinar la incidencia, existen publicaciones que, de manera indirecta apoyan esta hipótesis. Entre ellos el aumento de los egresos hospitalarios (10) y el significativo incremento de la mortalidad por cáncer colorrectal la que ha llegado a duplicarse en las últimas dos décadas (11, 12). Este tumor afecta por igual a hombres y mujeres y el diagnóstico sintomático se realiza habitualmente en la sexta década de la vida por cambio sostenido del ritmo evacuatorio, presencia de sangre y/o cambio en las características de las

deposiciones, anemia y dolor abdominal prolongado. Lamentablemente, el desarrollo de estos síntomas se asocia a un diagnóstico tardío ya que el 50% de los pacientes llegarán con etapas avanzadas de su tumor (metástasis ganglionares y/o de órganos a distancia) (13, 14). En términos generales más de la mitad de los pacientes que se operan se curan de la enfermedad y el tratamiento adyuvante en base a quimioterapia aumenta la sobrevida global en los pacientes en etapa III (15, 16). Los pacientes tratados en etapa I y II presentan una alta tasa de curación (75%-90%) por lo que no necesitan de tratamiento adyuvante. Si el diagnóstico del CCR pudiera ser realizado en estas etapas precoces se lograría una alta tasa de curación de esta enfermedad pero para esto se debiera trabajar en estrategias de detección en etapas asintomáticas.

### ESTRATEGIAS DE DETECCIÓN EN POBLACIÓN ASINTOMÁTICA

El mejor examen para realizar el diagnóstico del CCR es la **colonoscopia** ya que permite visualizar el tumor y además tomar la biopsia. Frente a la presencia de pólipos, la colonoscopia permite su extirpación completa y en ciertas circunstancias también es factible tratar el cáncer en forma endoscópica (17). Sin embargo la colonoscopia es un procedimiento invasivo y no está exenta de riesgos como el sangrado y perforación (18), lo que sumado al costo y su disponibilidad, no permiten que sea utilizada como una estrategia de detección en población masiva asintomática.

Dado que la mayoría de los adenocarcinoma de colon son precedidos por un pólipo adenomatoso (secuencia adenoma-carcinoma (19)) al cual le toma un largo periodo en su migración de la etapa benigno a maligno (aproximadamente 6-10 años), se abre una ventana muy interesante para llegar al diagnóstico en etapa asintomática. Es decir detectar al pólipo y/o cáncer precoz por la pérdida de sangre oculta en las deposiciones a través de un test inmunohistoquímico, inmunológico, test genéticos en deposiciones y otros estudios de imagen como la colonoscopia virtual y el enema baritado (20-22). De hecho en la actualidad se dispone de múltiples publicaciones con varios cientos de miles de pacientes que muestran que la estrategia de detección de CCR en asintomáticos basado en el test de sangre oculta en deposiciones reduce la mortalidad por CCR entre un 15% y un 30% (23-25). La limitación de este examen es su baja tasa de adherencia y su especificidad ya que su aplicación requiere de restricciones dietarias y farmacológicas. **El test de sangre oculta inmunológico** permite solucionar estas restricciones y de este modo es la herramienta preferida en la mayoría de los programas de detección masiva de asintomáticos cuya positividad es de alrededor del 10% en mayores de 50 años. En Chile hay una experiencia publicada con más de 6.000 personas en la que aplicando este test, se logró una positividad similar y la mayor parte de los pacientes con el diagnóstico de cáncer se encontraban en etapas iniciales (26). Basado en estos resultados, en la actualidad se está trabajando en un programa nacional en el que se pretende aplicar este modelo en distintos hospitales públicos de Santiago y provincias.

Distintos métodos genéticos en deposiciones han sido descritos para la detección de cáncer en asintomáticos, sin embargo, no han logrado

imponerse frente a los modelos de detección de sangre oculta principalmente debido a sus altos costos.

En relación a otros métodos de imagen como la colonoscopia virtual y el enema baritado, no han sido incorporados por su carácter de invasivos y su alto costo.

### ESTRATEGIA DE DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER COLON HEREDITARIO

En una de cada cinco personas que consultan por CCR aparece el antecedente de otros miembros de la familia que han padecido esta enfermedad, es decir, existe un patrón de mayor predisposición familiar. Sin embargo, en no más de un 4-6% se ha logrado determinar el factor hereditario predisponente. **El síndrome de Lynch o también conocido como el cáncer hereditario no polipósico (HNPCC)** se desarrolla cuando se hereda una mutación que afecte a alguno de los cuatro genes reparadores del ADN (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) lo que se traduce en una proteína sin funcionalidad lo que finalmente predispone a un desarrollo más precoz del CCR y otros cánceres asociados (estómago, páncreas, urotelio, endometrio, etc.) (27). Estos pacientes desarrollan el CCR en promedio a los 50 años, su localización más frecuente es el colon derecho y existe una mayor probabilidad de desarrollo sincrónico del cáncer y metacronicidad. Por este motivo se sugiere que frente al diagnóstico de síndrome de Lynch se proceda con una colectomía extendida y no segmentaria (28). La forma de sospechar esta enfermedad hereditaria es cuando aparecen múltiples integrantes de la familia afectados por cáncer, en particular si alguno de ellos lo desarrolló antes de los 50 años y especialmente cuando hay varias generaciones afectadas. Desde el punto de vista clínico se utilizan los criterios de Amsterdam II para seleccionar estas familias (Tabla 1). Las críticas a la sospecha de este síndrome a través de estos criterios se fundamentan en su baja sensibilidad dado por el desconocimiento de los casos oncológicos específicos dentro de las familias o en caso de familias pequeñas o sin mayores vínculos. Por este motivo,

**TABLA 1. CRITERIOS DE ÁMSTERDAM II \***

Tres o más familiares con cáncer asociados a HNPCC (cáncer colorectal o cáncer de endometrio, intestino delgado, uréter, o pelvis renal) más todos los siguientes:

- Un paciente afectado debería ser familiar de primer grado de los otros dos.
- Dos o más generaciones sucesivas deberían ser afectadas.
- Cáncer en uno o más familiares afectados debería ser diagnosticado antes de los 50 años de edad.
- La poliposis familiar adenomatosa debería ser excluida de los casos de cáncer colorectal;

**Los tumores deben ser verificados por un examen histopatológico.**

*\*(Criterios Revisados por el International Collaborative Group sobre Cáncer Colorectal no Poliposo Hereditario (HNPCC) en 1998).*

en la actualidad se utilizan criterios menos estrictos para sospechar esta enfermedad (Criterios de Bethesda) los que se pueden ver en la Tabla 2. Una vez hecha la sospecha se debe proceder a caracterizar el tumor del caso índice frente a la presencia de inestabilidad del microsatélite, la inmunohistoquímica para determinar la ausencia de alguna de las proteínas de los genes reparadores (29) y otras características histológicas como el patrón tipo Crohn, el componente mucinoso y la infiltración linfocítica peritumoral. Con esta información definida, se puede seguir adelante con el estudio de las mutaciones. En nuestro país existe la tecnología que permite determinar estas mutaciones y de ese modo invitar a la familia para asesoramiento genético y así evaluar el estado de portadores de sus integrantes (30, 31). La mutación en los genes reparadores se transmite en forma autosómica dominante por lo cual el 50% de los descendientes podrían ser portadores y el cuerpo médico debe advertir a los familiares en riesgo y además realizar un seguimiento especial. La recomendación es que los pacientes portadores debieran ser sometidos a colonoscopia en forma anual (32). El médico que trata a estos pacientes debe conocer esta enfermedad, la debe sospechar y a su vez dirigir a estos pacientes a un grupo especializado que pueda estudiarlo y aconsejarlos.

En segundo lugar de importancia entre las enfermedades que predisponen al desarrollo del CCR se encuentra la **poliposis adenomatosa familiar (PAF)** la que causa el 1% de los CCR. Esta enfermedad se caracteriza por la presencia de múltiples pólipos adenomatosos en el colon (cientos a miles) los cuales pueden ser vistos desde la primera década de la vida, pero habitualmente se hacen sintomáticos en la segunda y tercera década (sangrado intermitente). La progresión de estos pólipos conduce al desarrollo del CCR en prácticamente un 100% de los pacientes antes de los 50 años (33). Dado que no es posible extirpar en forma endoscópica cientos de pólipos, en la actualidad el único tratamiento

seguro es la extirpación de todo el colon en forma profiláctica (Colecotomía total o proctoclectomía total más reservorio ileal) (34, 35). El mejor momento para la cirugía es alrededor de los 18-20 años o antes en el caso de síntomas severos. Dado que esta enfermedad al igual que la anterior se transmite en las células germinales, entenderemos que todas las células adquieren la mutación y de esta forma no solo el colon está expuesto a desarrollar tumores sino también otros órganos tales como el duodeno, el páncreas, estómago, tiroides, mesenterio, etc. (36, 37). En otras palabras la extracción del colon no exime al paciente de sus seguimientos regulares anuales. La mutación afecta al gen APC (38) y al igual como en la enfermedad anterior la transmisión es autosómica dominante por lo que una alta probabilidad de que la descendencia sea portadora. La forma de hacer diagnóstico en estos pacientes es más fácil ya que nos encontraremos con un paciente en su segunda o tercera década de la vida que presenta pérdida de sangre fresca y en su colonoscopia hay múltiples pólipos con histología de adenomas. **Es importante que el clínico esté familiarizado con esta enfermedad ya que en personas jóvenes con sangrado fresco en sus deposiciones es interpretado con mucha frecuencia de etiología hemorroidal y así se pierden meses de realizar un diagnóstico preciso.** Sin duda que al igual que en la enfermedad anterior, el hecho de que en una familia se presente el antecedente de múltiples personas afectadas por CCR nos debe abrir los ojos a estas variantes hereditarias. Lamentablemente en la PAF puede desarrollarse la mutación "de novo" en un 15%-20% de los casos y de esa forma nuestro paciente pudiera ser el primero de la familia. A la luz de lo descrito, es importante que frente a un sangrado persistente de una persona joven aun en ausencia de antecedente familiares, se considere el realizar una colonoscopia. Para el estudio de la mutación, se debe solo tomar una muestra de sangre y enviar al paciente a un grupo especializado. La identificación de la mutación nos servirá para señalar el riesgo específico del paciente y además para estudiar a los familiares en riesgo (39, 40).

**TABLA 2. CRITERIOS REVISADOS DE BETHESDA (2003)**

- Cáncer colorectal diagnosticado antes de los 50 años de edad.
- Tumores colorectales sincrónicos o metacrónicos u otros relacionados a HNPCC (esto incluye estómago, vejiga, uréter, pelvis renal, tracto biliar, cerebro (glioblastoma), adenomas de glándulas sebáceas, queratoacantomas y carcinoma de intestino delgado), sin considerar la edad.
- Cáncer colorectal con una elevada inestabilidad microsatelital que fuera diagnosticada antes de los 60 años.
- Cáncer colorectal con uno o más familiares de primera generación con cáncer colorectal u otros tumores relacionados con HNPCC. Uno de los cánceres puede ser diagnosticado antes de los 50 años (esto incluye adenomas, que pueden haber sido diagnosticados antes de los 40 años de edad).
- Cáncer colorectal con dos o más familiares con cáncer colorectal u otros tumores relacionados con HNPCC, sin considerar la edad.

## ETAFIFICACIÓN DEL CÁNCER DE COLON

Una vez realizado el diagnóstico del CCR, se debe continuar con su etapa de clasificación ya que en estado sintomático aproximadamente la mitad de los pacientes presentan enfermedad avanzada (metástasis ganglionares y/o a órganos a distancia). Los sitios más frecuentes de diseminación son los ganglios regionales, el hígado, los pulmones, el peritoneo, huesos y cerebro. Por estos motivos, lo habitual es practicar una tomografía de tórax, abdomen y pelvis. En la actualidad está demostrada su utilidad y superioridad frente a la radiografía simple de tórax y la ecotomografía abdominal (41). El antígeno carcinoembrionario (CEA) se encuentra elevado en 2/3 de los pacientes y en ese caso sirve como un marcador frente a la extirpación completa de la carga tumoral y en el seguimiento frente a una posible recurrencia (42). El PET-CT es un excelente examen y es posible que reemplace al TAC de tórax – abdomen y pelvis pero por ahora su gran limitación es su alto costo (43). En estos momentos la conducta para la indicación del PET-CT, es en caso de sospechar enfermedad diseminada susceptible de resección sincrónica. Es decir en un paciente con un cáncer de colon y con presencia de metástasis

hepáticas aisladas o pulmonares, en este caso se indica el PET-CT ya que se debe definir el grado de magnitud quirúrgica (resección simultánea de metástasis hepáticas y/o pulmonares). Otra indicación es frente a imágenes a distancia que sean sospechosas pero no concluyentes y finalmente frente a una elevación del CEA pero con sin imágenes concluyentes en la tomografía convencional.

### TRATAMIENTO ELECTIVO DEL CÁNCER DE COLON

Habiendo descrito al cáncer de colon y recto como una unidad, en esta parte del artículo nos dedicaremos solo a definir el tratamiento del cáncer de colon ya que las opciones terapéuticas en el recto son muy distintas y deberán ser abordadas en otro artículo. El tratamiento del CC es la cirugía radical que incluye la extirpación completa del tumor con márgenes de sección negativos y todo el territorio de drenaje linfático en riesgo de metástasis, es decir la resección de los ganglios hasta el origen de los territorios vasculares correspondientes. En el colon derecho la técnica a emplear será la hemicolectomía derecha en la que se incorpora el territorio de la ileocólica, la cólica derecha (no siempre está presente) y la rama derecha de la cólica media. Si el tumor se encuentra en el ángulo hepático del colon o en el transversal medio, se procede con una hemicolectomía derecha extendida incluyéndose la raíz de la cólica media. Los tumores del colon transversal distal y ángulo esplénico pueden ser abordados a través de una hemicolectomía derecha extendida e ileodescenso anastomosis o una hemicolectomía izquierda. La preferencia del autor es optar por una hemicolectomía derecha extendida y seccionar la cólica izquierda. En los tumores del colon izquierdo se debe proceder con una hemicolectomía izquierda formal. En los tumores del colon sigmoideos se puede proceder con una sigmoidectomía y descenso del colon izquierdo para concluir con una anastomosis colorrectal. La calidad y seguridad oncológica de la técnica quirúrgica se debe evaluar con la obtención de márgenes de sección negativos y un número de linfonodos superior a 12 (44). En cirugía electiva se realiza la anastomosis primaria de rutina y salvo excepciones no se utiliza una ostomía derivativa de regla.

Dependiendo del momento del diagnóstico, aproximadamente un 10-15% de los pacientes consultan con un cáncer de colon localmente avanzado (tumor fijo a órganos vecinos y/o a pared abdominal). En estas circunstancias se debe proceder con la extirpación en bloc ya que el fragmentar la pieza operatoria y/o intentar la separación comprometerá el pronóstico del paciente (45). Se ha visto que la invasión tumoral real es del 50%, pero aún así no se debe correr el riesgo e intentar la resección en bloc.

En oportunidades nos enfrentamos a un tumor sincrónico (doble cáncer del colon) lo que deberá ser evaluado en cada caso en particular. Es decir frente a un tumor en el lado derecho y otro en lado izquierdo, se debe decidir entre realizar dos operaciones segmentarias o una colectomía total. Para esto debe considerarse el riesgo quirúrgico, la edad del paciente, su carga genética y por supuesto la experiencia del equipo tratante.

En los pacientes con síndromes hereditarios como la **poliposis adenomatosa familiar (PAF)**, se debe proceder con la extirpación completa

del colon y el recto (proctocolectomía restauradora con reservorio ileal) a menos que en el recto existan escasos pólipos (menos de 20) con lo cual uno puede preservarlo y proceder con una colectomía total y anastomosis ileorectal. Dado que en estos pacientes la expresión fenotípica de su enfermedad significa la presencia de cientos de pólipos en el colon y un riesgo cercano al 100% de desarrollar un cáncer antes de los 40 años, la conducta aconsejable es proceder con la colectomía profiláctica entre los 18 y los 20 años (46).

En el **síndrome de Lynch** con el diagnóstico de cáncer, se debe proceder de preferencia con una colectomía total dado que el riesgo a desarrollar un tumor metacrónico es de un 20%-40% y aún cuando el paciente se encuentre en seguimiento endoscópico, puede desarrollarse un cáncer ya que la secuencia adenoma – carcinoma es más rápida. De todas formas la decisión debe evaluarse caso a caso dependiendo del riesgo quirúrgico del paciente, su edad y la posibilidad de adherencia al seguimiento endoscópico. A diferencia de la PAF en la que la expresión de la mutación se observa por el desarrollo de los pólipos, en el síndrome de Lynch existe una penetrancia incompleta de la mutación por lo que en el estado de portador de la mutación no existe una recomendación de cirugía profiláctica sino de seguimiento endoscópico de rutina en forma anual.

Un concepto fundamental en el tratamiento de los pacientes con cáncer de colon, es la discusión ampliada en el marco de un Comité de Tumores (equipo multidisciplinario integrado por oncólogos, coloproctólogos, cirujanos hepáticos, radioterapeutas, etc), ya que frente al diagnóstico de enfermedad diseminada al hígado, pulmones y peritoneo, existen alternativas de curación y no se debe considerar como un paciente terminal. En los últimos años hemos visto un cambio radical en el enfrentamiento de las metástasis hepáticas donde antes se hablaba que con más de 3 metástasis hepáticas no había espacio para intentar una curación. En la actualidad los límites para una resección hepática es el porcentaje de hígado funcional que se dejará (20-30% dependiendo de su calidad). En otras palabras se pueden extirpar 6, 8, 10 metástasis o más, siempre y cuando se pueda preservar un mínimo parénquima funcional (47). En oportunidades uno se enfrenta a un paciente en el que no se advierte esta posibilidad pero se puede partir por quimioterapia para enfermedad metastásica y después de un periodo se reevalúa frente a la posibilidad de conversión (48). En otras palabras, los avances de las drogas de quimioterapia para el cáncer de colon pueden reducir la carga tumoral y permitirnos hacer resecable un paciente que no lo era en el primer momento lo que refuerza la evaluación en equipos multidisciplinarios. En grandes series de pacientes en quienes se ha extirpado completamente sus metástasis hepáticas se ha logrado sobrevida a 5 años entre un 30 y 40% lo que es un gran logro frente a lo que sería dejar a la evolución natural de la enfermedad (promedio se sobrevida de 6-12 meses).

En el caso particular del cáncer de colon nuestra postura es que aún frente a una condición de paliación, el tumor primario debiera ser extirpado ya que existe alta probabilidad de obstrucción que derivará en una cirugía de urgencia y colostomía para los últimos meses de vida frente

a una cirugía electiva con anastomosis primaria. La excepción podría ser el paciente con enfermedad diseminada extensa y el hallazgo de una masa tumoral pequeña en el colon, no estenosante y asintomática. Una vez que el paciente ha sido operado, el análisis de la anatomía patológica nos podría informar su etapa tumoral definitiva con lo cual se establece el pronóstico del paciente y se define la necesidad de una terapia adyuvante:

Etapa Cáncer CR	Sobrevida a 5 años
<b>Etapa I</b>	90%
<b>Etapa II</b>	75-80%
<b>Etapa III</b>	50-60%
<b>Etapa IV</b>	20%
La terapia quimioterapia adyuvante se indica de rutina en las etapas III y IV.	

### PAPEL DE LA CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE COLON

La historia de la cirugía laproscópica del colon se inicia con Jacobs y Verdeja (49) el año 1991, lo que generó mucho entusiasmo en la comunidad quirúrgica, sin embargo, rápidamente se hicieron evidentes las dificultades tales como el mayor tiempo operatorio, la larga curva de aprendizaje, el mayor costo, los resultados similares comparado con el acceso por laparotomía y los resultados oncológicos inciertos (50-56) lo que llevó a un desencanto en los centros que habían comenzado a realizar esta cirugía. El desarrollo de un trabajo protocolizado permitió un nuevo impulso de la cirugía laparoscópica de colon a fines de los 90 a lo que se sumó los resultados de los grandes estudios prospectivos aleatorios y multicéntricos que se publicaron a mediados de la década pasada y que terminaron consolidando la cirugía laparoscópica como una técnica segura para el tratamiento del cáncer de colon (57-59). Junto a esto debe sumarse todas las ventajas al realizar una intervención de menor invasión lo que deriva en una menor tasa de complicaciones postoperatorias inmediatas (menor incidencia de infección de herida de sitio quirúrgico, menor tasa de hernia de pared abdominal) y menor tasa de obstrucciones a largo plazo. El restablecimiento del tránsito intestinal y la estadía postoperatoria se han vistos acortados con una deambulación más rápida y menor uso de analgesia.

#### Detalles técnicos de la CL:

- Marcación preoperatoria del tumor. Dado que no se introducen las manos a la cavidad abdominal, es muy importante el precisar el sitio del tumor antes de la operación. Para su localización, se emplea con frecuencia la marcación mediante un tatuaje con tinta china o con tinta India estéril, por vía endoscópica previo a la cirugía (60, 61).
- También se puede realizar una colonoscopia intraoperatoria, pero el

inconveniente es la distensión del colon que interfiere con la cirugía. Como alternativa se puede insuflar con CO<sub>2</sub> el cual se elimina con mayor velocidad.

- La exploración de la cavidad abdominal en búsqueda de enfermedad metastásica y luego visualización del segmento del tumor primario.
- Inspección cuidadosa de la superficie del peritoneo y del hígado con el uso de instrumentos.
- Si se debe resear un tumor de gran tamaño (>7 cm), o que se encuentra adherido a órganos adyacentes y requiera una resección en bloque, se recomienda la cirugía abierta.
- Se debe evitar manipular el tumor directamente con las pinzas.
- El paquete vascular debe ser abordado en primer lugar, para evitar diseminación de la lesión.
- Debe proveerse una completa movilización del segmento que tiene el tumor para garantizar la adecuada salida de la pieza por la laparotomía permitiendo los márgenes de sección apropiada, la extracción linfonodal completa y la anastomosis libre de tensión.
- La minilaparotomía debe ser protegida con algún elemento que impida la contaminación tanto de bacterias como de células tumorales.
- En pacientes con tumores que presenten evidente compromiso de serosa, se irriga la salida de los trócares con alcohol diluido al 40% y se extrae el neumoperitoneo a través de los trócares.

### SELECCIÓN DE PACIENTES

En el cáncer colorrectal, la selección de pacientes dependerá de la experiencia del equipo quirúrgico. En equipos experimentados, todas las técnicas oncológicas se pueden hacer con seguridad por vía laparoscópica (hemicolecotomía derecha, izquierda, colectomía subtotal y total). Las únicas situaciones discutibles en la actualidad son las grandes masas tumorales (mayor de 7 cms.) y los tumores localmente avanzados. Frente a estas situaciones, el tamaño de la laparotomía para lograr la extracción del tumor, hace discutible el hacer todo de una vez a través de la laparotomía.

### MORBILIDAD Y COSTO

A mediados de esta última década se publican numerosos artículos comparativos y prospectivos aleatorios multicéntricos que confirman la seguridad del acceso laparoscópico (morbilidad) sumado a las clásicas ventajas de una deambulación y resolución del íleo postoperatorio en forma más precoz, menor tasa de transfusiones, menor estadía hospitalaria y un reintegro laboral más rápido (63-65). En Chile se ha demostrado una similitud en los costos en pacientes sometidos a sigmoidectomía laparoscópica por enfermedad diverticular (65).

### TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON UN CÁNCER DE COLON COMPLICADO

Se considera complicado a los pacientes con cáncer de colon obstructivo y/o perforados ya que la hemorragia digestiva baja masiva es infrecuente como manifestación de esta enfermedad.

**Cáncer obstructivo:** Aproximadamente un 15% de los pacientes con CC ingresan por una obstrucción intestinal baja donde la tomografía computada de abdomen y pelvis nos puede hacer sospechar el diagnóstico. Cuando la obstrucción se localiza en el colon proximal (derecho y transversal), el tratamiento habitual es la estabilización inicial y la cirugía con anastomosis primaria. En los pacientes con obstrucción del colon izquierdo la anastomosis primaria tiene una mayor riesgo de filtración por lo que el tratamiento más frecuente es la operación de Hartmann lo que significa dejar una colostomía proximal y cierre del muñón rectal. Sin duda que esta alternativa quirúrgica significa una alteración mayor en la calidad de vida del paciente y la necesidad de pasar por una segunda intervención para poder reconstituir el tránsito intestinal. En los últimos 15 años se ha ido consolidando el uso de las endoprótesis para resolver la obstrucción y luego proceder en forma semielectiva con la cirugía y anastomosis primaria (67, 68).

**Cáncer perforado:** Afortunadamente esta forma de debutar del CC es infrecuente ya que implica un compromiso transmural (T4) y la ruptura le confiere un mal pronóstico al paciente ya se diseminan células tumorales en el peritoneo. La perforación a cavidad libre es infrecuente pero cuando ocurre habitualmente se acompaña de una peritonitis lo que hace de alto riesgo el practicar una anastomosis primaria. En otras palabras, se debiera proceder con la extirpación y oostomía. Una excepción es el paciente que la ruptura se contiene con tejidos aledaños (epiplón, mesenterio) y debuta con plastrón y/o flegmón. En estos pacientes se pudiera optar por un tratamiento conservador inicial con antibióticos y reposo intestinal para que apenas apagado el cuadro inflamatorio se proceda con la extirpación del tumor. Sin embargo la conducta deberá ser analizada caso a caso dado el riesgo quirúrgico del paciente y la respuesta al tratamiento.

#### SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES OPERADOS POR CÁNCER DE COLON

Una vez finalizado el tratamiento con o sin quimioterapia adyuvante, se debe planificar el seguimiento cuyos fundamentos se sustentan en la probabilidad de desarrollar una recurrencia que sea susceptible de rescate y la posibilidad de diagnosticar neoplasias metacrónicas en el colon (pólipos y/o cáncer) que puedan ser tratados en forma precoz o prevenida en forma secundaria. Para definir la frecuencia y el tipo de seguimiento se debe tener claro, la probabilidad de recurrencia de acuerdo a la etapa en la cual fue tratado el cáncer, el periodo de mayor riesgo de desarrollo de las recurrencias y los sitios más frecuentes. Es claro que en las etapas precoces (I y II), la probabilidad de recurrencia es bajo un 25% por lo que el seguimiento debe ser concentrado en las etapas III y IV siendo los sitios más frecuentes el hígado y el pulmón y el periodo de mayor riesgo los primeros 18 meses donde ocurren alrededor del 80% de las recurrencias. El segundo punto de corte son los 36 meses donde ocurren el 90% de las recurrencias y después de los 5 años habitualmente se detiene el seguimiento de metástasis a distancia. Se propone seguir a los pacientes con tomografía computada de tórax, abdomen y pelvis y antígeno carcinoembrionario (CEA) de acuerdo a su

etapa, es decir una vez por año a los en etapa I, dos veces al año a los etapa II y 3 veces al año a los etapa III. A partir de los 36 meses solo se realiza un control anual y todo se detiene a los 5 años.

Una situación distinta se refiere a la colonoscopia ya que estos pacientes tienen un alto riesgo de desarrollar nuevos pólipos que dependiendo de su expectativa de vida podrían nuevamente conducir al cáncer. Nuestra conducta es repetir la colonoscopia al año de la operación (independiente de la etapa tumoral) y luego cada 3 años en caso de no encontrarse ningún pólipo. Las excepciones son los pacientes en quienes no se pudo examinar todo el colon al momento de su intervención por haber sido operados de un tumor estenosante y por lo tanto la colonoscopia se realizará entre los 3-6 meses después de su cirugía inicial. Otra excepción son los pacientes con síndrome de Lynch quienes deben ser vigilados en forma anual.

#### CONDUCTA FRENTE A LOS FAMILIARES DE UN PACIENTE AFECTADO POR CÁNCER COLORRECTAL

Un familiar de primer grado de un paciente con diagnóstico de CC tiene entre 2 y 3 veces de mayor riesgo de desarrollar un CC. De este modo es responsabilidad del equipo tratante el sugerir al paciente que informe a sus familiares de primer grado que debieran ser sometidos a una colonoscopia la que debiera ser practicada a todos los mayores de 40 años. Una excepción es cuando el caso índice es menor de 50 años ya que en ese caso la pesquisa a los familiares de primer grado debiera comenzar 10 años antes que la edad de diagnóstico del caso índice. Otra excepción son los familiares de pacientes con síndromes hereditarios quienes debieran primero ser evaluados por equipos de alto riesgo, ser incorporados a un registro y luego una vez que se haya detectado la mutación en el caso índice debieran ser estudiados y sometidos a un asesoramiento genético. Dado que estos familiares pueden desarrollar el CC a partir de los 15 años, se recomienda que sean evaluados desde la adolescencia.

#### SÍNTESIS

En Chile estamos observando un aumento creciente de la mortalidad por este tumor lo que debe colocar a todos los médicos en alerta para sospechar la enfermedad y solicitar el estudio apropiado

Un médico general debe conocer los principales síndromes hereditarios que predisponen al CC y al identificar a familias con múltiples afectados por cáncer especialmente en edades tempranas debe sugerirles una evaluación en equipos multidisciplinarios que puedan continuar con su estudio genético.

Existen estrategias de detección precoz del CC y/o prevención destinadas a la población asintomática mayor de 50 años las que permiten reducir la mortalidad por esta enfermedad. En Chile se ha comenzado con iniciativas regionales y es posible que un futuro se cuente con un programa nacional.

La cirugía laparoscópica es una alternativa segura para el tratamiento

del CC y además permite todas la ventajas de un procedimiento de mínima invasión.

En el tratamiento de urgencia por un tumor obstructivo del colon izquierdo se debe considerar el uso de endoprótesis lo que permite diferir la cirugía para un mejor momento y de este modo reducir la indicación de colostomía.

Aún en el CC diseminado, la extirpación del tumor primario debe plantearse como una forma de mejorar la calidad de vida del paciente.

Los pacientes con enfermedad metastásica al hígado y/o pulmones, deben ser evaluados en equipos multidisciplinarios y en la actualidad

existen alternativas de rescate y curación.

Una vez tratado el paciente por su CC se debe dar inicio al seguimiento cuya frecuencia se definirá de acuerdo a la etapa tumoral y habitualmente se detiene a los 5 años. La excepción es el seguimiento con colonoscopia, el cual se continúa en la medida que el paciente presente una expectativa de vida razonable.

El equipo tratante debe aconsejar a los familiares mayores de 40 años de un paciente afectado por CC que se realicen una colonoscopia y en aquellos con síndromes hereditarios debieran además realizarse los test genéticos desde la adolescencia y ser evaluados en un equipo multidisciplinario para establecer una asesoramiento genético.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011 Mar-Apr;61(2):69-90.
2. Bosetti C, Levi F, Rosato V, Bertuccio P, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Recent trends in colorectal cancer mortality in Europe. *Int J Cancer*. 2010 Sep 7.
3. Chao A, Thun MJ, Connell CJ, McCullough ML, Jacobs EJ, Flanders WD, Rodriguez C, Sinha R, Calle EE. Meat consumption and risk of colorectal cancer. *JAMA*. 2005 Jan 12; 293(2):172-82.
4. Larsson SC, Rafter J, Holmberg L, Bergkvist L, Wolk A. Red meat consumption and risk of cancers of the proximal colon, distal colon and rectum: the Swedish Mammography Cohort. *Int J Cancer*. 2005 Feb 20; 113(5):829-34.
5. Murphy N, Norat T, Ferrari P, Jenab M, Bueno-de-Mesquita B, Skeie G, et al. Dietary fiber intake and risks of cancers of the colon and rectum in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *PLoS One*. 2012; 7(6):e39361.
6. Nomura AM, Hankin JH, Henderson BE, Wilkens LR, Murphy SP, Pike MC, et al. Dietary fiber and colorectal cancer risk: the multiethnic cohort study. *Cancer Causes Control*. 2007 Sep; 18(7):753-64.
7. Park JY, Dahm CC, Keogh RH, Mitrou PN, Cairns BJ, Greenwood DC, et al. Alcohol intake and risk of colorectal cancer: results from the UK Dietary Cohort Consortium. *Br J Cancer*. 2010 Aug 24; 103(5):747-56.
8. Robsahm TE, Aagnes B, Hjartåker A, Langseth H, Bray FI, Larsen IK. Body mass index, physical activity, and colorectal cancer by anatomical subsites: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer Prev*. 2013 Apr 14.
9. Hansen RD, Albieri V, Tjønneland A, Overvad K, Andersen KK, Raaschou-Nielsen O. Effects of smoking and antioxidant micronutrients on risk of colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Apr;11(4):406-415
10. Hirsch S, Sanchez H, Albalá C, de la Maza MP, Barrera G, Leiva L, et al. Colon cancer in Chile before and after the start of the flour fortification program with folic acid. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009 Apr;21(4):436-9
11. Donoso D Andrés, Villarroel del P Luis, Pinedo M George. Aumento de la mortalidad por cáncer de colon en Chile, 1990-2003. *Rev. Méd. Chile* 2006 27; 134(2): 152-158.
12. Zarate AJ, Alonso FT, Garmendia ML, López-Köstner F. Colorectal Dis. 2013 Jan;15(1):47-51. Increasing crude and adjusted mortality rates for colorectal cancer in a developing South American country.
13. López F, Rahmer A, Pimentel F, Guzmán S, Llanos O, Ibáñez L, et al. Colorectal cancer. Study of survival and surgical results. *Rev Med Chil*. 1993 Oct;121(10):1142-8.
14. Bannura G, Cumsille MA, Contreras J, Melo C, Barrera A, Reiner M, y cols. Prognostic factors in colorectal neoplasm. Multivariate analysis in 224 patients. *Rev Med Chil*. 2001 Mar;129(3):237-46.
15. Laurie JA, Moertel CG, Fleming TR, Wieand HS, Leigh JE, Rubin J, et al. Surgical adjuvant therapy of large-bowel carcinoma: an evaluation of levamisole and the combination of levamisole and fluorouracil. The North Central Cancer Treatment Group and the Mayo Clinic. *J Clin Oncol*. 1989 Oct;7(10):1447-56.
16. André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol*. 2009 Jul 1;27(19):3109-16.
17. Naqvi S, Burroughs S, Chave HS, Branagan G. Management of colorectal polyp cancers. *Ann R Coll Surg Engl*. 2012 Nov;94(8):574-8.
18. Korman LY, Overholt BF, Box T, Winker CK. Perforation during colonoscopy in endoscopic ambulatory surgical centers. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2003;58(4):554-7
19. Carvalho B, Sillars-Hardebol AH, Postma C, Mongera S, Terhaar Sive Droste J, Obulkasim A, et al. Colorectal adenoma to carcinoma progression is accompanied by changes in gene expression associated with ageing, chromosomal instability, and fatty acid metabolism. *Cell Oncol (Dordr)*. 2012 Feb;35(1):53-63.
20. Sali L, Grazzini G, Carozzi F, Castiglione G, Falchini M, Mallardi B, et al. Screening for colorectal cancer with FOBT, virtual colonoscopy and optical colonoscopy: study protocol for a randomized controlled trial in the Florence

district (SAVE study). *Trials*. 2013 Mar 15;14:74.

21. Nakama H, Kamijo N, Abdul Fattah AS, Zhang B. Validity of immunological faecal occult blood screening for colorectal cancer: a follow up study. *Journal of Medical Screening*. 1996;3(2):63–5.
22. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Turnbull BA, Ross ME. Colorectal Cancer Study Group. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(26):2704–14.
23. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH. et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet*. 1996;348:1472–1477
24. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet*. 1996;348:1467–1471.
25. Mandel JS, Bond JH, Church TR. et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med*. 1993;328:1365–1371
26. López-Köstner F, Kronberg U, Zárate AJ, Wielandt AM, Pinto E, Suazo C, y cols. A screening program for colorectal cancer in Chilean subjects aged fifty years or more. *Rev Med Chil*. 2012 Mar;140(3):281-6.
27. Barrow E, Hill J, Evans DG. Cancer risk in Lynch Syndrome. *Fam Cancer*. 2013 Apr 21.
28. Natarajan N, Watson P, Silva-Lopez E, Lynch HT. Comparison of extended colectomy and limited resection in patients with Lynch syndrome. *Dis Colon Rectum*. 2010 Jan;53(1):77-82.
29. Heald B, Plesec T, Liu X, Pai R, Patil D, Moline J, et al. Implementation of universal microsatellite instability and immunohistochemistry screening for diagnosing lynch syndrome in a large academic medical center. *J Clin Oncol*. 2013 Apr 1;31(10):1336-40.
30. Alvarez K, Hurtado C, Hevia MA, Wielandt AM, de la Fuente M, Church J, y cols. Spectrum of MLH1 and MSH2 mutations in Chilean families with suspected Lynch syndrome. *Dis Colon Rectum*. 2010 Apr;53(4):450-9.
31. Wielandt AM, Zárate AJ, Hurtado C, Orellana P, Alvarez K, Pinto E, Contreras L, Corvalán A, Kronberg U, López-Köstner F. Lynch syndrome: selection of families by microsatellite instability and immunohistochemistry. *Rev Med Chil*. 2012 Sep;140(9):1132-9.
32. Interval colon cancer in a Lynch syndrome patient under annual colonoscopic surveillance: a case for advanced imaging techniques? *Oxentenko AS, Smyrk TC. BMC Gastroenterol*. 2012 May 24;12:50.
33. Björk J, Akerbrant H, Iselius L, Alm T, Hultcrantz R. Epidemiology of familial adenomatous polyposis in Sweden: changes over time and differences in phenotype between males and females. *Scand J Gastroenterol*. 1999 Dec; 34(12):1230-5.
34. Vasen HF, Möslein G, Alonso A, Aretz S, Bernstein I, Bertario L, et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut*. 2008 May;57(5):704-13.
35. López-Köstner F, Zárate A, Vuletin F, Rahmer A, León F, Zúñiga A Treatment of Familial Adenomatous Polyposis and family screening). Soto G. *Rev Med Chil*. 2005 Sep;133(9):1043-50.
36. Groen EJ, Roos A, Muntinghe FL, Enting RH, de Vries J, Kleibeuker JH, et al. Extra-intestinal manifestations of familial adenomatous polyposis. *Ann Surg Oncol*. 2008 Sep;15(9):2439-50.
37. Schiessling S, Kihm M, Ganschow P, Kadmon G, Büchler MW, Kadmon M. Desmoid tumour biology in patients with familial adenomatous polyposis coli. *Br J Surg*. 2013 Apr;100(5):694-703.
38. Lopez-Kostner F, Alvarez K, de la Fuente M, Wielandt AM, Orellana P, Hurtado C Novel human pathological mutations. Gene symbol: APC. Disease: adenomatous polyposis coli. *Hum Genet*. 2010 Apr;127(4):481
39. Newton KF, Mallinson EK, Bowen J, Lalloo F, Clancy T, Hill J, Evans DG. Genotype-phenotype correlation in colorectal polyposis. *Clin Genet*. 2012 Jun;81(6):521-31
40. De la Fuente MK, Alvarez KP, Letelier AJ, Bellolio F, Acuña ML, León FS, et al. Mutational screening of the APC gene in Chilean families with familial adenomatous polyposis: nine novel truncating mutations. *Dis Colon Rectum*. 2007 Dec;50(12):2142-
41. Kerner BA, Oliver GC, Eisenstat TE, Rubin RJ, Salvati EP. Is preoperative computerized tomography useful in assessing patients with colorectal carcinoma?. *Dis Colon Rectum*. 1993 Nov;36(11):1050-3
42. Jürgensmeier JM, Schmoll HJ, Robertson JD, Brooks L, Taboada M, Morgan SR, et al. Prognostic and predictive value of VEGF, sVEGFR-2 and CEA in mCRC studies comparing cediranib, bevacizumab and chemotherapy. *Br J Cancer*. 2013 Apr 2;108(6):1316-23.
43. Cipe G, Ergul N, Hasbahceci M, Firat D, Bozkurt S, Memmi N, et al. Routine use of positron-emission tomography/computed tomography for staging of primary colorectal cancer: does it affect clinical management?. *World J Surg Oncol*. 2013 Feb 27;11:49.
44. Nedrebø B, Søreide K, Nesbakken A, Eriksen M, Søreide J, Kørner H. The Norwegian Colorectal Cancer Group. Risk factors associated with poor lymph node harvest after colon cancer surgery in a national cohort. *Colorectal Dis*. 2013 Apr 13.
45. Gezen C, Kement M, Altuntas YE, Okkabaz N, Seker M, Vural S, et al. Results after multivisceral resections of locally advanced colorectal cancers: an analysis on clinical and pathological t4 tumors. *World J Surg Oncol*. 2012 Feb 15;10:39.
46. Leonard D, Wolthuis A, D'Hoore A, Bruyninx L, Van De Stadt J, Van Cutsem E, Kartheuser A. Different surgical strategies in the treatment of familial adenomatous polyposis: what's the role of the ileal pouch-anal anastomosis?. *Acta Gastroenterol Belg*. 2011 Sep;74(3):427-34.
47. Adam R, Haller DG, Poston G, Raoul JL, Spano JP, Tabernero J, et al. Toward optimized front-line therapeutic strategies in patients with metastatic colorectal cancer--an expert review from the International Congress on Anti-Cancer Treatment (ICACT) 2009. *Ann Oncol*. 2010 Aug;21(8):1579-84.
48. Adam R, Aloia T, Lévi F, Wicherts DA, de Haas RJ, Paule B, et al. Hepatic resection after rescue cetuximab treatment for colorectal liver metastases previously refractory to conventional systemic therapy. *J Clin Oncol*. 2007 Oct 10;25(29):4593-602
49. Jacobs M., Verdeja JC., Goldstein H. Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). *Surg laparosc Endosc*. 1991; 1:144-150.
50. Simmons A., Anthonie G., Ortega G. Laparoscopic assisted colectomy learning curve. *Dis Colon rectum*. 1995; 38: 600-603.
51. Stocci L., Nelson H. Laparoscopic colectomy for colon cancer: Trial update. *J Surg Oncol*. 1998; 68: 255-267.
52. Bernstein M., Wexner S. Laparoscopic Resection for Colorectal Cancer: A USA Perspective. *Semin Laparosc Surg*. 1995; 2(4): 216-223.
53. Fusco M., Capt M., Paluzzi M. Abdominal wall recurrence after laparoscopic-



assisted colectomy for adenocarcinomas of the colon. *Dis Colon Rectum*. 1993; 36:858-861.

54. Nduka C., Monson J., Menzies-Gow N., Darzi A. Abdominal wall metastases following laparoscopy. *Br J Surg*. 1994; 81:648-652.

55. Berends F., Kazemier G., Bonjer H., Lange J. Subcutaneous metastases after laparoscopic colectomy. *Lancet*. 1994; 344:58.

56. Wexner S., Cohen S. Port site metastases after laparoscopic colorectal surgery for cure of malignancy. *Br J Surg*. 1995. 82: 295-298.

57. Lacy A., García-Valdecasas J., Delgado S., Castells A., Taurá P., Pique J., et al. Laparoscopic-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomized Trial. *Lancet*. 2002; 359: 2224-2229.

58. COST Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med*. 2004; 350: 2050-2059.

59. COLOR Study Group. A randomized clinical trial comparing laparoscopic and open resection for colon cancer. *Surg Endosc*. 2002; 16: 949-953.

60. Arteaga-Gonzalez I., Martín-Malagón A., López-Tomassetti E., Arranz-Durán J., Parra-Blanco A., Nicolas-Pérez D., et al. The use of preoperative endoscopic tattooing in laparoscopic colorectal cancer surgery for endoscopically advanced tumors: A prospective comparative clinical study. *World J Surg*. 2006; 30: 605-611.

61. Park JW., Sohn DK., Hong CW., Han KS., Choi DH., Chang HJ., et al. The usefulness of preoperative colonoscopic tattooing using a saline test injection method with prepackaged sterile India ink for localization in laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc*. 2008; 22: 501-505.

62. Guillaud P., Quirke P., Thorpe H., Walker J., Jayne D., Smith A., et al. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASSIC trial): Multicentre, randomized controlled trial. *Lancet*. 2005; 365: 1718-1726.

63. Steele S., Brown T., Rush R., Martin M. Laparoscopic vs. Open colectomy for colon cancer: Results from large nationwide population analysis. *J Gastrointest Surg*. 2008; 12: 583-591.

64. Feroci F, Baraghini M, Lenzi E, Garzi A, Vannucchi A, Cantafio S, et al. Laparoscopic surgery improves postoperative outcomes in high-risk patients with colorectal cancer. *Surg Endosc*. 2013 Apr;27(4):1130-7.

65. Jensen CC, Prasad LM, Abcarian H Cost-effectiveness of laparoscopic vs open resection for colon and rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2012 Oct;55(10):1017-23.

66. López F., Soto G., Tapia G., Schnettler K., Zárate A., Avendaño R., et al. Cirugía laparoscópica electiva en enfermedad diverticular: Un estudio comparativo con la cirugía convencional. *Rev Méd Chile*. 2003; 131: 719-726.

67. Fava M, Contreras O, Loyola S, López F. Colorectal neoplasms. Treatment of obstruction with autoexpanding metal stents. *Rev Med Chil*. 1999 Oct;127(10):1207-12.

68. Sabbagh C, Chatelain D, Trouillet N, Mauvais F, Bendjaballah S, Browet F, Regimbeau JM. Does use of a metallic colon stent as a bridge to surgery modify the pathology data in patients with colonic obstruction? A case-matched study. *Surg Endosc*. 2013 Apr 10.

El autor declara no tener conflictos de interés, con relación a este artículo.

# DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE PRÓSTATA

## EARLY DETECTION OF PROSTATE CANCER

DR. CHRISTIAN RAMOS G. (1), DR. JUAN FULLÁ O. (1)

1. Departamento de Urología. Clínica las Condes.

Email: cramos@clc.cl

### RESUMEN

*El cáncer de próstata constituye un serio problema de salud en el mundo occidental, estimándose que uno de cada seis hombres desarrollará la enfermedad en el transcurso de su vida. En Chile, corresponde a la segunda causa de muerte en hombres mayores de 50 años con una tasa de mortalidad que ha ido aumentando durante los últimos años. No obstante estas cifras epidemiológicas, se hace gran énfasis en el tamizaje, ya que la evidencia indica que los pacientes gozan de una larga sobrevivencia cuando se realiza el diagnóstico en forma oportuna. Las herramientas con que se dispone actualmente para detectar precozmente la enfermedad son el tacto rectal y el antígeno prostático específico. Con respecto a éste último, desde la masificación de su uso, se ha producido un aumento significativo en el número de tumores diagnosticados en etapas precoces, sin embargo, dada su baja especificidad, se ha producido un incremento en el número de biopsias prostáticas realizadas innecesariamente. Durante el último tiempo se han estudiado una serie de nuevos marcadores, algunos ya en práctica clínica, que podrían aportar información adicional y complementaria. Entre ellos destacan el PCa3, que es un RNA mensajero que se transcribe a partir de un gen que se expresa sólo a nivel prostático. Su concentración es mayor en pacientes portadores de cáncer de próstata y se mide en una muestra de orina tomada luego de un tacto rectal extendido. Otro nuevo marcador es el pro-APC que corresponde a una sub-forma de APC libre y que se encuentra elevado en casos de cáncer a la próstata. Un tercer marcador es el TMPRSS-2 que corresponde a la fusión del*

*gen TMPRSS-2 con el factor de transcripción ERG. Corresponde a una serino-proteasa que se expresa en forma normal en el tejido prostático, cuya función es desconocida y que ha sido involucrada en procesos patológicos como el cáncer de próstata. Tendría una alta especificidad y puede ser detectada en una muestra de orina. Hoy en día existe suficiente evidencia que la detección precoz de cáncer de próstata disminuye la mortalidad, ya que se cuenta con tratamientos efectivos para la enfermedad diagnosticada en etapas tempranas. El desafío se centra en encontrar nuevos marcadores que permitan identificar aquellos hombres que se encuentren en mayor riesgo, evitando así procedimientos innecesarios.*

*Palabras clave: Cáncer de próstata, detección precoz, marcadores.*

### SUMMARY

*Prostate cancer is a serious health problem in western countries, estimating that one in six men will develop the disease during their lifetime. In Chile, is the second leading cause of death in men over 50 years with a mortality rate that has been increasing in latest decades. Despite these data, there is a strong emphasis on screening because evidence indicates that patients have a long survival when an early diagnosis is performed. Currently available tools for early detection of the disease include digital rectal examination (DRE) and prostate specific antigen (PSA). PSA screening has increased significantly the number of tumors diagnosed at*

early stages, however, because of their low specificity, there has been an increase in the number of unnecessary prostate biopsies. During the last decade several new markers have been studied, some already in clinical practice, because they could provide additional and complementary information. PCA3 is a RNAm that is transcribed from a gene that is expressed only in the prostate. Its concentration is higher in patients with prostate cancer and is measured in a urine sample taken after an extended DRE. Another new marker is the pro-APE that corresponds to a sub-form of free PSA that is elevated in prostate cancer. A third marker is TMPRSS-2 which corresponds to a gene fusion of two transcription factors, TMPRSS-2 and ERG. Corresponds to a serine protease that is expressed in normal prostate tissue, whose function is unknown and has been involved in pathological processes such prostate cancer. It has high specificity and can be detected in a urine sample. Today there is enough evidence that early detection of prostate cancer reduces mortality, as it has effective treatments if it is diagnosed in early stages. The challenge lies in finding new markers to identify men who are at greater risk, thus avoiding unnecessary procedures.

*Key words: Prostate cancer, early detection, markers.*

#### ANTECEDENTES

El cáncer de próstata representa un grave problema de salud en el mundo occidental, en Estados Unidos es el cáncer más común en hombres luego del cáncer de piel. Se estima que a uno de cada seis hombres se le diagnosticará la enfermedad en el transcurso de la vida. Se presenta en hombres mayores, cerca de dos tercios de los casos se presentan a partir de los 65 años y es raro antes de los 40 años; la edad promedio al momento del diagnóstico es 67 años. Corresponde a una de las causas más importantes de fallecimiento en hombres mayores de 50 años, siendo la segunda causa de muerte en el hombre luego del cáncer de pulmón. Entre los factores que influyen de manera más importante en la supervivencia de los pacientes, se encuentran el grado de extensión tumoral y el momento en el cual se realiza el diagnóstico (1). A través de un método de tamizaje adecuado, se pueden investigar precozmente a los hombres que padecen de un cáncer prostático localmente agresivo, reduciendo sustancialmente su morbilidad y mortalidad (1). Debido a que en ningún país se cuenta con los recursos suficientes para cubrir todas las necesidades sanitarias, se hace imprescindible comprender los elementos que inciden en las estimaciones del costo de las enfermedades, de modo que se pueda disponer de la información adecuada para decidir si se debe invertir o no en sistemas y programas de detección precoz. Esto es particularmente importante en el cáncer de próstata, no solamente por ser el segundo tipo de cáncer más frecuente en hombres, sino por los beneficios que pueden ofrecer su detección precoz y su oportuno tratamiento. No obstante, la efectividad de la detección temprana en

la reducción de la mortalidad asociada con el cáncer de próstata es aún tema de debate (2).

#### EPIDEMIOLOGÍA

En Europa, en el año 2008, se diagnosticaron 382.300 nuevos casos y 89.300 pacientes fallecieron (3). En EE.UU. se diagnosticaron 192.280 nuevos casos en 2009 y fallecieron 27.360 (4). Las estimaciones de la *American Cancer Society* para 2013 señalan que alrededor de 238.590 nuevos casos serán diagnosticados y alrededor de 29.720 hombres fallecerán de la enfermedad. Por la elevada incidencia e importante mortalidad, su prevención primaria constituye uno de los principales retos sanitarios, para reducir los impactos personales, sociales y económicos que conlleva (5). En Chile la mortalidad por cáncer de próstata ha ido aumentando progresivamente durante los últimos años llegando a una tasa de 20,9 por cien mil en el año 2009, ocupando el segundo lugar en las causas de muerte por cáncer en hombres, produciendo 1753 muertes por año (6).

#### HERRAMIENTAS PARA LA DETECCIÓN PRECOZ

Las dos principales herramientas con las cuales contamos hoy en día para la detección precoz del CaP son el tacto rectal (TR) y el APE, sin embargo durante los últimos años se han desarrollado nuevos métodos diagnósticos como complemento a los ya existentes, entre los cuales se encuentran marcadores séricos como el APE y sus variantes, y marcadores urinarios como son el PCA3 y TMPRSS2 (7-10).

#### Tacto rectal (TR)

Previo a la utilización del APE como método de tamizaje del cáncer de próstata, el TR constituía la única herramienta para su diagnóstico de forma precoz. Su principal limitación radica en su subjetividad y muchos detractores del tamizaje argumentan que la gran mayoría de los cánceres nunca será palpable. Para el mundo urológico, el TR posee un rol innegable en la detección precoz del cáncer de próstata y así lo demuestran varios trabajos publicados durante los últimos diez años. Okotie y cols estudiaron un grupo de 2233 pacientes con cáncer de próstata, quienes habían participado en un programa de tamizaje entre los años 1989 y 2001 (11). De ellos, el 13,5% (n=303) fueron detectados solamente por presentar un TR sospechoso. Es importante destacar que alrededor de un 20% de dichos pacientes presentó características de tumores agresivos. En el año 2008 Gosselaar y cols estudiaron el rol del TR en aquellos pacientes que forman parte del Estudio Europeo de Tamizaje para el Cáncer de Próstata (EETCP) (12). Los autores concluyen que en aquellos hombres sometidos a una primera biopsia prostática por presentar un APE > a 3.0 ng/ml, el presentar el hallazgo de un TR sospechoso eleva el valor predictivo positivo para la detección CaP.

Tanto las guías clínicas europeas y americanas recomiendan la realización del TR basándose en que alrededor de un 18% de los casos de CaP se detectan solamente por un TR alterado y que sería un impor-

tante predictor de la presencia de un cáncer más agresivo (puntaje de Gleason > 7) (13).

### Antígeno Prostático Específico (APE)

También conocido como hK3 o calicreína humana 3, el APE fue identificado por primera vez por Hara y cols en 1971. Corresponde a una glicoproteína de 34 kDa formada por 237 aminoácidos. Se sintetiza a partir de una molécula precursora inactiva llamada pre-pro-APE. Alrededor de un 70-90% del APE que pasa al suero se encuentra unido a inhibidores de proteasa y por lo tanto es llamado "APE-complejo" (C-APE). El APE restante (20-30%) es considerado APE "libre" (APE-L), es sintetizado preferentemente en la zona transicional de la próstata, y consta de tres isoformas principales: el Pro-APE cuyos niveles se incrementan en los casos de CaP; el B-APE que es considerado una isoforma menor del APE y se asocia a la presencia de Hiperplasia Prostática Benigna (HPB); y el I-APE que corresponde a una forma inactiva de APE, cuyos niveles disminuyen con el cáncer (14-15).

Para su uso adecuado en la práctica clínica es importante conocer las variaciones fisiopatológicas en sus niveles, los cuales aumentan con la edad, la hipertrofia benigna, el CaP y los procesos inflamatorios como la prostatitis. La dificultad principal radica en establecer el umbral a partir del cual es necesario someter al paciente a una biopsia prostática, dado el mayor riesgo de padecer un CaP. A pesar de que los datos actuales no permiten establecer un valor puntual que logre el balance perfecto entre sensibilidad y especificidad para poder indicar una biopsia prostática, clásicamente el punto de corte establecido es de 4 µg/L, sin embargo estudios sugieren bajar dicho punto de corte (1).

A partir del año 1992 se lleva a cabo el Estudio Europeo de Tamizaje para el Cáncer de Próstata (EETCP). En total, se reclutaron 182.160 hombres con edades entre 50 y 74 años de ocho países. Los participantes fueron randomizados en un grupo de tamizaje a quienes se les ofreció medir los niveles de APE cada cuatro años, siendo indicada una biopsia en aquellos con APE mayor a 3 ng/ml y otro grupo control, quienes no fueron tamizados. Se evaluó la mortalidad en ambos grupos con un seguimiento promedio de nueve años. Los resultados mostraron que la incidencia acumulada en el grupo tamizado fue de 8.2% y en el grupo control de 4.8%, lo que se traduce en una reducción de hasta un 20% en la mortalidad por CaP (16-17). Una actualización de este estudio publicada en marzo de 2012 mostró que a once años de seguimiento la reducción en el riesgo de morir por cáncer de próstata en el grupo tamizado fue de 21%. Concluye que luego de dos años de seguimiento adicional se consolidan los hallazgos previos de que el tamizaje con APE reduce la mortalidad por cáncer de próstata (18).

Desde el año 1993 se llevó a cabo en la región del Tirol (Austria) un estudio de tamizaje. El objetivo de dicho estudio consistió en evaluar el impacto del uso del APE en un tamizaje gratuito ofrecido a la población de Tirol, comparando los resultados obtenidos con el resto de la población Austriaca. Se incluyeron a hombres entre 45 y 75 años

de los cuales el 86,6% acudieron a control de tamizaje al menos una vez durante los diez años que duró la investigación. En un principio solamente se evaluó APE total, pero a partir del año 1995 se agregó la medición de APE libre. Como resultado y a lo largo de la incorporación del programa de tamizaje, se observó un cambio epidemiológico en los pacientes con cáncer de próstata, existiendo un desplazamiento hacia la detección de cánceres en etapas precoces. Es así como en el Tirol, hubo una reducción de la mortalidad en relación con 1986-1990 del 54% (95% IC 34-69%), en comparación con el resto de Austria que fue del 29% (95% IC 22-35%) (19).

Otro estudio importante con respecto al tamizaje mediante el uso de APE es el estudio de Göteborg el cual se lleva a cabo desde el año 2004 en Suecia. En total se incluyeron 20.000 hombres nacidos entre 1930 y 1944, quienes fueron randomizados en dos grupos; un grupo sometido a tamizaje y otro control. El tamizaje se realizó cada dos años, utilizando puntos de corte para indicación de biopsia progresivamente menores, el 93% cumplió con indicación de biopsia y 77% tuvo 14 años de seguimiento. Dentro de los resultados se destaca que la incidencia acumulada de cáncer de próstata fue de 12,7% en el grupo sometido a tamizaje y de 8,2% en el grupo control (HR: 1,64)(p<0,0001). Se describe un 44% de disminución de mortalidad y un 41% de disminución en enfermedad avanzada en la población tamizada. En ese mismo sentido los tumores detectados en el grupo de tamizaje fueron clínicamente menos agresivos. El número de pacientes con metástasis o con niveles de APE >100 ng/ml fue 12 veces mayor en el grupo control (p: 0,003), y al evaluar el riesgo de morir por cáncer este es significativamente menor en el grupo de tamizaje (HR:0,56) (p:0,02) (20).

En mayo de 2012 el *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF) recomendó no utilizar el APE como método de tamizaje, lo cual sin duda causó un revuelo en la comunidad urológica mundial (21). Dicha fuerza de trabajo basó su recomendación en datos obtenidos a partir de estudios, cuyos resultados no demostraban una disminución en la mortalidad, y adicionalmente el uso del APE llevaba a un excesivo sobrediagnóstico y sobretratamiento de cánceres que pudiesen considerarse indolentes desde el punto de vista histopatológicos.

La opinión de los autores basada en las recomendaciones de las sociedades urológicas más importantes a nivel mundial, como son la americana y la europea, es que el APE posee una utilidad innegable como método de tamizaje para la detección precoz del CaP. Toda la evidencia a favor de su uso proviene de registros tanto norteamericanos como de la Organización Mundial de la Salud. En EE.UU., el porcentaje de pacientes que se presentan con un CaP en etapas avanzadas al momento del diagnóstico, ha disminuido un 75% desde la implementación del APE. Similares datos se desprenden a partir del estudio europeo en que se mostró una reducción de un 40% de pacientes diagnosticados con enfermedad avanzada.

Si observamos el registro de cáncer estadounidense, desde la introducción del APE y hasta octubre del año 2008, las muertes por CaP

disminuyeron en un 37%, siendo dicha disminución mayor que cualquiera otro cáncer, ya sea en mujeres u hombres.

### Pro-APE

El pro-APE se produce a partir de una molécula precursora inactiva llamada pre-pro-APE, la cual durante su secreción, libera un péptido señal, dando paso a la liberación del (-7)pro-APE, el cual contiene una secuencia líder de siete aminoácidos. Inmediatamente luego de su liberación al lumen prostático, esta secuencia líder es removida gracias a la acción de la hK-2 y hK-4 dando lugar a la formación del la APE activo. A través de este proceso de liberación de la secuencia líder, se obtienen isoformas truncadas de pro-APE conocidas como (-2), (-4), y (-5) proAPE(22). Recientemente Catalona y cols publicaron un artículo en el cual evaluaron la relación entre (-2) pro-APE y CaP, utilizando una fórmula matemática ( $PHI = \text{Prostate Health Index}$ ) en la cual se incluye el APE y su fracción libre. Se incluyeron un total de 892 pacientes sin historia de CaP ni tacto rectal sospechoso, que presentaban niveles de APE de 2-10 ng/ml. El análisis mediante curvas ROC mostró un área bajo la curva de 0.703 v/s 0.648 v/s 0.615 para el PHI, APE y APE-libre respectivamente ( $p=0.004$ ). Gracias a estos resultados los autores concluyeron que la incorporación del (-2) pro-APE contribuiría a disminuir el número de biopsias prostáticas innecesarias en hombres mayores de 50 años, sin un tacto rectal sospechoso y que presenten niveles de APE entre 2-10 ng/dl (14).

### PCA3

El PCA3 (gen 3 del cáncer de próstata) corresponde a un RNA mensajero que se transcribe a partir de un gen que solamente se expresa a nivel prostático, aumentando su expresión hasta 100 veces en tejido prostático tumoral. Su uso para la detección del CaP fue descrito por primera vez el año 1999 por Bussemakers y cols (23). El gen a partir del cual se transcribe el PCA3 se encuentra en el brazo largo del cromosoma 9 y está compuesto de cuatro exones. Análisis estructurales del transcrito primario mostraron que existe poliadenilación alternativa en 3 diferentes sitios del exon 4 dando lugar a tres transcritos de diferente tamaño. El exon 2 generalmente se encuentra en el 5% de los transcritos y además sufre splicing alternativo. Por otro lado, a través del marco de lectura existen múltiples codones de término, lo cual explica que no se traduzca una proteína (24). A diferencia del APE, el PCA3 no se correlaciona con el tamaño de la próstata, manteniendo sus niveles constantes a medida que aumenta el volumen prostático (25). El PCA3 es medido en orina, la cual es recolectada tras un tacto rectal extendido. Luego de esto, la orina emitida puede ser procesada inmediatamente o congelada hasta 3 meses para su posterior análisis (10).

En un grupo de 443 hombres sometidos a biopsia prostática por presentar niveles de APE sobre 3 ng/ml, se obtuvo un 66% de sensibilidad y un 89% de especificidad (26). Deras y cols compararon el rendimiento del PCA3 como método diagnóstico en un grupo de 570 hombres candidatos a biopsia prostática. En dicho grupo el PCA3 mostró una mayor precisión que el APE para la detección del CaP (25).

Durante el año 2010 AuPrich y cols realizaron un estudio retrospectivo que incluyó 305 pacientes sometidos a prostatectomía radical, en quienes se evaluó score de PCA3 previo a la cirugía. El objetivo principal fue evaluar el rol que podría tener el PCA3 en identificar características pronosticas favorables desde el punto de vista histopatológico. Los resultados mostraron que PCA3 sería un buen predictor de un bajo volumen tumoral, así como el hallazgo de características consideradas como indolentes según los criterios de Epstein (27).

En septiembre del año 2010, el Departamento de Urología de Clínica Las Condes llevó a cabo la primera experiencia realizada en Latinoamérica con respecto al uso del PCA3 (28). Los resultados obtenidos y posteriormente publicados fueron comparables a los reportados a nivel internacional. La medición de PCA3 demostró una alta especificidad (82%) y se concluye que la principal utilidad del PCA3 como marcador de CaP, sería en aquellos pacientes con el antecedente de una o más biopsias previas negativas.

En febrero de 2012 el test de PCa3 fue aprobado por la FDA para ser utilizado como ayuda para la decisión de biopsia en hombres de 50 o más años con una o más biopsias prostáticas negativas.

### TMPRSS2

TMPRSS-2 es un producto derivado de la fusión del gen TMPRSS-2 con el factor de transcripción ERG. Dicho producto, corresponde a una serino proteasa transmembrana tipo II que se expresa de forma normal en el epitelio prostático y ha sido involucrada en procesos patológicos como el CaP, sin embargo su función biológica es aún desconocida. Esta proteína tiene un 100% de especificidad para detectar el CaP y puede identificarse en lesiones como la neoplasia intraepitelial. La presencia de TMPRSS-2-ERG en la orina puede indicar la presencia de un tumor de próstata aun en presencia de una biopsias negativa. De acuerdo a varios estudios, los pacientes con CaP que presentan dicha fusión poseen un cáncer con un comportamiento más agresivo y por lo tanto tienen peor pronóstico, sin embargo existen otros trabajos que no confirman dicha hipótesis (29, 30).

### RECOMENDACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

La *American Cancer Society* recomienda los hombres con una expectativa de vida de 10 años o más, deberían ser informados por su médico tratante acerca de los beneficios y potenciales riesgos de la detección precoz para tomar una decisión.

El control preventivo debería comenzar a los 50 años para aquellos hombres con un riesgo promedio de desarrollar cáncer de próstata, y una expectativa de vida de 10 años o más.

En aquellos hombres que se encuentren en mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata se debería comenzar a los 45 años. Esto incluye hombres de raza negra y aquellos que tengan un familiar de primer grado (padre, hermano o hijo) con diagnóstico de cáncer de próstata,

especialmente antes de los 65 años.

Hombres en aún mayor riesgo, es decir aquellos con más de un familiar de primer grado con diagnóstico de cáncer de próstata, especialmente antes de los 65 años, se recomienda comenzar a los 40 años.

En todos los casos se ofrecerá determinación sérica de antígeno prostático específico y tacto rectal como herramientas para diagnóstico precoz.

Los hombres que han sido evaluados y presentan niveles de APE menores a 2.5 ng/ml pueden ser citados a control cada dos años.

En los casos en que no se diagnostique cáncer de próstata, la frecuencia de controles posteriores dependerá del resultado de APE. Hombres con APE menor a 2,5 ng/ml serán reexaminados cada dos años. Aquellos con APE mayor a 2,5 ng/ml serán examinados anualmente.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Schroder, F.H., Prostate cancer around the world. An overview. *Urol Oncol*, 2010. 28(6): p. 663-7.
- Ilic, D., et al., Screening for prostate cancer: an updated Cochrane systematic review. *BJU Int*, 2011. 107(6): p. 882-91.
- Ferlay, J., D.M. Parkin, and E. Steliarova-Foucher, Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer*, 2010. 46(4): p. 765-81.
- Jemal, A., et al., Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*, 2009. 59(4): p. 225-49.
- Crawford, E.D., et al., A retrospective analysis illustrating the substantial clinical and economic burden of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2010. 13(2): p. 162-7.
- MINSAL, Tasas de mortalidad ajustadas por edad 1985-1999 y proyecciones de la mortalidad 2000-2010 según causas específicas y sexo. 2009.
- Nogueira, L., R. Corradi, and J.A. Eastham, Other biomarkers for detecting prostate cancer. *BJU Int*, 2010. 105(2): p. 166-9.
- Ploussard, G., et al., The prostate cancer gene 3 (PCA3) urine test in men with previous negative biopsies: does free-to-total prostate-specific antigen ratio influence the performance of the PCA3 score in predicting positive biopsies? *BJU Int*, 2010.
- Vlaeminck-Guillem, V., et al., Urinary prostate cancer 3 test: toward the age of reason? *Urology*, 2010. 75(2): p. 447-53.
- Groskopf, J., et al., APTIMA PCA3 molecular urine test: development of a method to aid in the diagnosis of prostate cancer. *Clin Chem*, 2006. 52(6): p. 1089-95.
- Okotie, O.T., et al., Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology*, 2007. 70(6): p. 1117-20.
- Gosselaar, C., et al., The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol*, 2008. 54(3): p. 581-8.
- EAU, Guidelines on Prostate Cancer. 2013.
- Catalona, W.J., et al., A Multicenter Study of [-2]Pro-Prostate Specific Antigen Combined With Prostate Specific Antigen and Free Prostate Specific Antigen for Prostate Cancer Detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml Prostate Specific Antigen Range. *J Urol*, 2011. 185(5): p. 1650-5.
- Mikolajczyk, S.D. and H.G. Rittenhouse, Pro PSA: a more cancer specific form of prostate specific antigen for the early detection of prostate cancer. *Keio J Med*, 2003. 52(2): p. 86-91.
- Roobol, M.J., et al., Prostate cancer mortality reduction by prostate-specific antigen-based screening adjusted for nonattendance and contamination in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Eur Urol*, 2009. 56(4): p. 584-91.
- Schroder, F.H., et al., Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*, 2009. 360(13): p. 1320-8.
- Schroder, F.H., et al., Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med*, 2012. 366(11): p. 981-90.
- Bartsch, G., et al., Tyrol Prostate Cancer Demonstration Project: early detection, treatment, outcome, incidence and mortality. *BJU Int*, 2008. 101(7): p. 809-16.
- Hugosson, J., et al., Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol*, 2010. 11(8): p. 725-32.
- Moyer, V.A., Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*, 2012. 157(2): p. 120-34.
- Roddam, A.W., et al., Use of prostate-specific antigen (PSA) isoforms for the detection of prostate cancer in men with a PSA level of 2-10 ng/ml: systematic

- review and meta-analysis. *Eur Urol*, 2005. 48(3): p. 386-99; discussion 398-9.
- 23.** Bussemakers, M.J., et al., DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res*, 1999. 59(23): p. 5975-9.
- 24.** Hessels, D. and J.A. Schalken, The use of PCA3 in the diagnosis of prostate cancer. *Nat Rev Urol*, 2009. 6(5): p. 255-61.
- 25.** Deras, I.L., et al., PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol*, 2008. 179(4): p. 1587-92.
- 26.** Hessels, D., et al., DD3(PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol*, 2003. 44(1): p. 8-15; discussion 15-6.
- 27.** Auprich, M., et al., Critical assessment of preoperative urinary prostate cancer antigen 3 on the accuracy of prostate cancer staging. *Eur Urol*, 2011. 59(1): p. 96-105.
- 28.** Ramos, C.G., et al., PCA3 sensitivity and specificity for prostate cancer detection in patients with abnormal PSA and/or suspicious digital rectal examination. First Latin American experience. *Urol Oncol*, 2012.
- 29.** Jamaspishvili, T., et al., Urine markers in monitoring for prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2010. 13(1): p. 12-9.
- 30.** Albadine, R., et al., TMPRSS2-ERG gene fusion status in minute (minimal) prostatic adenocarcinoma. *Mod Pathol*, 2009. 22(11): p. 1415-22.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, con relación a este artículo.

# Tramal Long®

Tramadol clorhidrato

Analgesia pura, potente y segura. (1,2)



- Cómodo uso para el paciente con menos tomas diarias (1,2)
- Eficaz en dolor neuropático y nociceptivo (3,4)
- Seguridad cardiovascular, gastrointestinal y renal (1)



American Heart Association®



EMA



#### REFERENCIAS:

1. - GROUND FARMACOLOGÍA CLÍNICA DE TRAMADOL CLIN. PHARMACOKINETICS 2004; 43(13):879-923
2. - CURKOVIC B. THREE WEEK OPEN MULTICENTRE STUDY OF SUSTAINED RELEASE TRAMADOL IN VARIOUS PAIN CONDITIONS. DRUGS RES. 53, N7, 503 - 506 (2003)
3. - DUHMKE RM ET AL. TRAMADOL FOR NEUROPATHIC PAIN (REVIEW). THE COCHRANE DATABASE OF SYSTEMATIC REVIEWS. 2004 (2): CD002736
4. - MATTIA C, COLUZZI F. TRAMADOL :FOCUS ON MUSCULOSKELETAL AND NEUROPATHIC PAIN. MINERVA ANESTESIOLOGIA 2005; 71:565-84

#### SOLICITAR MAYOR INFORMACIÓN EN:

GRÜNENTHAL CHILENA LTDA. ROSARIO NORTE 615, PISO 10, LAS CONDES, SANTIAGO- WWW.GRUNENTHAL.COM - EMAIL: GRUNENTHAL.CHILENA@GRUNENTHAL.COM.

EN CASO DE UNA REACCIÓN ADVERSA COMUNICARSE CON FARMACOVIGILANCIA DE GRÜNENTHAL CHILENA A LOS TELÉFONOS: (2) 2369 1020 - (2) 2369 1000 OPCIÓN 7, E-MAIL: DRUGSAFETY.CL@GRUNENTHAL.COM  
ESTE MATERIAL VA DIRIGIDO EXCLUSIVAMENTE AL CUERPO MÉDICO.  
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL DE TRAMAL LONG APROBADO POR ISP EL 27.12.2012 CCDS V18.0

**GRÜNENTHAL**



# MANEJO DEL DOLOR EN CÁNCER

## CANCER PAIN TREATMENT

DR. RUDY HERNÁN GARRIDO L. (1)

1. Postgrado Medicina del Dolor. Departamento de Anestesiología. Clínica Las Condes.

Email: rgarrido@clc.cl

### RESUMEN

*El diagnóstico de cáncer es de los más temidos, genera en el afectado que su entorno un sinnúmero de sentimientos negativos que repercute fuertemente en el ámbito personal, social y laboral. El dolor sigue siendo un síntoma no deseado y frecuente en estos pacientes dado principalmente por invasión tumoral y por lo mismo, su repercusión emocional es diferente a la producida por el dolor crónico no oncológico. Resulta imprescindible reconocerlo, valorarlo y tipificarlo para iniciar la terapia. La Escala Analgésica de la OMS es un método efectivo para tratar el dolor de acuerdo a su intensidad, con unas reglas sencillas y dejando margen para atender las características particulares del paciente. El 10% de pacientes que no responde o que lo hace a costa de marcados efectos colaterales, puede beneficiarse de procedimientos invasivos. Paralelamente algunas terapias complementarias han ido ganando sustento para ser usadas en este contexto. Finalmente debe hacerse hincapié en un enfoque multidisciplinario de este problema, con una comunicación efectiva y poniendo en el centro de nuestro quehacer el bienestar del paciente y de su entorno más cercano.*

*Palabras clave: Dolor oncológico, valoración del dolor, escala analgésica de la OMS, procedimientos invasivos en oncología, terapias complementarias y cáncer.*

### SUMMARY

*The diagnosis of cancer is one of the most feared,*

*generating in the patient and his environment a host of negative feelings that strongly affects the personal, social and professional life. Pain remains a common and unwanted symptom mainly due to tumor invasion. It is essential to recognize, value and typify pain before the start of therapy. The WHO analgesic ladder is an effective method to treat pain according to their intensity, with simple rules and leaving room to meet the patient's individual characteristics. The 10% of non-responders may benefit from invasive procedures. Concomitantly some complementary therapies have been gaining support for his use in this field. Finally it should be emphasized an multidisciplinary approach to this problem, with effective communication and where the center of our work is the welfare of the patient and their immediate environment.*

*Key words: Cancer pain, pain assessment, WHO analgesic ladder, invasive procedures in oncology, complementary therapies and cancer.*

### INTRODUCCIÓN

Cáncer es de los diagnósticos que más temen los pacientes escuchar. Además de la ansiedad que genera por tratarse de una enfermedad potencialmente letal, la asociación con un dolor inevitable e intratable genera angustia y sufrimiento en el paciente y su entorno. Junto a la enfermedad propiamente tal, el dolor altera la actividad social, el sueño y la capacidad de disfrutar de la vida. El afectado se ve preso de la desesperación, depresión y resignación, que en muchos casos actúa como amplificador del dolor (1).

En Chile y según cifras recientes (2), existe un aumento de la morbimortalidad por enfermedades no transmisibles, tanto agudas como crónicas, siendo el cáncer la segunda causa de muerte, en el grupo de enfermedades crónicas, con una tasa observada de 133,7 por 100.000 habitantes. Es responsable de casi un cuarto del total de muertes.

Según edad, la gran mayoría de las muertes por tumores malignos afecta a adultos y adultos mayores. Respecto al número de casos nuevos, Chile presenta una tasa bruta de incidencia de 217 por 100.000, estimándose como principales localizaciones próstata, estómago, piel no melanoma, aparato respiratorio, colon y testículo en el caso de los hombres y mama, piel no melanoma, vesícula biliar, cuello uterino, estómago y colon en el caso de las mujeres.

Pese a los avances de la medicina, el dolor sigue siendo un síntoma habitual en el paciente oncológico, cuya frecuencia e intensidad varía de acuerdo al tipo de tumor y al estadio en que se encuentra. Entre un 30 a 40% de los pacientes tiene dolor al momento del diagnóstico y en estadios avanzados su frecuencia se eleva a 60 -100% (3), existiendo cierto tipo de tumores asociados con mayor prevalencia de dolor severo, tales como el de próstata, esófago, ginecológico y colorectal.

### ETIOPATOGENIA

Hay múltiples causas que pueden generar dolor y que pueden dividirse en:

1. Dolor por invasión tumoral, en especial infiltrando tejido nervioso 60-90%.
2. Dolor secundario al tratamiento (polineuropatía, mucositis, necrosis ósea aséptica, dermatitis post RT, etc.) 10-25%.
3. Dolor asociado al tumor (síndrome paraneoplásico, infección micótica, neuralgia postherpética, trombosis venosa, entre otros.) 5-20%.
4. Dolor por enfermedad coincidente (migraña, lumbago, entre otros) 3-10%.

En un mismo período de tiempo el paciente puede tener más de una sola causa o lugar afectado.

A nivel celular, las células tumorales liberan prostaglandinas, citoquinas y factores de crecimiento que atraen células inflamatorias y activan nociceptores. Si el tumor es de rápido crecimiento, se comprimen nervios o bien son lesionados por hipoperfusión o por proteólisis directa. En el caso de las metástasis óseas, el dolor se genera por liberación de prostaglandinas, bradiquinina, sustancia P e histamina junto con la ocupación del espacio por el tumor y la presión ejercida sobre el periostio. Por otro lado, el aumento de la actividad osteoclástica genera disminución del pH, con la activación de nociceptores sensibles a éstos cambios (4).

### BARRERAS QUE IMPIDEN UN ADECUADO MANEJO DEL DOLOR

En el paciente con cáncer, el dolor no resuelto es consecuencia de muchos factores y pueden desglosarse en:

**a. Del paciente y entorno directo:** Miedo a volverse adictos a los analgésicos, creer que los efectos colaterales serán peores que el dolor, desesperanza de poder controlar el dolor, distraer al oncólogo de tratar el cáncer, asociar dolor con progresión de enfermedad, miedo a que los analgésicos potentes son inyectables.

**b. Del médico:** Inadecuada valoración del dolor, renuencia a prescribir opioides.

**c. Del proceso comunicativo:** En un estudio observacional de la interacción entre 10 oncólogos y sus 240 pacientes, 2/3 de la conversación era sobre aspectos médicos o técnicos y solo en un 23% respecto a calidad de vida. Y si bien se habló de dolor en el 75% de las entrevistas, este ocupó sólo un 4% de la comunicación en el caso del médico y un 9,2% en el caso del paciente (5, 6).

### VALORACIÓN Y TIPOS DEL DOLOR

Una inadecuada valoración del dolor del paciente es el mayor impedimento para una buena analgesia. El dolor, para ser tratado, debe ser identificado y valorado, lo que requiere de una buena evaluación.

Existen varios métodos confiables y validados para establecer la severidad o intensidad del dolor, entre ellos las escalas numéricas del 0 a 10, las escalas verbales descriptivas -ninguno, leve, moderado, severo, insoportable- y las visuales análogas (0 a 3 leve, 4 a 6 moderado, 7 a 10 severo). Otro tipo de instrumentos se preocupan de algunas dimensiones asociadas a la experiencia dolorosa, como la actividad física, emociones, grado de mejoría y satisfacción con el tratamiento, etc.

Junto con la medición de la intensidad dolorosa, es imperativo establecer el (los) tipo(s) de dolor para guiar la terapia (7):

- **Dolor Nociceptivo:** Causado por la estimulación de nociceptores. Existen dos tipos:

**Somático:** Constante, intenso, localizado, opresivo y/o punzante. Se origina en nociceptores de piel, músculo o hueso.

**Visceral:** Constante, sordo, mal localizado; causado por daño o presión sobre órganos y vísceras.

- **Dolor Neuropático:** Quemante, punzante, como agujas. Causado por lesión del sistema nervioso periférico o central.

- **Dolor Mixto:** Con características de dolor nociceptivo y neuropático; es el tipo de dolor más frecuente en el paciente oncológico.

La evaluación del dolor debe ser hecha en forma seriada para establecer su evolución y modificar la terapia en función de ella. Lugar, intensidad, duración, tipo de dolor, respuesta a analgésicos usados, terapia coadyuvante y enfermedades asociadas deben ser analizados y documentados (8).

Hay factores específicos del paciente que deben considerarse por influir la percepción del dolor, y por tanto, dificultar el diagnóstico. Edad, enfermedades asociadas, estado psicológico, factores étnicos, religiosos y culturales deben tenerse en cuenta. Los adultos

mayores comparados con los jóvenes, por ejemplo, expresan menos dolor. La ansiedad, cansancio o el insomnio disminuyen el umbral doloroso.

### ESCALA ANALGÉSICA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS)

El año 1981, cuando el oncólogo Jan Stjernwård se hizo cargo del departamento de oncología de la OMS y fijó como una de sus metas combatir el dolor por cáncer, existía un ambiente de temor ante las consecuencias que podía conllevar el uso de opioides. Stjernwård organizó el año 82 un encuentro en Milán de expertos en dolor que se repitió dos años más tarde en Ginebra. Entre otros participaron K. Foley de Nueva York, R. Twycross de Londres y John Bonica. El grupo puso a la morfina como eje del manejo del dolor oncológico. Como resultado, el año 1986 se publicó el folleto "Cancer pain relief" que se reeditó en 1990 y 1996 casi sin cambios (9).

El Método Escalonado de la OMS para Aliviar el Dolor (Figura 1) es una

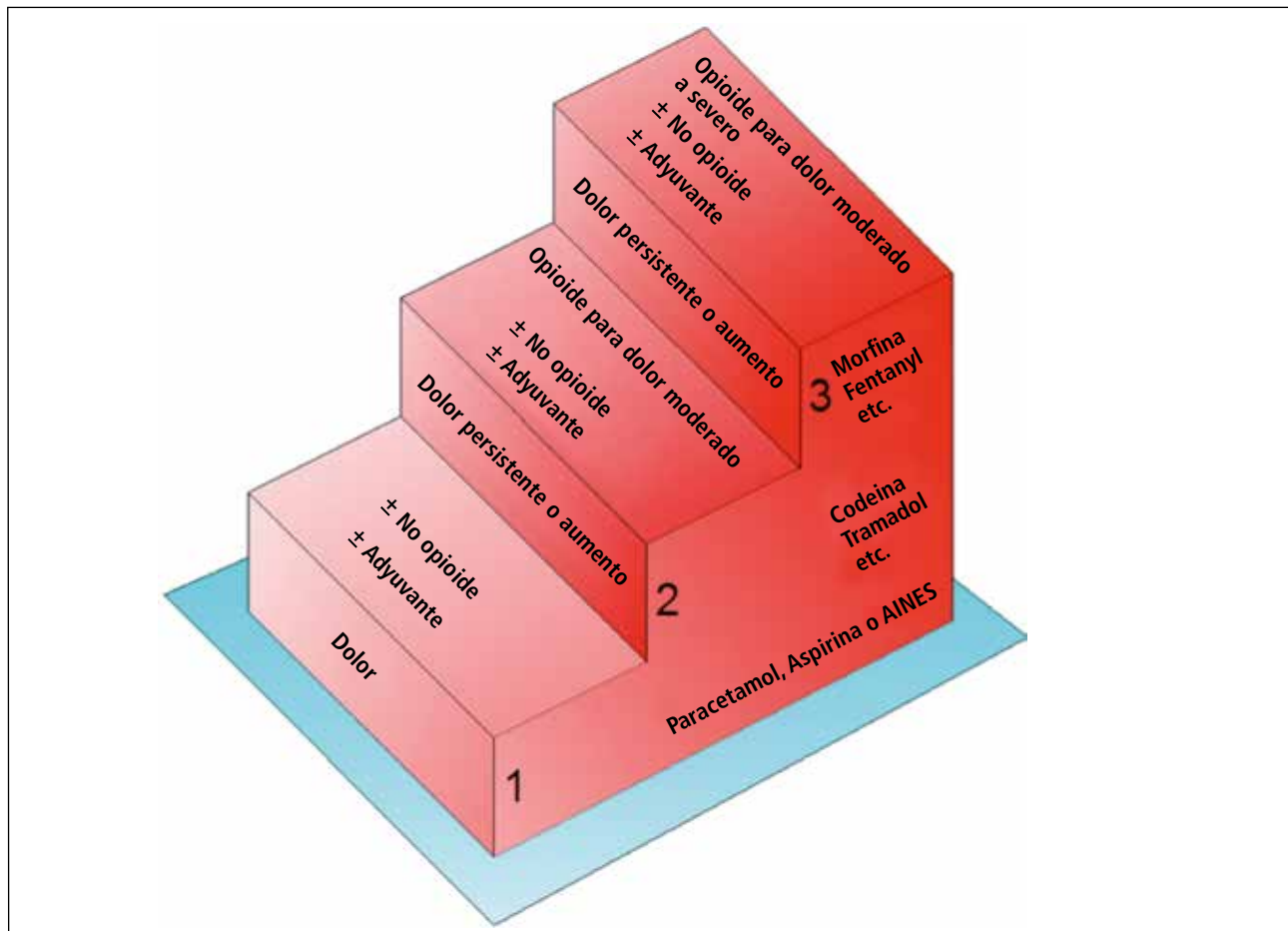
manera simple, poco costosa y efectiva para controlar el dolor oncológico y que, bien llevado, puede otorgar alivio del dolor al 75 a 90% de los pacientes con cáncer. Su aplicación se basa más en la intensidad del dolor que en el mecanismo subyacente o el estadio de la enfermedad y puede ser sintetizado en cinco frases:

**"Por vía oral"**: Siempre que sea posible hay que administrar los analgésicos vía oral, teniendo presente vías alternativas en circunstancias especiales tales como disfagia, vómitos incoercibles, entre otros.

**"A la hora exacta"**: Los analgésicos deben ser administrados en intervalos regulares de tiempo y de acuerdo a sus características farmacológicas, para evitar períodos sin o con menor actividad antiálgica.

**"En forma escalonada"**: El Escalón 1 involucra el uso de no-opioides. El Escalón 2 involucra agregar un opioide débil si el dolor persiste. El Escalón 3 sustituye el opioide débil por uno que permita manejar un dolor moderado a severo. En algunos casos, y en cualquier Escalón, se usan medicamentos coadyuvantes.

FIGURA 1. ESCALA ANALGÉSICA DE LA OMS (EXTRAÍDO DE GANFYD.ORG)



**“Para el individuo”:** La dosis adecuada es aquella que suprima el dolor con los mínimos efectos colaterales. Considerar la respuesta pasada a determinado opioide por parte del paciente o el efecto techo de alguno de ellos.

**“Atendiendo los detalles”:** El régimen analgésico debe ser esbozado cuidadosamente al paciente y monitorizado en el tiempo. El medicamento correcto, por la vía, en la dosis e intervalo correctos. Evitar el dolor persistente y el dolor irruptivo, monitorizar efectos colaterales e indeseados.

La escala analgésica de la OMS hace ver las necesidades individuales del paciente. De ésta forma es muy importante seguir el esquema antes mencionado, pero con la debida flexibilidad según las características del paciente y la respuesta al tratamiento. Por ejemplo, en ocasiones nos encontramos con un enfermo con dolor importante EVA > 6/10; en este caso el sentido común indica que se debe tratar de entrada con opioides de la escala 2 o 3.

Para lograr adherencia al tratamiento, los medicamentos deben ser fácilmente aplicables interfiriendo lo menos posible la vida diaria; con pautas escritas entendibles por el paciente y su entorno y procurando que la noche sea un período de real descanso.

Si la fuente del dolor se relaciona directamente con el tumor y no hay o hay mala respuesta a los analgésicos, entonces habrá que considerar la cirugía, quimio- o radioterapia. Si el dolor está asociado a infección o trombosis venosa profunda habrá que usar antibióticos o agentes antitrombóticos. Estos ejemplos indirectamente dan a entender la necesidad de una comunicación efectiva entre los miembros del equipo multidisciplinario.

Hay que recordar que los antiinflamatorios no esteroideos, salicilatos y paracetamol del primer peldaño del esquema analgésico de la OMS cumplen un rol muy importante en el dolor oncológico pero deben ser usados con precaución en el paciente con compromiso hematológico, renal o hepático (6).

Los peldaños 2 y 3 recomiendan el uso de opioides de potencia creciente y a todo nivel se preconiza agregar un coadyuvante – medicamento originalmente usado con una indicación que no era dolor pero que ha demostrado utilidad en el manejo de éste-. Es el caso del uso de anti-epilépticos o antidepresivos en dolor neuropático, bifosfonatos en caso de dolor óseo y los corticoesteroides en caso de compresión medular o de raíces nerviosas.

Los opioides potentes comparten entre ellos efectos colaterales en general idénticos. No tiene sentido cambiar de opioide para tratar un dolor que no es sensible a éste. Los efectos colaterales más frecuentes de los opioides son náuseas, sedación y enlentecimiento de la motilidad gastrointestinal. Mientras que la constipación requiere medidas a permanencia, las náuseas en general se presentan en los primeros días de uso solamente.

Si la terapia con opioides se realiza con controles periódicos, modificando la analgesia de acuerdo a la respuesta del paciente, el riesgo de una dependencia psíquica es rara. En cambio, una dependencia física sí es frecuente, por lo que debe evitarse su discontinuación brusca (9).

### ROTACIÓN DE OPIOIDES

Es el cambio hacia otro opioide cuando: (a) las dosis necesarias para manejar el dolor se van incrementando y se está obligado a acortar los intervalos de administración entre ellas o bien (b) los efectos colaterales se hacen intolerables por parte del paciente.

Mediante tablas se establece la equipotencia entre el opioide administrado con el que se quiere utilizar. Luego se inicia la administración del nuevo opioide a razón de 2/3 de la dosis equipotente calculada modificándola de acuerdo a la respuesta (10).

### DOLOR IRRUPTIVO O TAMBIÉN LLAMADO DISRUPTIVO

**El dolor irruptivo o disruptivo** (*breakthrough pain*) puede definirse como una exacerbación transitoria del dolor basal experimentado por el paciente, que se encontraba estable y adecuadamente controlado o bien puede ser un dolor de etiología diferente del basal.

Su prevalencia oscila entre el 40 y 80%. Su inicio habitual es súbito, con un tiempo promedio para llegar a su máxima intensidad de 3 minutos y una duración total de 30 minutos.

Pueden distinguirse tres variedades: **incidental**, **espontáneo** o **de final** de dosis. **El dolor incidental** se refiere a aquel que se relaciona con actividades físicas determinadas. **El dolor irruptivo de final de dosis** se relaciona con factores farmacocinéticos, donde el dolor basal se exagera antes de la siguiente dosis de analgésico.

Elementos claves para una adecuada valoración incluyen conocer la hora y la frecuencia con que aparecen, tiempo hasta llegar a la máxima intensidad y duración total del episodio, si se asocia a determinada actividad y el tipo de analgésicos que se está usando. La evaluación física es un componente esencial para establecer su naturaleza e incluye el examen físico tradicional junto a valorar la extensión del cáncer y examinar el área afectada por el dolor.

Para su manejo se recomienda usar un opioide oral de liberación inmediata en una dosis que corresponda aproximadamente al 10% de la dosis total diaria de morfina o su equivalente. La evidencia demuestra una gran dispersión en la dosis efectiva, pero este método tiene la ventaja de su seguridad (11).

En el mercado internacional existe un amplio abanico de preparaciones transmucosas de opioides para manejar este cuadro. Posiblemente la estricta reglamentación nacional para el ingreso de estas sustancias junto a la falta de entusiasmo de las empresas farmacéuticas ha impedido contar con este tipo de medicamentos. Por tanto y en la práctica lo habi-

tual es indicar un antiinflamatorio no esterooidal de absorción sublingual como el ketorolaco y/o morfina subcutánea o metadona, presentación ampolla, vía oral y en la dosis calculada según el esquema mencionado en el párrafo anterior.

### PROCEDIMIENTOS INVASIVOS

Aproximadamente un 10% de los pacientes con dolor oncológico no responden bien a las medidas analgésicas estandarizadas o bien presentan marcados efectos indeseables y por tanto, requieren de opciones intervencionistas de tratamiento, que algunos han definido como "un cuarto escalón" dentro del esquema analgésico de la OMS.

A grandes rasgos podemos dividirlos en **no-destructivos** y **destructivos**. En el primer caso se encuentran los bloqueos con agentes farmacológicos reversibles como anestésico local, corticoides, opioides u otros que se colocan por única vez en forma de bolos en algún tegumento o bien a través de catéteres sobre nervios periféricos o autonómicos o cercano a la médula.

Los bloqueos únicos con anestésico local y corticoide de depósito pueden aliviar total o parcialmente el dolor sobre un área o segmento determinado por un tiempo limitado. Si bien se carece de ensayos controlados, parecen ser de utilidad en el dolor postoperatorio o en casos de dolor agudo, como la fractura patológica de una costilla (12).

Los catéteres puestos en el espacio epidural o espinal permiten otorgar una buena calidad de analgesia con menos efectos colaterales que en el caso de agentes sistémicos. Si el pronóstico de sobrevida no va más allá de 3 meses, se recomienda el uso de un catéter tunelizado con un reservorio por donde se administra el o los agentes seleccionados en forma intermitente. Si la sobrevida supera los 3 a 6 meses, muchos recomiendan un sistema intraespinal asociado a una bomba implantable. Respecto a la elección del analgésico, por lo general se usa morfina sola en el caso del dolor nociceptivo, mientras que para dolores de tipo neuropático o mixto se prefiere la combinación de anestésico local con un opioide. Nuevamente se hace necesario recalcar que estos procedimientos no están exentos de complicaciones y en un paciente desnutrido, inmunodeprimido, con alteraciones de la coagulación, etc., éstas adquieren una importancia mayor. En países en que los conflictos médico-legales se ha extendido, no sólo se explica y documenta en detalle el procedimiento y su(s) beneficio(s), sino que explícitamente se hace mención de riesgos, cuidados, controles e incluso costos implicados y que paciente o el responsable legal debe aceptar.

Una opción por lo general más agresiva la constituyen los **procedimientos invasivos destructivos**, en los cuales se usan agentes líquidos en dosis tóxicas (alcohol al 50-90%; fenol 5-12%), calor (mediante radiofrecuencia) o frío (crioneurolysis). Mientras que el uso de líquidos permite un efecto extendido, la aplicación de calor limita las eventuales lesiones a tejidos adyacentes. Ejemplos son la fenolización de uno o varios nervios intercostales en caso de fracturas patológicas o del nervio

de Arnold, en caso de tumores de cabeza o cuello con compromiso de éste. Procedimientos de mayor envergadura y que requieren experiencia y apoyo imaginológico son el bloqueo neurolítico del ganglio celiaco en el caso del cáncer de cabeza de páncreas; el cervical superior en tumores de cabeza y cuello; el ganglio hipogástrico superior en caso de tumores malignos de la pelvis.

Su efecto puede durar semanas y en la gran mayoría de los casos permite disminuir los analgésicos asociados en, al menos, una fracción significativa. La indicación debe estar sólidamente fundamentada por la posibilidad de complicaciones, algunas de ellas severas (13).

### TERAPIAS COMPLEMENTARIAS Y DOLOR ONCOLÓGICO

En los últimos años hemos sido testigos del auge del uso de terapias complementarias en diferentes patologías y existe cada vez más evidencia que apoya su uso en el tratamiento del cáncer. Acupuntura, terapias energéticas, masaje y musicoterapia tienen en este momento estudios con nivel de evidencia de al menos I y II en pacientes con cáncer en el manejo de síntomas tales como dolor, náuseas, vómitos y ansiedad. De hecho, dos entidades, dentro de las cuales está la Sociedad Americana del Cáncer, recomiendan que pacientes con dolor igual o mayor de 4/10 puntos después de ajustar la terapia analgésica, reciban tratamiento no farmacológico asociado (14).

Respecto a la acupuntura, área por la cual tengo especial interés, hay un número creciente de ensayos clínicos que han añadido evidencia para su uso en el manejo de síntomas en el paciente oncológico entre los que se cuenta el dolor. La omalgia después de disecciones cervicales y las artalgias asociadas al uso de inhibidores de aromatasa en pacientes con cáncer de mama, son dos ejemplos. Además ha mostrado un excelente nivel de seguridad: Un estudio estimó una tasa de eventos adversos menores de 14 por 10.000 sesiones y de eventos severos de 0,05 por 10.000 sesiones.

Interesantes resultan las recomendaciones de un grupo dedicado al tema respecto a cuando NO usar acupuntura en pacientes oncológicos: (a) recuento de neutrófilos menor a 500/ $\mu$ L; (b) recuento de plaquetas menor a 25.000/ $\mu$ L; (c) estado alterado de conciencia; (d) arritmias cardíacas severas y (e) en otras condiciones médicas de inestabilidad. Piden además la aprobación del oncólogo tratante antes de iniciar la terapia (15).

### EPÍLOGO

El paciente con cáncer tiene una alta probabilidad de presentar dolor en algún momento. Dolor, sufrimiento, desesperanza, ansiedad, rabia, depresión, resignación se vuelven componentes importantes desde donde él se relaciona con el mundo. Por lo tanto es primordial, que el médico tratante comprenda la fragilidad del paciente y tratar de establecer un contacto cercano y sincero. Este acercamiento permitirá mitigar la incertidumbre de su pronóstico, calmar la ansiedad y lograr adherencia a las medidas terapéuticas.

Desde un punto de vista más pragmático y centrado en el dolor, es importante establecer causa, tipo e intensidad del dolor (o los dolores) antes de comenzar el tratamiento. Debe darse un enfoque multidisciplinario a su dolencia que incluya al oncólogo, algólogo, psicólogo, kinesiólogo, psiquiatra, paliativista, fisiatra, etc. Hay que chequear y documentar los resultados y efectos colaterales. Hay que dar preferen-

cia a la terapia vía oral y ofrecer procedimientos intervencionistas en casos seleccionados. La analgesia debe ser dada por horario y tener previsto el tipo y dosis de medicaciones en caso de dolor irruptivo. El método escalonado de analgesia de la OMS el esquema básico de tratamiento, pero con la suficiente plasticidad para adecuarlo al paciente en particular.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fitzgibbon DR., Chapman,R: "Cancer pain". In Bonica's management of pain. 3a. edición, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2001, pp 623-703.
2. "Primer informe de registros poblacionales de cáncer en Chile, quinquenio 2003-2007", MINSAL, <http://epi.minsal.cl/epi/Onotransmisibles/cancer/INFORME%20RPC%20CHILE%202003-2007,%20UNIDAD%20VENT,%20DEPTO.EPIDEMIOLOGIA-MINSAL,13.04.2012.pdf>.
3. Spacek A., Kress HG: "Aktuelle Schmerztherapie onkologischer Patienten". Acta Chir.Austriaca, Heft2, 1999.
4. Nauck,F."Einleitung und Grundlagen, Epidemiologie, Pathophysiologie, Diagnostik, Schmerzmessung, Leitlinien". Onkologie 2009; 15:639-644.
5. Ward S,Hughes S,et al: "Patient education in pain control".Support Care Cancer. 2001, 9: 148-155.
6. Eaton, KD,Frieze DA: "Cancer pain: Perspectives of a medical oncologist". Curr Pain Headache Rep 2008, 12:270-276
7. Anderson, KO." Assessment tolos for the evaluation of pain in the oncology patient". Curr Pain Headache Rep. 2007;11:259-264.
8. Virizuela, JA, Escobar Y et al. "Treatment of Cancer Pain:Spanish Society of Medical Oncology recommendations for clinical practice". Clin Trans Oncol 2012; 14:499-504.
9. Witte,W. "Schmerz u. Anästhesiologie". Anaesthesist 2011;60:555-566.
10. Zimmer,A. Meissner,W.: "Medikamentöse Tumorschmerztherapie". Onkologie 2009. 15:645-654.
11. Hagen NA, Biondo P, et al. "Assessment and management of breakthrough pain in cáncer patients:current approaches and emerging research". Curr Pain Headache Rep 2008, 12:241-248.
12. Wong FCS, Lee TW, Yuen KK, et al." Intercostal nerve blockade for cancer pain: Effectiveness and selection of patients". Hong Kong Med J2007;13:266-70.
13. Gehling M: "Interventionelle Verfahren in der Tumorschmerztherapie". Onkologie 2009.15:655-662.
14. Running A, Seright T: Integrative oncology:Managing cáncer pain with complementary and alternative therapies. Curr Pain Headache Rep 2012, 16: 325-331
15. Lu,W, Rosenthal,D: "Recent advances in oncology acupuncture and safety considerations in practice". Curr Treat Options Onc,2010,11;141-146.

El autor declara no tener conflictos de interés, con relación a este artículo.

Para el dolor del día a día



# ZALDIAR®

Rápida Eficacia Analgésica <sup>(1,2)</sup>



- ▶ **Rápido inicio de acción <sup>(1, 2)</sup>**
- ▶ **Alivio prolongado de dolor <sup>(3)</sup>**
- ▶ **Único con comprimidos <sup>(4)</sup> recubiertos y efervescentes**

#### Referencias

1. Medve R. Tramadol and acetaminophen tablets for dental pain, *Anesth Prog* 2001; 48(3):79-81.
2. Roca P. Estudio comparativo doble ciego de metamizol vs paracetamol+tramadol en cirugía ambulatoria de herniorrafia inguinal. IV Reunión Iberoamericana de dolor. SED. 2005.
3. Alwine LK. Long term [2 years] analgesic efficacy of tramadol/ acetaminophen tablets. *Ann Rheum Dis* 2000; 59(Suppl.1):136. Abstract POS-301.
4. Folleto de información al profesional de Zaldiar comprimidos efervescentes. Abril de 2013. Folleto de información al profesional de Zaldiar comprimidos recubiertos. Abril de 2013. Grünenthal Chilena Ltda.

Solicitar mayor información en:

Grünenthal Chilena Ltda. Rosario Norte 615, Piso 10, Las Condes, Santiago- [www.grunenthal.com](http://www.grunenthal.com) - email:[grunenthal.chilena@grunenthal.com](mailto:grunenthal.chilena@grunenthal.com).

En caso de una reacción adversa comunicarse con Farmacovigilancia de Grünenthal Chilena a los teléfonos: (2) 2369 1020 - (2) 2369 1000 opción 7, e-mail: [drugsafety.cl@grunenthal.com](mailto:drugsafety.cl@grunenthal.com)

Folleto de información al profesional de Zaldiar comprimido Aprobado Res. Exenta RW N° 8628/13 del 17.04.2013 CCDS v10.0. Zaldiar efervescente aprobado Res. Exenta RW N° 8636/13 del 17.04.2013 CCDS v10.0

# CÁNCER: CUIDADO CONTINUO Y MANEJO PALIATIVO

## CANCER: CONTINUOUS AND PALLIATIVE CARE

DRA. MARITZA VELASCO V. (1)(2)(3)

1. Medicina del Dolor y Cuidados Paliativos. Clínica Las Condes.
2. Departamento Anestesiología. Clínica Las Condes.
3. Jefe Servicio de Dolor y Cuidados Paliativos. Hospital Militar.

Email: maritza.velasco@gmail.com

### RESUMEN

*El paciente con cáncer terminal requiere de cuidados continuos con manejo especializado de profesionales entrenados en manejo de síntomas y emociones. Se presenta el desarrollo de los cuidados paliativos en sus comienzos en Inglaterra y en nuestro país. Los equipos de trabajo deben ser multidisciplinarios con desarrollo de equipos domiciliarios que faciliten el cuidado de los pacientes rodeados de sus familias. Se analizan síntomas más frecuentes y sus tratamientos.*

*Palabras clave: Cuidado paliativo, cáncer, dolor.*

### SUMMARY

*The patient suffering terminal cancer needs continuous and specialized care of their symptoms and emotions given by trained professionals. The palliative care team should be multidisciplinary, including home caregivers that can facilitate management of the patient surrounded by his family. The beginnings and development of palliative care in England and our country is mentioned as well as a description of the most frequent symptoms and its management.*

*Key words: Palliative, cancer, pain.*

### INTRODUCCIÓN

En todo el mundo, la mayoría de los cánceres se diagnostican cuando ya están en etapas avanzadas e incurables (OMS, 1990). En países en vías de desarrollo se producen más de la mitad de todos los tumores malignos y se curarán menos del 30% de los pacientes. En la mayoría de los países desarrollados la supervivencia a cinco años es más de un 50%, a pesar de esto, cerca del 70% de todos los pacientes con cáncer necesitarán tarde o temprano de los **cuidados paliativos**. En países en vías de desarrollo

esta cifra alcanza el 90% (Twycross). Para millones de personas el acceso a cuidados paliativos será una necesidad básica esencial.

En el diagnóstico del cáncer y sus diferentes etapas de presentación, la etapa descrita como terminal o cáncer etapa IV, adquiere un contexto difícil para el paciente y su familia. Es una etapa en que no existe curación posible y sólo se puede ofrecer un tratamiento paliativo de síntomas, con una muerte inminente que va a ocurrir a corto o mediano plazo.

El diagnóstico de terminalidad requiere de la existencia de un padecimiento avanzado, incurable y progresivo (cáncer y otras enfermedades no oncológicas); una esperanza de vida menor a 6 meses; el agotamiento de terapias curativas y la presencia de síntomas cambiantes e intensos con gran impacto emocional para el paciente y su familia. Es necesario mantener el cuidado continuo del paciente y de su núcleo familiar, éste debe ser llevado a cabo por un grupo multidisciplinario de profesionales entrenados para este efecto.

**Los cuidados paliativos** consisten en cuidados continuos con atención integral, individualizada y mantenida de los pacientes y sus familias con una enfermedad terminal. La palabra "paliativa" deriva del vocablo latino *pallium*, que significa manta o cubierta. Si la causa no puede ser curada, los síntomas son "tapados" o "cubiertos" con tratamientos específicos (Twycross).

**La medicina paliativa tiene por objeto reafirmar la importancia de la buena calidad de vida hasta el final, reconoce que la muerte es un proceso natural y No se busca ni adelantar ni posponer la muerte. Se opone por lo tanto a la eutanasia.**

La OMS definió este tipo de atención como "El cuidado total de los pacientes cuya enfermedad no responde al tratamiento activo. Son de especial relevancia el control del dolor y otros síntomas físicos, así como la atención a los problemas psicológicos, sociales y espirituales. El ob-



jetivo de los cuidados paliativos es conseguir la mejor calidad de vida del paciente y su familia” Según la OMS las bases de los **Cuidados Paliativos son las siguientes:**

- Proporcionar alivio al dolor y otros síntomas que produzcan sufrimiento.
- No tratar de acelerar la muerte ni retrasarla.
- Integrar los aspectos psicosociales y espirituales en los cuidados del enfermo.
- Ayudar a las personas enfermas a que rearmen su vida junto a sus familias y consideren la muerte como un proceso normal.
- Ofrecer apoyo a los pacientes para vivir de la forma más activa posible hasta la muerte.
- A través de un enfoque de equipo, abordar las necesidades de los pacientes y sus familias, incluida la orientación para afrontar la pérdida de un ser querido, cuando sea pertinente.
- Ofrecer apoyo a las familias durante la enfermedad y en el duelo.
- Mejorar la calidad de vida del paciente y su familia.
- Se aplican también en las fases tempranas de la enfermedad junto con otras terapias dirigidas a prolongar la vida como radioterapia o quimioterapia.
- Incluye también las investigaciones necesarias para comprender mejor y manejar situaciones clínicas complejas.

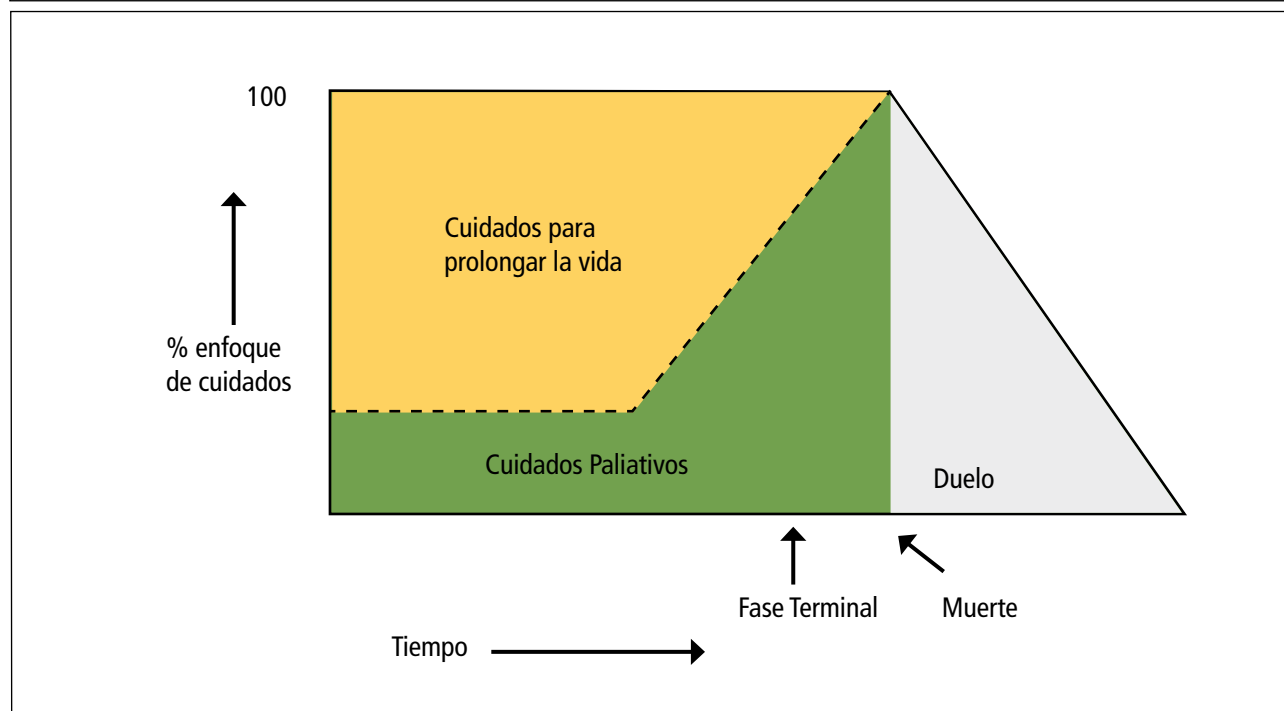
Los cuidados paliativos deberían comenzar desde que se hace el diag-

nóstico de una enfermedad que potencialmente amenaza la vida, aunque sea en etapa curativa. La transición debe ser gradual (Figura 1).

Si nos remontamos al desarrollo de los cuidados paliativos en su concepción y en nuestro continente vemos que el uso de terapias de alivio del dolor y la implementación de diferentes formas institucionales de cuidados paliativos se ha manejado dentro de sistemas de salud con pocos recursos lo que ha sido suplido por el compromiso del personal involucrado.

El proceso de instauración de medicina paliativa en el hemisferio norte ocurre como resultado de un amplio proceso cultural, antropológico y político. Parte de los escritos de Kubler Ross sobre los enfermos terminales y la muerte y la fundación de los Hospicios en Inglaterra, el primero en 1967, el *St Christopher’s Hospice* en Londres y el movimiento impulsado por su fundadora *Cicely Saunders*, asistente social que hizo de enfermera en pacientes terminales, estudió Medicina y fundó el *Hospice*. Hubo luego una preocupación por integrar en la educación, temáticas como la muerte y el morir, motivado por un aumento de la discusión y expresión del problema en la sociedad. Desde mediados de los 80, la OMS llevó a cabo una campaña para estimular a los países a desarrollar programas de control del cáncer, publicando en 1986 *“Alivio del Dolor en cáncer”* en donde se presenta la escalera analgésica para el paciente con cáncer. Este movimiento se generalizó cuando la OMS adoptó la definición de Cuidados Paliativos de la Sociedad Europea como *“Cuidado*

**FIGURA 1. EVOLUCIÓN DEL CUIDADO PALIATIVO**



(Ref 5).

activo total de los enfermos, cuya enfermedad no responde al tratamiento curativo" y decreta como parte de sus cuidados prioritarios el manejo del dolor en el cáncer terminal en 1990.

También en 1990 en Chile parten los primeros indicios con la atención y apoyo a pacientes terminales en diferentes servicios de salud públicos y privados, hasta que finalmente en 1994 parte oficialmente el **Programa Nacional de Alivio del dolor y Cuidados Paliativos**, con formación de 28 centros, y que actualmente son 69 centros, lo que ha sido un gran avance en el manejo del dolor oncológico y formación de equipos de cuidados paliativos a lo largo del país. Otro hito relevante en nuestro país fue la **incorporación al AUGE de la prestación de Alivio del Dolor y Cuidados Paliativos en el paciente terminal**, lo que da garantías en tiempo y oportunidad de atención. Esto ha aumentado la cobertura, ha mejorado el acceso a opioides y las condiciones de calidad de vida del paciente y sus familias, procurando una muerte con dignidad.

Hoy en día es posible alcanzar una mejor condición de manejo en el paciente terminal. Los cuidados paliativos han demostrado que son la respuesta más humana a la fase final. Se han obtenido avances en fármacos sintomáticos y técnicas paliativas de confort. La medicina paliativa es una medicina activa, rehabilitadora, que busca y respeta la autonomía y la dignidad de las personas, que busca adoptar precozmente medidas preventivas de las posibles complicaciones que puedan ocurrir en el curso de la enfermedad y así mejorar la calidad de vida.

Los instrumentos de los que se valen los cuidados paliativos son fundamentalmente tres:

1. El control adecuado de los síntomas.
2. La comunicación.
3. Un buen apoyo emocional.

## EQUIPOS DE TRABAJO

El equipo de trabajo es fundamental en el funcionamiento de un buen servicio. El trabajo en equipo significa práctica integrada. Existe una ciencia del trabajo en equipo e implica coordinación de esfuerzos evaluando los recursos disponibles del personal. El hilo conductor del trabajo en equipo es la necesidad de brindar a los pacientes terminales un acompañamiento profesional interdisciplinario, calificado y personalizado, tomando en cuenta todas las dimensiones tanto del paciente como de su familia.

Los equipos profesionales deben contar con médicos, enfermeras especializadas, psicólogos, asistente social y acompañamiento espiritual. El grupo requiere de habilidades profesionales de alto nivel y de un cuidado experto, individualizado para cada paciente, atento a los detalles y sensible a las necesidades del paciente. Hay que considerar además, que consume mucho tiempo y entrega. La Medicina Paliativa es diferente a la geriatría y a la atención de pacientes crónicos. Otras características del terapeuta es que debe manifestar empatía, calidez y autenticidad. Debe enfatizarse además el valor del contacto físico, como por ejemplo un apretón de manos.

Considerando las características humanas y profesionales de un equipo de cuidados paliativos, también hay que cuidarlo de situaciones como el "burnout" debido a la presión asistencial y emocional. Parte de la labor del psicólogo es mantener el cuidado emocional del grupo de trabajo, "hay que cuidar a los cuidadores".

## ATENCIÓN DOMICILIARIA

La conjunción de los cuidados paliativos y los sistemas domiciliarios requiere vocación de servicio, organización de los sistemas de salud y conocimientos científicos adecuados y actualizados. La utilización de sistemas domiciliarios organizados trae beneficios a los pacientes, disminuyendo hospitalizaciones largas y de alto costo, disminuyendo consultas innecesarias a servicios de urgencia y también disminuyendo el riesgo de tratamientos innecesarios y la posibilidad de caer en "encarnizamiento terapéutico". La atención domiciliaria requiere de coordinación entre el equipo de salud, equipo domiciliario y familia.

Existen estudios que muestran que los pacientes prefieren pasar los últimos días de sus vidas en su domicilio, acompañados de su entorno familiar (8, 9).

Lo cuidados domiciliarios trae beneficios:

- **Para el paciente:** Se mantiene en un ambiente conocido, íntimo. Puede realizar tareas laborales, conservar hábitos y mantener *hobbies*. Sin horarios. Alimentación más variada.
- **Para la familia:** Participación activa en el cuidado del paciente, lo que da mayor satisfacción. Hacen los cuidados con mayor tranquilidad, sin apuro.
- **Para el sistema de salud:** Bajan las hospitalizaciones largas y de alto costo. Se disminuye la posibilidad de tratamientos innecesarios.

## EL ENFERMO Y SU FAMILIA: UNA UNIDAD

La familia es un pilar básico para el cuidado del paciente, es también importante no separar las necesidades de él y las del grupo familiar. Funcionan como unidad influyendo conductas entre ellos, lo que le sucede a uno afecta al otro. La ayuda debe brindarse a los dos por igual, paciente y familia tienen miedos y emociones que deben ser manejadas por profesionales.

### Incorporación de la familia como parte del equipo

La participación activa de la familia en el cuidado del paciente tiene dos objetivos:

- **Optimizar el bienestar de paciente.** Hacerlo parte del equipo, mejorando la autoestima del paciente al participar en la toma de decisiones familiares respecto a su tratamiento. Habría una visión complementaria respecto a los profesionales y la del propio paciente acerca de la enfermedad.
- **Preparar a la familia para el duelo.**

No todas las familias están preparadas para trabajar en forma eficiente en el proceso. Es importante identificar al cuidador principal y valorar cómo le

está afectando la situación, si está sobrecargado, de qué ayuda dispone, si hay signos de conflictos internos y si éstos le llegan al enfermo. Es preciso trabajar con ellos para que puedan asumir la idea de la muerte (2).

### Claudicación familiar:

Una familia puede claudicar cuando se llega a un agotamiento psíquico o físico del cuidador, con incapacidad para atenderlo en forma eficaz en desmedro de los cuidados que necesita el enfermo. Esto puede resultar en una necesidad de hospitalización del paciente en un centro de salud para descanso de su familia y mejoría de la atención del enfermo. Si no se resuelve, puede quedar comprometida la asistencia al paciente en un período crítico de la enfermedad.

### La Comunicación

La comunicación entre paciente, equipo de salud y familia cobra un valor relevante en los Cuidados Paliativos. El recoger información del paciente, dar diagnóstico y pronóstico de una enfermedad oncológica, superar las dificultades que plantea la familia, entender y responder a las demandas del paciente según su grado de comprensión, son escollos que se manejan en mejor forma adquiriendo conocimientos, habilidades y actitudes de comunicación. Esta es una habilidad que todo miembro del equipo debe adquirir para intentar dar una respuesta adecuada a las necesidades del paciente en situación terminal. Una mala comunicación puede significar situaciones de sufrimiento innecesario.

Existen tres elementos básicos para el éxito de la comunicación: **saber escuchar, la empatía y la aceptación.**

La comunicación en los cuidados Paliativos va a girar sobre dos grandes ejes que se entrelazan entre sí:

**1) La informativa**, básica para elaborar el diagnóstico, tratamiento,

la participación del paciente y la toma de decisiones trascendentales.

**2) La relación de ayuda**, de acompañamiento sobre sentimientos y emociones que haga posible que el enfermo se sienta comprendido y apoyado para enfrentarse mejor a esta etapa difícil.

La comunicación del equipo de trabajo es muy importante. La deficiente comunicación es una de las primeras causas por las que un grupo no funciona. Si éste no destina un tiempo para fortalecer sus relaciones, no hay equipo. Las reuniones periódicas entre los miembros del equipo permiten reconocer, comprender y compartir las dificultades cotidianas a las que se enfrentan, así como repartir y hacer más soportable la carga psicoemocional del manejo de la terminalidad.

### EVALUACIÓN DEL PACIENTE PALIATIVO

Existe un amplio consenso sobre la inclusión de los siguientes campos de evaluación estructurada:

- 1) Dolor y otros síntomas
- 2) Síntomas emocionales y cognitivos
- 3) Temas relacionados con la autonomía y procesos de decisión informada y compartida
- 4) Comunicación y asuntos del cierre vital
- 5) Necesidades y cargas domésticas y económicas de pacientes y cuidadores y otros temas prácticos
- 6) Espiritualidad y asuntos trascendentales

Cada campo a su vez, tiene varias subcategorías que ayudan a elaborar el sufrimiento del paciente y de sus necesidades

Es necesario hacer una evaluación funcional y de dependencia o *performance status* para valorar tipo de cuidados requeridos por el gru-

**TABLA 1. ESCALAS DE EVALUACIÓN FUNCIONAL Y DEPENDENCIA O PERFORMANCE STATUS (PS) EN EL PACIENTE TERMINAL**

ECOG		KARNOFSKY	
Actividad completa. Puede cumplir tareas como antes de la enfermedad.	0	Normal, sin signos de enfermedad	100
Solo actividades que no requieren esfuerzos. Sigue siendo ambulatorio y haciendo trabajos ligeros.	1	Capaz de actividades normales pero con síntomas leves	90
Ambulatorio y capaz de cuidarse, pero no de realizar cualquier trabajo.	2	Actividad normal con esfuerzo, algunos síntomas mórbidos	80
En cama menos del 50% del día.		Capaz de cuidarse, pero no de realizar actividad normal o trabajo	70
Solo puede cuidarse en parte. En cama más del 50% del día.	3	Requiere atención ocasional, pero puede cuidar de sí mismo	60
Totalmente inválido e incapaz de cuidarse, postrado en cama.	4	Requiere de gran atención, incluso médica	50
Muerto	5	Inválido, necesita de cuidados y atenciones especiales	40
		Inválido grave, hospitalización y tratamiento de soporte activo	30
		Muy enfermo, necesita de hospitalización y tratamiento activo	20
		Moribundo	10
		Muerto	0

po familiar. Las escalas de ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), han mostrado ser mejor predictor de pronóstico y junto con Karnofsky que evalúa habilidades del paciente para llevar a cabo actividades de la vida diaria, son las más utilizadas en cuidados paliativos (Tabla 1).

En la valoración integral deberán participar todos los miembros del equipo y requiere a menudo varios encuentros con el paciente, la familia y entre los propios miembros del equipo.

Los cuidados paliativos no deben ser improvisados en relación a las demandas que se produzcan. Una correcta forma de ayudar es esforzarse en comprender y actuar en consecuencia. El equipo debe poner atención plena al sufrimiento total y a valorar cómo aliviarlo dentro de un plan comprensivo y de consenso. Los equipos de Cuidados Paliativos tienen que adaptar continuamente su modelo de cuidado a las necesidades específicas y valores de cada paciente.

Los Cuidados Paliativos deben comenzar en las fases tempranas de una enfermedad que amenaza la vida, simultáneamente con los otros tratamientos tal y como se refleja en la figura siguiente

### PRINCIPALES SÍNTOMAS A TRATAR

Dentro de los síntomas más frecuentes están el dolor, la astenia y la anorexia, que aparecen en más del 70% de los casos. Se describirán los principales síntomas que deben ser tratados en forma eficiente en esta etapa: Dolor, disnea, tos, fatiga, náuseas, constipación, anorexia-caquexia, deshidratación, mucositis, insomnio y trastornos psicológicos que se presentan en los últimos días y en la agonía. Los síntomas del cáncer son cambiantes en el tiempo, debido a la evolución de la enfermedad, al uso de terapias (cirugía, radioterapia, quimioterapia) y a sus reacciones adversas, al uso de medidas paliativas por el equipo y a las vivencias del paciente y sus cuidados. Son necesarios controles periódicos para reevaluar los posibles cambios en la sintomatología.

#### Dolor

El dolor afecta al 80% de los pacientes con cáncer y puede ser manejado en forma eficiente en la gran mayoría de los casos. El dolor es multicausal y en el cáncer tiene habitualmente un origen mixto. El control del dolor es parte esencial del cuidado de un paciente terminal, se debe evaluar cuidadosamente su origen y hacer un manejo adecuado de los diferentes analgésicos propuestos para el alivio del dolor oncológico basado en la escalera de la OMS, método secuencial y relativamente poco costoso, pero eficaz para manejar el dolor en un 90% de los casos.

El paciente nos debe informar el lugar, características del dolor (nociceptivo somático o visceral o neuropático), intensidad basado en escala EVA, para valorar grado de analgésicos y coadyuvantes a usar, interferencia con las actividades básicas de la vida diaria (caminar, comer, el dormir), si se asocia a depresión o ansiedad y si hay situaciones que le provoquen alivio.

El dolor severo puede engendrar una sensación de desamparo y ansiedad que a su vez pueden intensificar las reacciones al dolor, mientras el temor tiende a disminuir la reacción dolorosa.

Nuestros objetivos en el manejo del dolor serán:

- Aumentar el número de horas de sueño sin dolor.
- Aliviar el dolor cuando el paciente esté en reposo.
- Aliviar el dolor cuando el paciente se encuentre activo

Las vías de administración de los analgésicos de preferencia serán la oral, vías transdérmicas o subcutáneas especialmente en etapas avanzadas. Se consideran también técnicas invasivas para administración de medicamentos como analgesia por vía epidural o intratecal en caso de mala respuesta con técnicas no invasivas

Se debe instruir en dosis de analgesia con horarios y dosis de rescate para el dolor irruptivo.

En presencia de un dolor leve se prescriben analgésicos del primer escalón: paracetamol y AINES, estos tienen una eficacia limitada y se debe tener en cuenta sus efectos lesivos gastrointestinales y renales. Si el dolor persiste o empeora se usarán opioides débiles como Tramadol o Codeína asociados o no a analgésicos del primer escalón. Los opioides potentes (Morfina, Metadona, Oxycodona, Buprenorfina o Fentanyl) se usarán si el dolor se hace más intenso, se puede asociar además a paracetamol y/o AINES. Los coadyuvantes se pueden usar desde el primer escalón de analgesia, dentro de estos están los neuromoduladores (Gabapentina, Pregabalina, Carbamazepina) y los antidepresivos (Tricíclicos o duales), que tienen especial uso en el dolor neuropático se asocian para potenciar efecto analgésico en el contexto de una terapia multimodal. Es necesario prevenir efectos adversos de los analgésicos, el uso de opioides débiles o potentes requiere de medicamentos prokinéticos como Metoclopramida para evitar la constipación.

El tratamiento del dolor incluye un enfoque integral del enfermo en todos sus aspectos: físico, social y espiritual, asociando una analgesia adecuada con otras medidas no farmacológicas, forma de trabajo que puede aplicarse a otros síntomas.

Los principios generales del uso de analgésicos se pueden resumir en:

- Manejo que debe ser multidimensional.
- Las dosis se titularán de forma individual.
- Los analgésicos se deben administrar a horas fijas, aunque se pueden agregar dosis de rescate para los *peak* de dolor.
- Se utilizará la vía oral siempre que sea posible.
- No todas las combinaciones de analgésicos son posibles. Salvo excepciones, no se deben combinar dos opioides débiles o dos potentes.
- No utilizar fármacos psicótropicos de rutina.
- No retrasar el uso de fármacos potentes cuando sea pertinente (Opioides).
- Anticiparse a la aparición de efectos secundarios.

- Utilizar fármacos coadyuvantes cuando sea preciso.
- Nunca utilizar placebos.
- Realizar evaluaciones continuas del estado del paciente y la eficacia del tratamiento.

### Disnea

Es la sensación de dificultad para respirar. Es un síntoma subjetivo al igual que el dolor, para los pacientes es tan difícil de sobrellevar como éste. Es común en el EPOC, cáncer pulmonar y enfermedad metastásica intratorácica. Pueden haber situaciones de obstrucción reversible con broncodilatadores. La disnea casi siempre se acompaña de ansiedad tanto del paciente como de los cuidadores. Origen multifactorial. Puede preceder a la muerte en un 22% de los casos. La administración de O<sub>2</sub> tiende a producir una mejoría significativa de este síntoma. Los opioides también son eficaces y es el fármaco de elección. La vía de elección es la oral o la parenteral. No hay evidencia por vía de nebulización. Los corticoides son eficaces en la linfangitis carcinomatosa. Los estertores audibles que se producen por acumulación de secreciones en vía aérea superior, se aprecian en la fase preterminal, últimos días u horas. Son útiles los anticolinérgicos.

### Tos

Síntoma frecuente que afecta al 50% de los pacientes terminales y casi el 80% del paciente con cáncer pulmonar. En enfermos oncológicos terminales las causas más frecuentes de tos son: el propio cáncer (irritación traqueal, bronquial, pleural, pericárdico y/o del diafragma, fibrosis post-radioterapia), y la debilidad (infecciones, rinorrea posterior). Cuando es persistente es un síntoma agotador, tanto para el paciente como para la familia. En caso de tos primaria por Ca pulmonar ayuda la quimio y la radioterapia. Los fármacos más utilizados son los opioides, ya que la tos se suele acompañar de dolor y disnea (Codeína y Morfina), asociados a Corticoides y broncodilatadores.

### Fatiga

Es otro síntoma frecuente, es diferente de la fatiga cotidiana por su severidad y persistencia. Se procurará identificar y corregir posibles factores contribuyentes: anemia, depresión, deshidratación, hipoxia, insomnio, dolor o infecciones.

### Náuseas

Son síntomas relevantes ya que impiden alimentarse e hidratarse en forma adecuada, al igual que recibir medicamentos por boca. Pueden tener un origen digestivo (ca digestivos con obstrucción intestinal, gastritis, constipación), neurológicas (metástasis cerebrales), disfunciones hepáticas o renales, metabólicas (hipercalcemia) y medicación (opioides). También algunas formas de quimioterapia o radioterapia en tórax o abdomen superior pueden producir náuseas.

Agentes prokinéticos como la Metoclopramida es de ayuda por los efectos centrales y de vaciamiento gástrico. Los corticoides (Dexametasona) pueden potenciar los efectos antieméticos. En tercera línea el uso de haloperidol, incluso por vía SC está indicado.

### Constipación

Es el síntoma digestivo más frecuente. Afecta casi al 95% de los pacientes que usan opioides. Causas comunes de constipación en los pacientes terminales son fármacos, disminución de ingesta de líquidos, inactividad, obstrucción tumoral y neurológicas.

Se recomienda priorizar la profilaxis, con tratamiento regular, especialmente en pacientes con opioides. Dietas adecuadas ricas en residuos e ingesta de líquidos. Se usan prokinéticos (metoclopramida, domperidona) asociados a opioides y laxantes según uso y experiencia del equipo. Antes del uso de laxantes se debe descartar fecalomas.

### Anorexia – Caquexia

Cuando el paciente se aproxima a la muerte, la ingesta de comida y fluidos generalmente disminuye. Ocurre hasta en el 80% de los pacientes con cáncer avanzado. Es una de las principales causas de muerte en el paciente oncológico. La causa es multifactorial. Hay un significado social y cultural de la pérdida de apetito. Es una de las principales fuentes de ansiedad de la familia y el paciente. Es importante la aceptación del hecho y de la información por parte del equipo que es el cáncer el que está provocando la muerte y no la falta de ingesta. Es en este punto cuando surge la pregunta acerca de la administración de fluidos por medios artificiales. Puede constituir una decisión difícil de tomar. No están indicadas las nutriciones enterales ni parenterales. Se recomiendan para aumentar el apetito: Corticoides: dexametasona, Acetato de Megestrol, Ciproheptadina.

### Deshidratación

Uno de los dilemas que se producen en el paciente terminal es tomar la decisión de hidratar o no al paciente que no puede beber o que está con anorexia marcada, disfagia, obstrucción intestinal, náuseas y vómitos. Se produce una deshidratación lenta con disminución del flujo urinario. Se puede hidratar con volúmenes pequeños. La hidratación subcutánea es útil. El uso de la hidratación, sin embargo, debe ser individualizado y fruto de un proceso de decisión en el que intervengan el paciente, la familia y otros médicos. Se ha reportado que los fluidos hipodérmicos podrían aliviar el delirio en algunos pacientes moribundos. Por otro lado, también se ha reportado una mejoría cognitiva después de retirar la hidratación. Entre las indicaciones para rehidratar estaría que el paciente sienta sequedad de boca a pesar de un buen cuidado oral.

La decisión de apoyar la nutrición e hidratación del paciente terminal tiene implicancias fisiopatológicas, emocionales y éticas. El mantener una hidratación subcutánea es tranquilizador para la familia.

### Insomnio

Los trastornos del sueño son un síntoma común y molesto para los enfermos terminales, que afecta la calidad de vida y aumenta la intensidad y percepción de otros síntomas. Las causas más frecuentes de insomnio son el dolor no controlado, la frecuencia urinaria y la disnea. Mejoran con hipnóticos.

### Trastornos cognitivos

Delirio puede ser: hiperactivo (agitado), hipoactivo (somnoliento) y mixto.

En el *delirium* hiperactivo, el paciente está agitado sobre todo por la noche. Se debe aclarar a la familia que el *delirium* terminal se produce por un mal funcionamiento cerebral y que los quejidos constantes si no se acompañan de gestos de dolor, no indican "per se" daño o sufrimiento. El haloperidol es útil en el delirio hiperactivo, incluyendo agitación psicomotora, alucinaciones, delirios.

### Mucositis oral y esofágica

Las mucositis son causadas por la quimioterapia y por la radioterapia en tumores de cabeza y cuello, pulmón y esófago. Es una reacción inflamatoria con eritema y ulceraciones, puede haber xerostomía y cambios en el gusto. Aparece 5-7 ds posterior al tratamiento. Dependiendo del grado, se hace reposo gastrointestinal y se usan soluciones con anestésicos locales y analgesias sistémicas con opioides parenterales o por vía transdérmica.

### SITUACIÓN DE LOS ÚLTIMOS DÍAS ETAPA FINAL

La cercanía de la muerte, por muy esperada que ésta sea, genera una gran inquietud en la familia que, al final, se traduce en numerosas demandas de atención hacia los equipos asistenciales. El mal control de estos síntomas en los últimos días, puede echar por tierra todo el buen trabajo realizado hasta el momento. Produce un gran sufrimiento al paciente y un recuerdo traumático para la familia.

El enfoque en la etapa final de la enfermedad de estos pacientes se centra en dos temas principales: **la agonía y la necesidad de sedación.**

**La agonía** es la fase de la enfermedad terminal en la que se produce un deterioro progresivo de las funciones físicas, biológicas, emocionales y de relación con el entorno, como consecuencia de la evolución de su enfermedad. Es importante hacer el diagnóstico de agonía ya que en este punto hay que replantearse los objetivos terapéuticos y adecuarlos a esta nueva situación.

**La sedación paliativa** es una maniobra terapéutica muy útil en aquellas situaciones de agonía en las que exista un síntoma refractario que no pueda mitigarse salvo provocando deliberadamente disminución del nivel de conciencia del enfermo como única vía para controlar el síntoma. Es importante destacar que sedación no es sinónimo de Eutanasia.

**Síntoma refractario** es aquel síntoma intenso y devastador que no responde a la terapia paliativa habitual, provoca sufrimiento y persiste después de haber agotado las posibilidades terapéuticas (ej.: disnea, agitación) 10-20% de los pacientes tienen síntomas refractarios.

### Sedación paliativa

En cuidados paliativos, la sedación se ha definido como la administración de fármacos psicoactivos en dosis y combinaciones requeridas con la intención de controlar algunos síntomas físicos refractarios, trastornos psicológicos o producir la pérdida de la conciencia en ciertas situaciones dramáticas. Dentro de síntomas más frecuentes para la sedación está el delirio (44%), la disnea (35%), deterioro general, dolor no controlado, hemorragias masivas en menor porcentaje. En el momento de evaluar

esta posibilidad se deben considerar tres puntos: **la voluntariedad por parte del equipo, el consentimiento del paciente y el no disponer de posibilidades terapéuticas.** La prevalencia de la sedación paliativa es diferente en distintos centros (1-72%), va a depender de los centros, si hay protocolos, diseños de estudios, diferencias culturales. La supervivencia de pacientes sedados es aproximadamente 48 horas, que es similar a la duración de la agonía en pacientes no sedados

*Fármacos utilizados:* Lorazepam-Midazolam-Clorpromazina-Dexmetomidina-Propofol

### Diferencia entre sedación paliativa y eutanasia

El objetivo de la sedación, es el control de un síntoma refractario. Para esto se da un fármaco sedante que en dosis adecuadas y proporcionadas controlará el síntoma. Esto es una práctica legal y de gran utilidad en la agonía de muchos enfermos en cuidados paliativos. Puede ser reversible. El objetivo de la eutanasia es la muerte del enfermo, razón por la que se da un fármaco letal y se tiene como resultado la muerte del enfermo. Esto no es legal ni es reversible.

En la sedación se debe dejar constancia en la historia los tratamientos efectuados, la resistencia a estos y qué se está considerando frente a un síntoma refractario y no uno de difícil control

Los Cuidados Paliativos consideran que la fase final de la vida de un enfermo puede ser un periodo, no sólo para conseguir el alivio de sus molestias y reducir la sensación de amenaza que significan para su vida, sino también para ayudarle en su propia realización personal.

### TRATAMIENTOS PALIATIVOS

Es importante distinguir que un cáncer avanzado y un cáncer terminal no son sinónimos en la actualidad. Un paciente con un tumor avanzado tiene posibilidades de responder a terapias oncológicas que cuando son eficaces mejoran su calidad de vida e incluso moderadamente su supervivencia. El tratamiento oncológico no radical (llamado tratamiento paliativo) no debería ofrecerse a menos que exista una posibilidad real de que las cargas físicas, psicológicas y financieras del tratamiento sean sobrepasadas por los potenciales beneficios que ella ofrece al paciente.

**1. Radioterapia Paliativa:** El objetivo es una mejoría sintomática de la enfermedad metastásica o locoregional. Entre las indicaciones más frecuentes son: metástasis óseas sintomáticas, metástasis óseas en huesos de carga para prevenir fracturas patológicas y la compresión medular que se considera urgencia oncológica por el pronóstico neurológico que resulta de una rápida intervención.

**2. Hormonoterapia Paliativa:** El objetivo del tratamiento hormonal es interferir con la acción inductora de cáncer que pueden poseer las hormonas. Los tumores que mejor responden a la hormonoterapia son: mama, endometrio y próstata. Otros tumores tratables con hormonas son ovario, riñón, carcinoide, glucagonoma, páncreas, melanoma y meningioma.

**3. Quimioterapia Paliativa:** La quimioterapia es el tratamiento clásico del cáncer. Su objetivo es la destrucción de células con un ciclo celular acelerado, como son las células tumorales, también puede afectar células sanas (hematopoyéticas, gonadales) y de ahí derivan sus efectos tóxicos. En esta etapa se pueden ofrecer ciclos de quimioterapias cortas que dependerán del tipo de cáncer, con el fin de ayudar a aliviar el dolor y otros síntomas sin acelerar ni posponer la muerte. Una planificación consensuada del tratamiento con información y objetivos claros constituyen la base para la aceptación de que un tratamiento activo pase a ser paliativo.

**4. Cirugía Paliativa:** Se usa con el fin de mejorar la calidad de vida con procedimientos quirúrgicos que van desde disminuir masas tumorales locoregionales hasta cirugías derivativas o de descarga para facilitar la funcionalidad de los órganos.

La IAHP (International Association Hospice and Palliative Care) creó una lista de cuidados esenciales de los Cuidados Paliativos que se pueden ver en la Tabla 2.

**TABLA 2. IAHP LISTA DE PRÁCTICAS ESENCIALES EN CUIDADOS PALIATIVOS**

Identifique, evalúe, diagnostique y aplique medidas de tratamiento para:	Otros:
<p><i>Necesidades físicas:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Problemas respiratorios (disnea, tos)</li> <li>-Problemas gastrointestinales (estreñimiento, náuseas, vómitos, boca seca, mucositis, diarrea)</li> <li>-Delirium</li> <li>-Heridas, úlceras, prurito y lesiones de piel</li> <li>-Insomnio</li> </ul>	<p><i>Asuntos de planificación y coordinación del cuidado basado en las necesidades del paciente</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Provea cuidado en las últimas semanas/días de vida</li> <li>-Identifique, evalúe e implemente soluciones para facilitar la disponibilidad y el acceso a los medicamentos (con énfasis en los opioides)</li> <li>-Identifique las necesidades psicológicas/espirituales propias y de los profesionales involucrados en el cuidado</li> </ul>
<p><i>Necesidades psicológicas / Emocionales / Espirituales</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Estrés psicológico</li> <li>-Sufrimiento del familiar y/o cuidador</li> <li>-Ansiedad</li> </ul>	<p><i>Asuntos de la Comunicación:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Establezca comunicación con el paciente, la familia y el cuidador sobre diagnóstico, el pronóstico, la enfermedad, el tratamiento, los síntomas y su manejo, y las necesidades de los últimos días/semanas de vida</li> </ul>
<p><b>Identifique y evalúe – provea apoyo cuando sea posible, refiera para diagnóstico y tratamiento para:</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Identifique y establezca las prioridades con el paciente y el cuidador</li> </ul>
<p><i>Necesidades físicas:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Fatiga</li> <li>-Anorexia</li> <li>-Anemia</li> <li>-Somnolencia o sedación</li> <li>-Sudoración</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Provea información y asesoría al paciente y al cuidador de acuerdo con los recursos disponibles. Sensibilice a otros profesionales y trabajadores de la salud acerca del cuidado paliativo</li> </ul>
<p><i>Necesidades psicológicas / Emocionales / Espirituales</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Necesidades espirituales y angustia existencial</li> <li>-Depresión</li> <li>-Problemas de duelo de la familia y/o cuidador</li> </ul>	

\*Nota: La determinación del pronóstico y la entrega de esta información, requiere entrenamiento y conocimiento apropiados.

## SÍNTESIS

Enfrentarse a un diagnóstico de una enfermedad amenazante para la vida ocasiona una serie de necesidades psicosociales para los pacientes. Síntomas físicos difíciles de controlar asociados al miedo y desesperanza, hacen imperativo un cuidado continuo por profesionales entrenados. El paciente y su familia son la unidad a tratar. El equipo de trabajo a su vez debe estar conformado por profesionales multidisciplinarios que tengan aptitud

de servicio y capacidad de comunicación dentro del equipo y apoyo hacia el paciente y su familia. Los síntomas son variados y el dolor es el más temido de los síntomas. Con un adecuado seguimiento se pueden prevenir y tratar síntomas molestos. Se deben procurar medidas de confort asociado al soporte emocional y espiritual. Los cuidados paliativos así cumplen su objetivo, procurar que la muerte sea un paso natural, en paz y en compañía de sus seres queridos.

## LECTURA RECOMENDADA

1. Marcos Gómez Sancho. Medicina Paliativa en la cultura Latina Ediciones Arán
2. Fernando Lolas Stepke. Ética al final de la vida. Acta Bioethica 2000; año VI, N°1.
3. Astudillo W, Medicina Paliativa y el tratamiento del Dolor en la atención primaria. Sociedad Vasca & Paliativos sin Frontera 1ª Edición Buenos Aires 2012.
4. Guías clínicas SECPAL. www.secpal.com
5. Astudillo W, Avances recientes en Cuidados Paliativos. 2002
6. Astudillo W, Mendinueta C, y Díaz-Albo, E Situación de los últimos días-agonía. La vía subcutánea y la hidratación. En Medicina Paliativa: Cuidados del enfermo en el final de la vida y atención a su familia. Editado por W. Astudillo, C. Mendinueta y E. Astudillo, Eunsa, Barañain, 5a Edición, 2008, 307-318.
7. Twycross Robert, DM. Medicina Paliativa: Filosofía y consideraciones éticas. Ética al final de la vida. Fernando Lolas Stepke Acta Bioethica 2000; año VI, N°1
8. Spiller J, Alexander D. Domiciliary care: a comparison of views of terminally ill patients and their family caregivers. Palliative Medicine 1993; 7: 109-15.
9. Townsend J, Frank AO, Fermont D, Dyer S, Karran O, Walgrove A, Piper M, et al. Terminal cancer care and patients preference for place of death: a prospective study. British Medical Journal 1990; 301: 415-417.
10. MINSAL. Guía Clínica Alivio del dolor por Cáncer Avanzado y Cuidados Paliativos. 1st Ed. Santiago: Minsal, 2005.
11. Bejarano P, De Jaramillo I, Morir con Dignidad. Fundamentos del Cuidado Paliativo. Atención Interdisciplinaria del Paciente Terminal. Fundación Omega, Bogotá, 1992.
12. Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos <http://www.euskadi.net/ejgvbiblioteca>.
13. Norma Programa Nacional Alivio del Dolor por Cáncer y Cuidados Paliativos 2009.
14. The Joint Commission Standards & EPS with Scoring Advanced Certification in Palliative Care 2011.
15. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos. Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC 2008. Palliative Care Core Skills and Clinical Competences.
16. Linda Emanuel S. Laurence Siback Saunders Elsein 2007. Palliative care core skills and clinical competences.

La autora declara no tener conflictos de interés, con relación a este artículo.



# PSICOONCOLOGÍA: UN MODELO DE INTERVENCIÓN Y APOYO PSICOSOCIAL

*PSYCHO-ONCOLOGY: A PSYCHOSOCIAL SUPPORT AND INTERVENTION MODEL*

PS. VERÓNICA ROBERT M. (1), PS. CATALINA ÁLVAREZ O. (1), PS. FERNANDA VALDIVIESO B. (1)

1. Unidad de Psicooncología. Centro Clínico del Cáncer. Clínica Las Condes.

Email: vrobert@clc.cl

## RESUMEN

*Hoy en día nos enfrentamos a un mundo con un desarrollo tecnológico cada vez más cambiante y avanzado, lo cual, en el ámbito oncológico, implica investigaciones y terapias cada vez más avanzadas, observándose una evolución constante en el manejo y control sintomático de la enfermedad oncológica. Esto supone mayor frecuencia de pacientes que viven efectos del cáncer a corto, mediano y largo plazo que involucran procesos de adaptación permanentes. Ya a mediados del siglo pasado comienza a emerger la sub especialidad oncológica de psicooncología a favor del ajuste psicosocial del paciente oncológico a la enfermedad y sus diversos efectos.*

*El cáncer implica un impacto que trasciende la conmoción física, implica también un proceso emocional que involucra aspectos personales, familiares y ambientales de la persona, lo que nos hace tener una mirada biopsicosocial de este tema. Se genera un clima afectivo complejo de cuestionamientos y cambios profundos en los diversos contextos donde se inserta el paciente. Ante una pérdida tan importante como lo es la salud y todo lo que eso implica, la persona experimenta la vivencia de un duelo oncológico, un cierto modo de abordar y afrontar en la persona y su entorno.*

*La vivencia de distress en el proceso de la enfermedad puede generar efectos negativos para la salud general y la calidad de vida del paciente. Además existen trastornos psiquiátricos más prevalentes en la población oncológica en contraste*

*con la población normal, lo que habla de una vulnerabilidad psíquica que requiere consideración y adecuación a las necesidades emocionales del paciente por parte del equipo de salud.*

*En el presente artículo se presenta un modelo de intervención respaldando los aspectos emocionales revisados que implica la enfermedad oncológica. Se manifiesta la relevancia de un patrón de evaluación general para los pacientes, la estructura de un apoyo emocional necesario y las intervenciones requeridas.*

*Palabras clave: Psicooncología, apoyo emocional, Modelo de Intervención, duelo oncológico, Intervención psicosocial.*

## SUMMARY

*Nowadays we face a world with a technologic environment changing and advancing constantly, which, in the oncologic scope, implies more advanced investigations and therapies, observing a constant evolution in the management and symptomatic control of the oncologic illness. This scenario implies a higher frequency of patients who suffer its consequences within a short, medium or long time limit, involving permanent adaptation processes. It was already by the mid of the past century that the Psycho-oncology subspecialty arises so as to ameliorate the psychosocial adjustment the oncologic person has to suffer from its multiple effects.*

*Cancer illness considers an impact that transcends not only physical shock but also an emotional process, considering the person as a whole, with personal, familiar and environmental aspects, allowing us to see this illness from a biopsychosocial view. An affective climate is generated creating a complex questioning and deep changes in the various contexts where the patient is set in. The fact of losing what is most important as health, with all its consequences, the person experiences the oncologic mourning. Is the way how the patient confronts the disease and his/her environment.*

*The distress experience within the process of this illness ,can bring out negative effects for the patient's health and quality of life. Moreover, the developing of psychiatric disorders are more frequent in oncologic patients than in patients who do not suffer this illness. The major vulnerability of the oncology patients to develop a psychiatric disease, is an important issue the medical staff have to take into account., so they require special care and be aware of this patient's emotional needs.*

*In the present article, an interventional model is presented supported by the emotional aspects studied in the oncologic patient. Relevant aspects are presented and developed of the patient's general evaluation , an emotional support structure and the required interventions to fulfill the aims of it.*

*Key words: Pshycho-oncology, emotional support, Intervention Model, oncologic mourning, psychosocial Intervention.*

## **HISTORIA DE LA PSICOONCOLOGÍA**

En un comienzo, en el 1800, el diagnóstico de cáncer se asociaba a muerte. Como no había ninguna causa conocida o cura para esta enfermedad, en muchos casos se atribuía a una posesión demoníaca. Y se consideraba cruel e inhumano revelar el diagnóstico al paciente ya que éste podía perder toda esperanza, por lo que se informaba únicamente a la familia (1).

En el mismo tiempo se fundó el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center como primer centro privado oncológico, en el cual se buscaba también un esfuerzo por hacer investigación para comienzos de 1900. Luego, en 1937 se creó el Instituto Nacional del Cáncer en EE.UU., como el primero de los Institutos Nacionales de Salud (1).

En 1948, Faber informó los primeros casos de remisiones temporales de leucemia aguda infantil con aminopterina, seguidas por las respuestas iniciales de la enfermedad de Hodgkin con la mostaza de nitrógeno. A partir de esto, comenzó una búsqueda activa de nuevos fármacos quimioterapéuticos, logrando la primera cura con quimio-

terapia en la década de 1950. Así se fue agregando quimioterapia en combinación con cirugía y radioterapia como tratamiento del cáncer. Con estos nuevos tratamientos, se empezó a reducir el pesimismo y a estimular un nuevo interés sobre los efectos a largo plazo del cáncer (1).

Por otra parte y en relación a lo anterior, se inició un despertar en las preocupaciones acerca de la importancia de que los pacientes fueran capaces de dar su consentimiento informado para el tratamiento, ocurriendo esto necesariamente en el contexto de un diálogo abierto médico-paciente sobre el diagnóstico y las opciones de tratamiento (1).

Durante estos años, el único apoyo psicológico formal para pacientes con cáncer era a través de grupos de apoyo con otros pacientes que ya habían pasado por las mismas o similares situaciones. Un ejemplo de esto, fueron los primeros grupos o clubes de ostomía y luego los programas de mujeres que habían sufrido una mastectomía, que visitaban a otras mujeres en sus período post operatorio. Luego los trabajadores sociales junto a las enfermeras fueron los primeros en atender los problemas psicológicos y sociales de los pacientes con cáncer y sus familias. Ellos han sido la primera línea en la atención clínica y en las investigaciones importantes en psicooncología (1).

Desde 1950, varios estudios prospectivos se pusieron a examinar la respuesta psicológica de los pacientes hospitalizados por cáncer. Y en 1955 el grupo psiquiátrico del Hospital General de Massachusetts bajo la dirección de Finesinger y el grupo de investigación psiquiátrica en el Centro de Cáncer Memorial Sloan-Kettering, realizaron los primeros informes de adaptación psicológica al cáncer y su tratamiento. Por otra parte, estos grupos comenzaron a forjar lazos clínicos y de investigación con cirujanos, radioterapeutas y oncólogos, estableciendo así los primeros elementos de lo que más tarde se llamó Psico-oncología (1).

Otro factor que produjo el aumento del interés por los problemas psicológicos en relación al cáncer, fue la obra de la psiquiatra Elizabeth Kübler-Ross en la década de 1960, quien desafió el tabú de hablar con los pacientes de cáncer respecto de su muerte inminente y desafió a los médicos y enfermeras a que dejaran de evitar a estos pacientes y escucharan sus preocupaciones (1).

La especialidad de psicooncología se inició formalmente a mediados de 1970, cuando la barrera para revelar el diagnóstico se cayó y se hizo posible hablar con los pacientes respecto de éste y de las implicancias del cáncer para sus vidas (1).

Luego comienza a abrirse un campo de investigación muy amplio en relación a las reacciones de los pacientes oncológicos. Estas investigaciones incluyen lo que es la adaptación a la enfermedad, a las intervenciones médicas que deben realizarse, las intervenciones psicológicas en la prevención y en los procesos de adaptación del enfermo al cáncer, la investigación de las variables inmunológicas y neuroendocrinas que median en los procesos de aparición de la enfermedad,

hasta los cuidados paliativos, los problemas psicofarmacológicos y los dilemas éticos (2).

Así comienza a desarrollarse la disciplina que hoy llamamos Psicooncología, para que finalmente logre constituirse como área independiente en las últimas tres décadas. Esto se debe, principalmente, a que los pacientes que son diagnosticados y reciben tratamiento oncológico plantean problemas que implican dificultades cognitivas, emocionales, motivacionales y de comunicación, que no son subsanables únicamente desde un punto de vista médico (3).

Finalmente se definió la psicooncología según Holland, como una subespecialidad de la oncología, que por una parte atiende las respuestas emocionales de los pacientes en todos los estadios de la enfermedad, de sus familiares y del personal sanitario que les atiende (enfoque psicossocial); y que por otra parte, se encarga del estudio de los factores psicológicos, conductuales y sociales que influyen en la morbilidad y mortalidad del cáncer (enfoque biopsicológico) (4).

La Dra. Holland se considera como la fundadora de la psicooncología. Ya en los años setenta definió los aspectos psicológicos y psiquiátricos, sociales y de comportamiento del cáncer. En 1977 creó la primera unidad de psicooncología del mundo y luego el primer comité de psicooncología como parte de ensayos clínicos subvencionados por el *National Cancer Institute* de EE.UU. En 1984 fundó la Sociedad Internacional de Psicooncología (IPOS) con el ánimo de crear una red de conexiones a nivel internacional con los interesados en el tema de la psicooncología (5).

Cabe destacar que junto con el IPOS han surgido otra serie de sociedades y grupos de trabajo, como el Grupo Británico del *Royal Marsden Hospital*, el *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) y en 1997 la Sociedad Española de Psicooncología (SEPO) (3).

En un comienzo la psicooncología se enfocaba casi exclusivamente en el paciente con tratamiento oncológico activo, pero hoy en día se ha ido expandiendo y abarcando la prevención, riesgo genético, aspectos de supervivencia y adaptación a largo plazo, además del cuidado clínico y el manejo comunicacional médico-paciente (6).

### PROCESO PSICOONCOLÓGICO DEL PACIENTE CON CÁNCER

El cáncer se ha convertido en una enfermedad crónica que cultural e históricamente se relaciona con dolor y muerte. Debido a esto, y a lo compleja que es la enfermedad y su tratamiento, el momento del diagnóstico resulta un fuerte impacto a nivel emocional para el paciente y su familia, por lo que en general toma tiempo que la persona asimile y acepte la situación que está viviendo y se someta al tratamiento sugerido por el médico. Como se mencionó anteriormente, esta enfermedad repercute no sólo en la persona que ha sido diagnosticada sino que en todo su entorno familiar, social y también laboral, independiente del tipo de cáncer que padezca.

Cuando alguien es diagnosticado de cáncer, generalmente lo primero que se le viene a la mente es la posibilidad de morir, tema que hasta antes del diagnóstico nunca se había planteado. Luego la mayoría de las veces escuchamos ¿Por qué a mí? ¿Qué hice para que me sucediera esto? Algunos y no pocos, se preguntan qué hicieron mal o qué no hicieron, pensando en que ellos mismos se causaron el cáncer. Muchos llegan con cuestionamientos respecto de situaciones traumáticas y estresantes, penas y dificultades importantes vividas en el pasado y otras que están presentes en sus vidas, que puedan haber influido para que se les generara el cáncer. Esto a la vez lo podemos entender como una búsqueda por sentir el control de que si el cáncer fue generado por uno mismo de forma inconsciente, también uno mismo es quien puede revertir la situación.

Es probable que el cáncer sea una de las experiencias más difíciles que uno pudiera llegar a vivir, por la multiplicidad de factores que involucra y por lo mismo no existe un modo determinado de cómo enfrentarlo. Llega abruptamente a cambiar muchos de los aspectos de la vida y rutina cotidiana, tanto del paciente como de su familia y de su entorno más cercano. Las reacciones que se pueden observar; como el shock del primer momento, donde no logra entender la situación que está viviendo, el quedarse paralizado, el sentirse angustiado, incrédulo, desesperanzado entre otros muchos pensamientos y sentimientos son comunes y considerados parte de un proceso de adaptación normal.

Dentro del transcurso de la enfermedad oncológica, el paciente vive un proceso de duelo inevitable, entendiendo el duelo como el proceso de adaptación ante una serie de pérdidas, no sólo referentes a la salud, sino también, relacionadas con la pérdida de la estabilidad y seguridad, pérdida de la rutina y de lo cotidiano, pérdida del rol que solía tener dentro de la familia, el mundo laboral o social, pérdida del control, entre otras. Se ha observado y por eso es importante destacarlo, que la pérdida de control, puede llegar a ser una de las pérdidas más desestabilizantes y desestructurantes en el ser humano.

Este llamado **duelo oncológico** es un proceso normal, sano, adaptativo y necesario, que se caracteriza por un primer período donde puede aparecer una sensación o estado de aturdimiento y negación. Aquí es común escuchar *"esto no puede estar sucediéndome a mí"* *"se deben haber equivocado"*. Muchos buscan segundas opiniones esperando que haya un error y que el diagnóstico esté errado, anhelando que no sea más que un "mal y terrible" sueño.

En todo este proceso, hay momentos que se viven más intensamente. Momentos como al comienzo del tratamiento, el cual se caracteriza por **mucho miedo, temor e incertidumbre**, lo que en algunos casos es vivido como verdadero terror, llegando incluso en algunas ocasiones a ser paralizante. El temor como se menciona, es una de las emociones que acompañan por lo general durante todo el tratamiento e incluso más allá de este. Temor a los efectos secundarios, a las reacciones familiares, sociales y laborales, a los cambios en la vida sexual, al enfrentar los propios miedos, a la pérdida o cambio en la identidad personal y corporal, al no

saber con certeza qué va a ocurrir con la propia existencia e incluso a la posibilidad de recaer una vez terminado el tratamiento.

No es raro también que la persona con cáncer esté más lábil emocionalmente, lo cual se traduce en **pena, tristeza y en cambios a nivel emocional**. Esto se puede acompañar de ansiedad, angustia, sensación de indefensión y desesperanza, lo que muchas veces se confunde con una depresión clínica.

Muchas veces el paciente con cáncer puede sentir **rabia, ira y enojo**, además de la sensación de estar solo en esto. Se puede observar una tendencia al aislamiento en un entorno de mucha incertidumbre e inseguridad. Y no es extraño escuchar de parte de los familiares del paciente, que éste se muestra muy irritable. Estas últimas, son manifestaciones de la rabia y frustración que produce el estar bajo la presión que implica tener una enfermedad crónica y tan compleja como el cáncer.

Finalmente, hay un momento en el que idealmente, el paciente **asume y acepta** la enfermedad. Esto puede darse durante el tratamiento, pero siempre se debe tener presente que las etapas van y vienen, por lo que es esperable que pueda generarse una regresión a los temores o sentimientos presentado en etapas más iniciales del proceso. A medida que la persona empieza a sentirse más segura, calmada, tranquila y va conociendo los procesos implicados en el tratamiento, las reacciones de su cuerpo frente a los medicamentos y al mismo tiempo, va derribando muchos de los mitos que rodean el diagnóstico de cáncer, le resulta más factible el poder adaptarse al tratamiento y a la enfermedad.

### INTERVENCIÓN PSICOSOCIAL

Una visión integral del paciente oncológico supone con cada vez mayor certeza incluir el factor psicológico como aspecto relevante en el fenómeno de la enfermedad. La enfermedad oncológica trasciende el aspecto somático volviéndose fundamental en la vivencia de la vida y la muerte los aspectos emocionales asociados (7).

El rescate de los aspectos psicológicos en el abordaje del paciente oncológico pone de relieve el *distress* que impacta en la persona y su entorno. La presencia de *distress* aumentado se asocia a un gran número de resultados negativos incluyendo la baja adherencia al tratamiento médico, la pobre satisfacción con el cuidado de la salud y la pobre calidad de vida. Además se hace difícil el diagnóstico de *distress* a tiempo y su adecuado tratamiento psicológico o farmacológico que podría brindar mejoras importantes en el bienestar del paciente (8).

El exceso de *distress* o su mal manejo puede derivar en trastornos psiquiátricos relevantes que interfieren en la calidad de vida del paciente e impactan profundamente el proceso de tratamiento y adaptación a los nuevos desafíos vitales que impone la vivencia de un cáncer.

Se ha comprobado que la población oncológica es significativamente más prevalente en Trastornos Depresivos en contraste con la población

normal (9), existiendo algunas diferencias relevantes según la edad, el sexo y tipo de cáncer (10). Se ha descrito que alrededor del 15% a un 40% de los pacientes desarrolla ansiedad o depresión clínica (11). Incluso se puede observar que un porcentaje significativo de pacientes tiene trastornos depresivos y trastornos ansiosos luego del diagnóstico y aún más significancia en el caso de recurrencia de enfermedad (12).

Los síntomas más comunes de la depresión son el ánimo depresivo, insomnio y fatiga afectando seriamente las funciones neurovegetativas. La depresión coexiste generalmente con otros síndromes y síntomas tales como la ansiedad y el dolor y Trastornos de la Personalidad. Estas comorbilidades pueden complicar el tratamiento y a la vez son factores de riesgo para el desarrollo de trastornos anímicos previos al diagnóstico de cáncer (10).

Todo lo anterior indica que hay factores de riesgo que pueden alertar sobre un posible desarrollo de un trastorno depresivo al momento de diagnosticar una enfermedad como el cáncer. Existen estudios que indican que el desarrollo y mantención de trastornos del ánimo, ansiosos o ambos se podrían asociar a la pre existencia de tratamientos psicológicos, la falta de una relación íntima y confidente, encontrarse en la juventud y experiencias de vida previas muy estresantes no relacionadas al cáncer. Estos factores psicosociales que acentúan el riesgo de depresión ante el diagnóstico de cáncer se relacionan más con el paciente que a la enfermedad o el tratamiento (12).

Toda esta situación se vuelve más compleja a la hora de sumar tratamientos como cirugías y terapias adyuvantes como la quimioterapia y radioterapia que generan sintomatología somática relevante y a su vez potencian la vulnerabilidad emocional de la persona. Por cierto, el enfermar de cáncer nos pone en un terreno complejo y multifactorial a la hora de comprender los fenómenos emocionales y pesquisar su emergencia en el contexto hospitalario.

Los elevados niveles de depresión, ansiedad y angustia hacen que sea necesaria la existencia de un servicio dedicado a cubrir estas necesidades durante el periodo de enfermedad y tratamiento (12). Además existen elementos importantes que deben ser tomados en cuenta en la evolución del paciente oncológico: el apoyo social con el que cuentan y el estilo de afrontamiento que habitualmente han exhibido en la vida ante eventos importantes. Respecto al apoyo social del paciente se ha visto que es fundamental como primer elemento de apoyo "la familia del paciente" seguido por su entorno social más cercano. Por otra parte, se ha visto que el estilo de afrontamiento activo (búsqueda de información, solicitud de ayuda profesional y búsqueda de soluciones a los problemas) promueve una mejor adaptación ante el diagnóstico (7). El afrontamiento activo o positivo se ha relacionado positivamente con el ajuste emocional, mientras que la aceptación pasiva (desesperanza, evitación, negación y fatalismo) se relacionan negativamente con el ajuste psicológico. Existe la posibilidad de pacientes que no requieran apoyo profesional respecto a la salud mental, sin embargo la detección de pacientes que están en riesgo psicosocial es importante para planificar los servicios que promuevan el ajuste psicológico de manera eficiente (9).

Se ha argumentado el ajuste psicosocial como una meta estándar importante dentro de la salud general del paciente oncológico. Incluso se ha visto cómo se promueve dicho ajuste en la medida que la relación entre el médico y el paciente genere satisfacción, principalmente en el estilo de comunicación de las noticias durante el proceso de enfermedad. Se ha visto menor morbilidad psíquica del paciente ante mayor satisfacción frente a las estrategias comunicacionales del médico, sugiriéndose que los pacientes pueden reconocer prácticas que facilitan su ajuste (13). Se enfatiza por lo tanto la necesidad de otorgar información adaptándose a las necesidades del paciente, dando esperanza con empatía, obteniendo la retroalimentación del paciente y tranquilizándolo, en fin, el clínico debiera responder apropiadamente a las preferencias del paciente, sus deseos y preocupaciones (13). Según Pérez (2005), proporcionar al paciente la información que solicite, que es indicativo de lo que va necesitando y queriendo saber, permite al a persona ser más responsable y activo en su propio proceso de salud.

Todo lo anterior sugiere la relevante implementación de orientación para mejorar los servicios de apoyo para los pacientes oncológicos (12).

Ya las primeras revisiones de la prevalencia de los trastornos psiquiátricos en los pacientes con cáncer permitió datos útiles para los profesionales de la salud mental para enseñar a los oncólogos y el staff de oncología sobre los problemas psicológicos en los pacientes con cáncer y la importancia de contratar profesionales de la salud mental entrenados en la evaluación y tratamiento de personas con cáncer (10).

Se considera que los comportamientos y situaciones emocionales intensas pueden entorpecer el desarrollo adecuado del proceso terapéutico. Esto exige del equipo de salud una capacidad y preparación tal, que garantice la búsqueda de un profesional capaz de asumir el reto de abordar la complejidad del paciente oncológico y sus necesidades, en el mismo contexto hospitalario (7).

Tanto los hallazgos en la práctica clínica como los diferentes estudios que orientan el trabajo psicooncológico, han ayudado a los profesionales de la salud mental y administradores del hospital a estructurar el staff de trabajo en el encuadre clínico de manera efectiva para tratar los problemas psicológicos de los pacientes con cáncer (10). El impacto de las intervenciones psicológicas en oncología en los efectos secundarios psicosociales, de la enfermedad, de los síntomas y tratamiento ha sido algo ampliamente estudiado (11) y ha permitido introducir la evaluación psicosocial como parte fundamental de los servicios de oncología, pensando en el mejor bienestar del paciente y su entorno, y previniendo los efectos negativos ya comentados.

NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) ha descrito dentro de sus recomendaciones, evaluar a todos los pacientes con cáncer regularmente considerando el distress psicológico como parte de una rutina del cuidado (8). Se ha logrado ver que las intervenciones psicológicas en el contexto oncológico pueden tener efectos sobre la sintomatología ansiosa y colaboran con el desarrollo de *distress* emocional (11).

La enfermedad oncológica y sus tratamientos pueden generar restricciones funcionales o discapacidades que pueden derivar en una gran diversidad de problemas psicosociales. Las intervenciones psicológicas se muestran como beneficiosas para el paciente (9) promoviendo un mejor ajuste psicosocial, bienestar y calidad de vida, y un equipo de trabajo enterado y entrenado para cubrir estas necesidades en oncología.

## MODELO DE INTERVENCIÓN PSICOSOCIAL

Las intervenciones psicosociales desarrolladas en pacientes con cáncer durante los últimos diez años se han mostrado eficaces (14), a pesar de la gran cantidad de enfoques, estrategias y metodologías utilizadas. Debido a que los pacientes, como personas únicas e individuales, varían en cuanto a personalidad, forma de ser, historia, etapa del ciclo vital en que se encuentran, debido a los diferentes tipos de cáncer, estadio de evolución del mismo, distintos tipos de tratamiento, con sus respectivos distintos y variados efectos secundarios, distinta duración, frecuencia y muchas otras variables a considerar, es que se hace imposible un patrón estándar de intervención psicosocial en oncología.

Se ha observado, lo que es transversal a todo tipo de tratamiento e intervención en oncología, la importancia del apoyo emocional (desde el equipo multidisciplinario) lo que tiene que ver con crear un ambiente de contención, amor, empatía, acogimiento, de manera que el paciente que sufre de cáncer y su familia transite por este proceso de la manera más tranquila y acogedora posible. Significa también darle un sentido de pertenencia, que sienta que lo escuchan, que sienta que el equipo de salud que lo atiende, entiende y acoge sus preocupaciones, sus molestias, sus miedos, temores y estados de angustia, ansiedad e incertidumbre en el presente y frente al futuro.

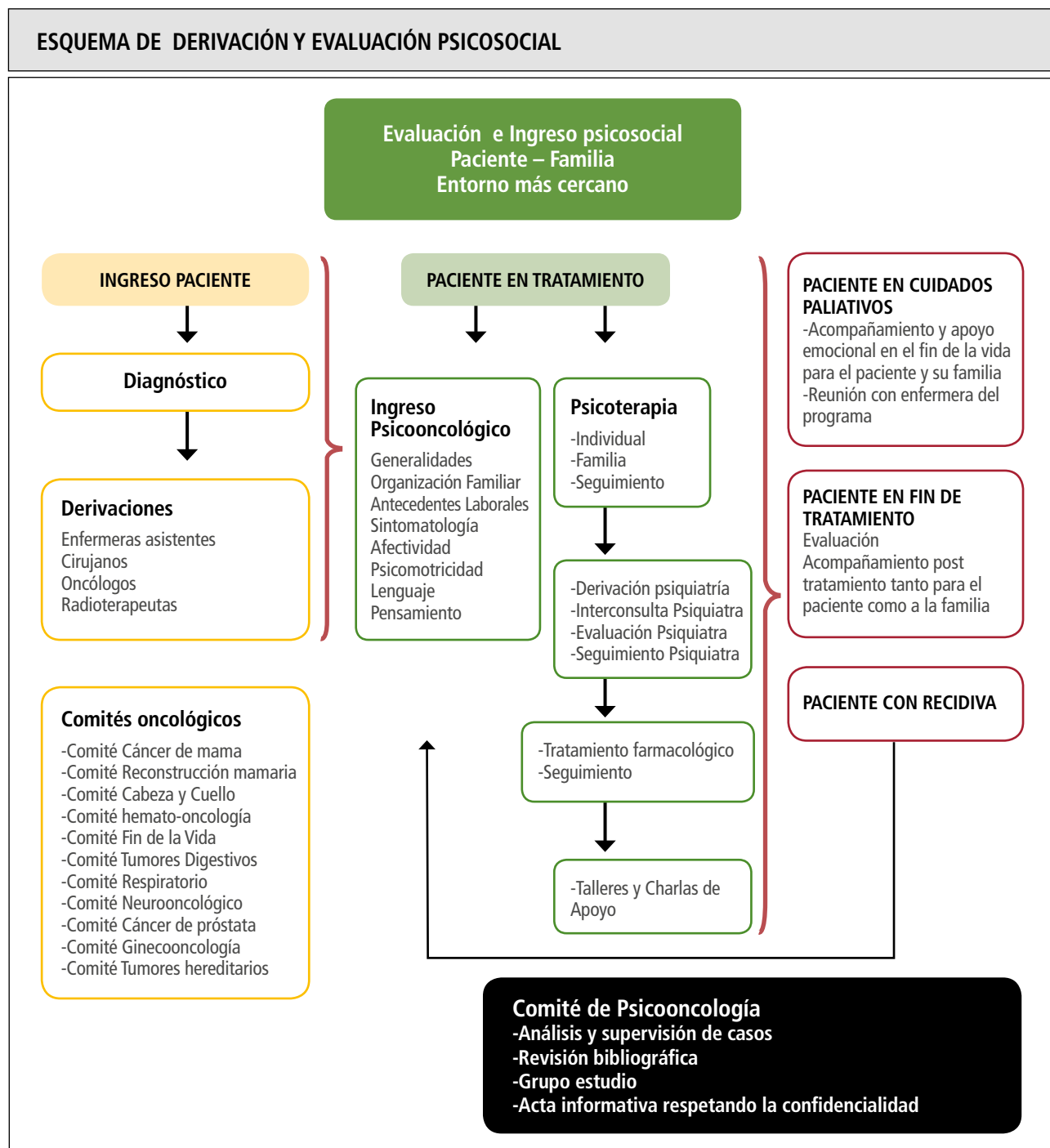
### 1. Principios de la Unidad de Psicooncología:

- a) La individualidad y forma de ser única de cada paciente, su integridad y dignidad debe ser respetada y validada.
- b) Mirar y hacer referencia a cada paciente como un todo donde se proteja la salud, se cuide la enfermedad y se promuevan ambientes que favorezcan la vida saludable con un ambiente que goce de armonía en el ámbito físico, social, emocional y espiritual.
- c) Nuestro objetivo final debe ser siempre el logro del bienestar físico y emocional del paciente, su familia y entorno más cercano.
- d) Cada paciente y sus familiares deben ser informados de la existencia de una **Unidad de Apoyo psicosocial en el Servicio de Oncología**.
- e) La Unidad de Psicooncología debe estar compuesta por psiquiatras, psicólogos e idealmente un asistente social.
- f) Cada miembro del equipo de salud debe tener, y así debe ser evaluado al momento de un proceso de selección del personal adecuado, las competencias acorde a su profesión y una mirada multidisciplinaria para tratar e intervenir con un enfermo de cáncer.
- g) Los miembros de la Unidad de Psicooncología deben tener formación en oncología y supervisión continua por parte del equipo.
- h) Los miembros de la Unidad de Psicooncología deben tener capacitación continua.

- i) La Unidad debe promover e incentivar el derecho del paciente a ser y mantenerse informado de su enfermedad y la evolución de esta, facilitando la comunicación con el equipo de salud.
- j) Cada miembro de la Unidad de Psicooncología debe mantener la confidencialidad de todos los pacientes de la institución hospitalaria a la cual pertenece.
- k) Los aspectos psicosociales deben ser evaluados por los miembros de la Unidad de Psicooncología y deben ser registrados en la ficha clínica de cada paciente.

- l) Los miembros de la Unidad de Psicooncología deben participar activamente en los comités oncológicos, informando de los aspectos emocionales que pudieran influir en el tratamiento y tolerancia a éste, de cada paciente.
- m) No olvidar nunca que estamos frente a personas con miedo, muy asustadas, nerviosas, irritables e irascibles ante la percepción de pérdida de salud, pérdida de control y pérdida de la vida.

**2. Esquema de derivación y evaluación psicosocial**



### 3. Estrategias de Intervención

- a) Apoyar y acompañar al paciente y a la familia a lo largo del proceso de la enfermedad.
- b) Facilitar la canalización adecuada de las emociones.
- c) Derribar mito en relación a las causas del cáncer a la personalidad o emocionalidad del paciente.
- d) Facilitar la significación de la enfermedad, para encontrarle un sentido personal a ésta y así resignificar las experiencias vitales de la persona.
- e) Fomentar en lo posible que el paciente se mantenga activo en cuanto a su rutina y en la toma de decisiones en relación a su tratamiento, con el fin de fomentar la autonomía y sensación de control sobre sí mismo.
- f) Permitir un espacio de contención en que el paciente pueda expresar sus miedos y fantasías, emociones y preocupaciones diversas.
- g) Fomentar la comunicación entre el paciente y su sistema familiar.
- h) Determinar y hacer consciente los recursos del paciente para favorecer el abordaje de las dificultades que se puedan presentar durante su enfermedad y tratamiento.
- i) Pesquisar estrategias de afrontamiento presentes en la historicidad del paciente y potenciarlas adaptativamente frente al proceso de enfermedad.
- j) Facilitar la comunicación entre el equipo médico, la persona y su familia, con el fin de potenciar el buen manejo en la entrega de información hacia el paciente.
- k) Validar y normalizar los procesos afectivos implicados en las fases del duelo oncológico.
- l) Validar y empatizar con las emociones complejas emergentes en el paciente en su proceso de enfermedad.
- m) Facilitar la formación de grupos de apoyo y actividades de apoyo.
- n) Informar sobre métodos estratégicos para manejar la ansiedad tales como:
  - Relajación muscular
  - Reiki
  - Hipnosis
  - Ejercicio físico: Yoga

### ROL DEL PSICÓLOGO

- Proporcionar apoyo psicológico a los pacientes en todas las etapas de la enfermedad: Diagnóstico, Tratamiento, Período libre de enfermedad, Recidiva y Final de la vida.
- Potenciar estrategias de afrontamiento, que permitan ayudar a la adaptación a la enfermedad del paciente y su familia.
- Orientar al equipo en la conducción psicológica del paciente y del grupo familiar.
- Prevención "burnout" y autocuidado personal de salud.
- Desarrollar tareas de investigación relacionadas con la problemática del cáncer.
- Sugerir el momento adecuado para disponer asistencia espiritual o religiosa a los pacientes.
- Impulso y coordinación de actividades complementarias.
- Coordinación voluntariado de apoyo en oncología formado por pacientes dados de alta y familiares que expresen el deseo de ayudar.

### ROL DEL PSIQUIATRA

- Comprender el impacto de la enfermedad médica y su relación con la morbilidad psiquiátrica y psicosocial.
- Dirigir una evaluación biopsicosociocultural: formular un diagnóstico y un tratamiento incluyendo una comunicación efectiva con el resto del equipo terapéutico.
- Evaluar las reacciones a la enfermedad: distinguir la presencia de ansiedad y depresión en el ámbito médico.
- Comprender las trayectorias combinadas de la enfermedad médica, el desarrollo de la persona y los problemas de salud mental.
- Evaluar y tratar la somatización y los trastornos somatomorfos.
- Evaluar y tratar trastornos neuropsiquiátricos: *delirium*.
- Comprender las necesidades de la población especial en el ámbito médico (pacientes psicóticos, pacientes con discapacidad intelectual, pacientes con patologías mentales graves).
- Asesorar y tratar casos de patología psiquiátrica aguda y de urgencia.
- Diseñar esquemas de tratamiento psico-farmacológicos en conjunto con los médicos tratantes.

### DISCUSIÓN

Es tremendamente importante que comencemos a hablar acerca de las perspectivas futuras y cómo aprovechar mejor el rol del psicooncólogo en el equipo de salud y lo que la psicooncología tiene que decir, para que los nuevos avances y decisiones de la medicina oncológica busquen no sólo la mejoría sino que también la calidad de vida del paciente y de la familia. También se vuelve relevante la importancia de capacitar a los médicos y personal de salud para que también puedan pesquisar problemas de adaptación tanto del paciente como de la familia a la enfermedad con el fin de ayudar y aliviar la carga del psicólogo y se trabaje realmente en equipo. Debido a lo anterior, surge la necesidad de mantener capacitaciones para poder apoyar a los pacientes según los nuevos avances en tecnología y medicina que van a ir desarrollando nuevas perspectivas en el tiempo y en la calidad de vida.

### COMENTARIO FINAL

La enfermedad oncológica, por sus características y todas las aristas que tiene, implica y necesita no sólo un abordaje médico y biológico con la mejor y avanzada tecnología y conocimientos, sino que también necesita una mirada holística del hombre. Para esto es necesario un abordaje integral, lo que implica un trabajo en equipo y una mirada biopsicosocial donde la psicooncología, especialidad de la psicología, juega un papel muy importante. Esta ayuda a entender cómo afecta el cáncer al paciente y su familia y cómo apoyar al equipo de salud involucrado en este proceso.

El cáncer llega a generar varios y diversos cambios en el entorno del paciente, tanto a nivel personal, familiar, relacional, laboral, escolar, social y espiritual por lo que la intervención psicológica en este ámbito oncológico, favorece el ajuste psicosocial en todas estas áreas afectadas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Holland, J. (2002). History of Psycho-Oncology: Overcoming attitudinal and Conceptual Barriers. *Psychosomatic Medicine*. 64:206-221.
2. Ibáñez, E. Soriano, J. (2007). Intervención psicológica en enfermos de cáncer: Planteamientos del presente, deseos del futuro.
3. García-Conde, A. Ibáñez, E. Dura, E. (2008). Análisis del contenido de la revista Pshycho-Oncology. *Boletín de Psicología*, 92, 81-113.
4. Cruzado, J. (2003). La formación en Psicooncología. *Psicooncología*, 0, 1, 9-19.
5. Die Trie, M. (2004). Jimmie Holland. *Psicooncología*, 1,1, 184-186.
6. Almanza-Muñoz, J. Holland, J. (2000). Psico-oncología: estado actual y perspectivas futuras. *Revista del Instituto Nacional de Cancerología*. 46, 3, 196-206.
7. Pérez, C. Evaluación psicológica del paciente con cáncer en la APS. *Rev Cubana Med Gen Integr* 2005; 21 (1-2).
8. Jacobsen, P. et al. Screening for psychologic distress in Ambulatory cancer patients. A multicenter evaluation of the distress thermometer. *Wiley InterScience* 2005; 103: (1494-1502).
9. Van't Spijker, A.; Trijsburg, R.W; Duivenvoorden, H.J. Psychological sequelae of cancer diagnosis: A meta-analytical review of 58 studies after 1980. *Psychosomatic medicine* 1997; 59: (280 – 293).
10. Massie, M.J. Prevalence of Depression in Patients with cancer. *Journal of the national cancer institute monographs* N°32, 2004.
11. Sheard, T.; Maguire, P. The effect of psychological interventions on anxiety and depression in cancer patients: results of two meta-analyses. *British journal of cancer* 1998; 80 (11), 1770-1780.
12. Burgess, C.; Corneliu, V.; Love, S., Graham, J., Richards, M., Ramirez, A. Depression and anxiety in women with early breast cancer: five year observational cohort study. *BMJ*, doi: 10.1136/bmj.38343.670868.D3 (publicado 4 Febrero 2005)
13. Schofield P.E; Butow, P.N, Thompson, J.F, Tattersall, M.H, Beeney, L.J & Dunn, S.M. Psychological responses of patients receiving a diagnosis of cancer. *Annals of Oncology* 2003; 14: (48 – 56).
14. Andersen, B. (2001) A biobehavioral model for psychological interventions. En A. Baum y B.L. Andersen (Eds.) *Psychosocial interventions for cancer* (pp. 119-130). Washington: American Psychological Association.
15. Báez M. et al (2003) La Inducción de sensación de control como elemento fundamental de la eficacia de las terapias psicológicas en pacientes de cáncer (pp. 235-246) *Anales de Psicología*, vol. 19, No. 2 (diciembre).
16. Fertig, D.L. (1997) Depression in patients with breast cancer: Prevalence, diagnosis, and treatment. *The breast Journal*, 3, 292-302.
17. Gil Francisco, A. Novellas (2003). Modelo de Atención Psico-social en Oncología: Standards. *Psicooncología*, 1, 1, 2004, 179-184.
18. Gonzalez A, Ayudando a los pacientes con cáncer. *Psicooncología* 0,1, 151-155.
19. Holland, J. Sheldon Lewis "La Cara Humana del Cáncer".
20. Kim Thiboldeaux, Mitch Golant "Cáncer: Guía Total de Salud.

Las autoras declaran no tener conflictos de interés, con relación a este artículo.



# COMUNICACIÓN DE "MALAS NOTICIAS" EN SALUD

## BREAKING "BAD NEWS" IN MEDICINE

PS. M. LUZ BASCUÑÁN R. MSC, PHD (C). (1)

1. Departamento de Bioética y Humanidades Médicas. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

Email: mlbascunan@gmail.com

### RESUMEN

*La comunicación de la verdad cuando se trata de una mala noticia es una situación especialmente difícil en la práctica profesional, que conlleva enormes consecuencias en la vivencia de la enfermedad de pacientes y familiares. Este trabajo se propone describir distintos aspectos asociados a la dificultad de realizar esta tarea, considerando la literatura internacional y nacional, así como las nociones de los profesionales respecto a quién y cómo se comunica información adversa. En este contexto, se expone el debate respecto a cómo proceder en estas situaciones a la luz de los principios éticos en juego y la evidencia empírica disponible; y se describen las recomendaciones de los protocolos que estructuran el proceso de comunicación de malas noticias. Considerando estas pautas como necesarias, pero no suficientes, se enfatiza la participación activa que tiene la persona del profesional en este proceso comunicativo y por tanto la relevancia de su auto-conocimiento y auto-cuidado.*

*Palabras clave: Comunicación, mala noticia, auto-cuidado.*

### SUMMARY

*Truth telling when it comes to bad news is a particularly difficult situation in professional practice that carries enormous consequences in the experience of the illness of patients and relatives. This work aims to describe aspects associated with the difficulty of this professional task, considering national and international literature, as well as practitioner's notions with respect to who and how adverse information is communicated. In this context, the debate about how proceed in these situations is discussed considering ethical principles and empirical evidence; and describing the recommendations of protocols that structure the process of delivering bad news. Whereas these guidelines are necessary but not sufficient, it is emphasized the active*

*participation that professionals has in this communicative process and therefore the relevance of their self-knowledge and self-care.*

*Key words: Communication, bad news, self-care.*

### INTRODUCCIÓN

Existe acuerdo respecto a que la "comunicación de la verdad" cuando se trata de una "mala noticia" es una situación especialmente compleja en la práctica profesional. De hecho, se considera una situación paradigmática entre las denominadas "situaciones difíciles" o "de reto clínico" y esto se debe principalmente a que es un proceso relacional y emocional, donde los profesionales no son sólo parte de la escena sino que protagonistas junto a pacientes y familiares.

Por "**mala noticia**" se entiende cualquier información que afecta negativamente las expectativas que tiene el paciente de sí mismo y su futuro. Por lo tanto, la comunicación de malas noticias incluye una gran variedad de situaciones (desde el resultado de un examen, hasta un diagnóstico de mal pronóstico). Sin embargo, los casos en los que suponemos un quiebre profundo y radical de las expectativas de una persona son los que presentan mayores dificultades y los que han generado una serie de interrogantes. Entre ellas se encuentran: ¿Decir o no decir? ¿Cuánto decir? ¿Cómo decir una mala noticia? ¿Quién es responsable de comunicarla? ¿A quién se le comunica? ¿Qué daño puede causar una noticia? ¿Cómo balancear verdad y esperanza? ¿Desean los pacientes saber la verdad? ¿Qué le ocurre al profesional al comunicar una mala noticia? ¿Se puede "proteger" al paciente y su familia del impacto de una mala noticia?

A continuación intentaremos abordar estas preguntas considerando la literatura e investigación proveniente del ámbito de la bioética y de la comunicación médica en relación a: las dificultades asociadas a la comunicación de malas noticias, los principios y derechos en juego, las pautas o guías recomendadas para hacer esta tarea y por último la dinámica comunicacional a la base y la participación del profesional en ella.

## 1. PRÁCTICA FRECUENTE PERO "DIFÍCIL"

Si bien la comunicación de malas noticias es una práctica inherente a la medicina (en tanto permanentemente debe darse información contraria a las expectativas de los pacientes), es una tarea que se tiende a rehuir, evitar o delegar en otros. Pero este no es un fenómeno privativo de la medicina. Desde los años 70 la psicología social nos ha mostrado que todas las personas tienden a evitar comunicar malas noticias a otros (sean cercanos o desconocidos). En otras palabras, "a nadie le gusta ser el pájaro de mal agüero". Este fenómeno ha sido denominado *efecto MUM* (*Mum about Undesirable Messages* o silencio sobre mensajes no deseados) y sería producto de nuestra inferencia de la reticencia del otro a recibir la información y del temor de vernos "contagiados" por las reacciones emocionales que la información genere (1).

En medicina, se ha observado que la resistencia de los profesionales a informar malas noticias se asocia a que ello genera stress, intensas emociones, sensación de responsabilidad por la información dada y temor a ser evaluados negativamente (2). Esta actitud estaría igualmente determinada por la aproximación del profesional hacia el dolor y la muerte, y su capacidad para enfrentar los sentimientos propios y de los demás (3, 4). La dificultad para comunicar malas noticias se ha asociado también a características de la formación profesional, en tanto tradicionalmente ha enfatizado, el proceso de sanar y reducir el sufrimiento, por lo que el deterioro y la muerte tenderían a generar impotencia, frustración y culpa en el profesional (5, 6). Por último, las características del entorno social y cultural en que se encuentran pacientes y profesionales, serán determinantes en las preferencias y expectativas que se sostienen respecto a esta práctica (7). Por ejemplo, la literatura ha mostrado importantes variaciones entre regiones respecto a la comunicación (u omisión de información) del diagnóstico de cáncer a los pacientes y por tanto también en relación al nivel de participación que tienen en la toma de decisiones (8-10). Si bien, actualmente el reconocimiento del principio de autonomía y de los derechos de los pacientes entre otros, ha derivado en un conjunto de obligaciones éticas y legales respecto a la información debida a ellos; éstas han sido enfrentadas de distintas maneras por el mundo profesional (11).

En un estudio realizado en nuestro medio (a través de grupos focales con 33 médicos, hombres y mujeres, de 5 servicios de dos hospitales públicos de Santiago); se observó acuerdo respecto a que la comunicación de malas noticias es una tarea cotidiana, estresante y que existen una serie de obstáculos para realizarla (12). Entre éstos se distinguen obstáculos asociados al profesional, al sistema y a los consultantes. En primer lugar, se alude a la resistencia, frustración y temor de los mismos médicos al comunicar una mala noticia. Básicamente resistencia por el malestar experimentado, frustración por no poder revertir los hechos y "dar la cara" por todo lo que ocurre (aunque no dependa del profesional) y temor debido a la cultura de culpas y litigios imperante, y encarnada principalmente en la figura de periodistas y abogados en el entorno profesional. Es interesante notar que de acuerdo a los médicos consultados, no sólo se darían malas noticias a los pacientes y las familias, sino que también a los otros médicos, a los jefes, al equipo de

salud, a uno mismo. Por su parte, los obstáculos asociados al sistema, aluden principalmente a la falta de recursos, de tiempo y de un lugar apropiado para comunicarse con el paciente y su familia. Por último, las dificultades referidas a los consultantes también aluden al manejo de las reacciones emocionales, en este caso, frecuentemente de agresión, desconfianza y negación de pacientes y familiares.

En este estudio también se exploró "quién", "a quién" y "cómo" se comunica una mala noticia. Consistentemente con las recomendaciones éticas, existe acuerdo entre los médicos participantes que idealmente es el médico tratante quien debe comunicar una mala noticia. Sin embargo, se reconoce que esto no ocurre siempre así. Hoy en día, múltiples profesionales ofrecen atención al paciente y, en muchos casos, no son los médicos quienes pasan más tiempo con él. Además paciente y familiares frecuentemente consultan las mismas interrogantes a los distintos profesionales por lo cual resulta necesaria la coordinación al interior del equipo de salud con el fin de evitar la entrega de información disímil y definir las funciones que cumplirá cada uno.

En relación a la persona a quien se debe comunicar una mala noticia, se observaron distintas opiniones. Mientras algunos consideran que la información le pertenece al paciente, por lo cual él tiene el derecho a ser informado y decidir si alguien más puede serlo; para otros es preferible informar primero a la familia con el objetivo de que apoyen al paciente en el momento de recibir la información. Esta segunda postura tiende a ser fundamentada a partir de la propia experiencia y es consistente con la manera en que se ha determinado cómo comunicar una mala noticia. Quienes participaron en este estudio señalaron que no existe un tipo de procedimiento acordado por el equipo o deliberadamente pensado para ello. Por el contrario, cada médico ha desarrollado sus propias estrategias de acuerdo a su experiencia personal y la observación de los demás. Mientras para algunos se debe dar la noticia de a poco y no utilizar palabras "cargadas" (por ejemplo, tumor) para evitar su impacto emocional; para otros es preferible "dar la noticia sin rodeos" y utilizando un lenguaje directo para prevenir malos entendidos. Un grupo no menor de médicos señaló "ofrecer el peor escenario posible" puesto que así toda información posterior sería positiva, y por último una cuarta estrategia consistía en "informar sólo lo que se pregunta".

Estas estrategias son similares a las observadas en otros estudios y parecieran responder más a las aprehensiones de los profesionales que a aquellas de los pacientes (13, 14). Esto es esperable si observamos que en numerosas investigaciones así como el estudio llevado a cabo en Chile, los médicos refieren no haber tenido espacios de reflexión sobre el tema ni instancias educativas al respecto (2). Nos preguntamos entonces ¿cómo podría no ser una práctica difícil? ¿cómo esperar que los profesionales se sientan seguros de cómo proceder en estas situaciones y de enfrentar los sentimientos tanto del paciente como propios, si no han tenido oportunidades al menos de detenerse pensar en esto?

La educación médica ha cambiado y actualmente la mayoría de las escuelas de medicina y de las ciencias de la salud ofrece cursos básicos

de comunicación a sus estudiantes, sin embargo la comunicación de la verdad (o de malas noticias) constituye un curso especializado en las mallas curriculares que no siempre está presente. Más escasa aún es la presencia del "mundo emocional" y el autocuidado del profesional en la formación, que como veremos, constituirían aspectos centrales de esta área formativa.

## 2. PRINCIPIOS, DERECHOS Y SENTIDO COMÚN

El ocultamiento de la verdad al paciente es una postura que ha sido sostenida principalmente bajo el principio de no maleficencia. En esta línea se ha sugerido que la comunicación de la verdad puede asustar y angustiar al paciente desproporcionadamente llevándolo no sólo a rechazar tratamientos recomendables sino que incluso a desear terminar con su vida (15). Sin embargo, la evidencia empírica ha mostrado que los beneficios para un paciente adecuadamente informado son mayores que los riesgos temidos. Diversos estudios, incluyendo aquellos con pacientes terminales, muestran los beneficios psicológicos que posee la comunicación de la verdad para el proceso emocional de aceptación de la enfermedad y muerte (16-18).

También se ha sostenido que comunicar la verdad derriba la esperanza del paciente, sentimiento necesario para enfrentar la adversidad; y que difícilmente puede informarse la "verdad" si no es posible conocerla con certeza y precisión (19). Es decir, ¿si podemos evitar una experiencia dolorosa a otra persona por qué no hacerlo? ¿Por qué arrebatar la esperanza de un paciente si en realidad nadie puede saber con certeza qué ocurrirá?

En efecto, la comunicación de una mala noticia nos plantea el desafío de balancear verdad y esperanza; y también nos enfrenta con las limitaciones e incertidumbre de la medicina. Sin embargo, la comunicación de la verdad no es un mero acto informativo, constituye un proceso de acompañamiento donde se comparte información con el paciente respecto a sí mismo, que desea conocer, para deliberar en conjunto que curso de acción tomar. Son las necesidades del paciente las que darán las claves de la manera y oportunidad de comunicar una mala noticia. Por su parte, la incertidumbre sería parte de tal información. Hace más de una década que R. Smith describió lo que llamó "aspectos fraudulentos del acuerdo tradicional entre médicos y pacientes", en el cual la imagen idealizada de la medicina, basada en expectativas irrealistas (incluyendo aquellas sobre su poder y certeza), terminan por frustrar tanto a médicos como consultantes. Se enfatiza entonces la necesidad de reemplazar este trato o pacto por uno más realista que conciba la enfermedad y la muerte como parte de la vida, y que reconozca que la medicina es riesgosa e incierta (20).

Por último, otro argumento para el ocultamiento de la verdad ha sido que los pacientes con patologías graves en realidad no quieren saberla y se añade, que en caso de ser informados no serían capaces de comprender la compleja información médica para discernir las alternativas de tratamiento adecuadas. Si bien se ha documentado que la mayoría

de los pacientes desean saber la verdad, también es cierto que ellos presentan distintas actitudes e intereses y que éstas varían en el tiempo. De esta manera, tener la disponibilidad permanente de ofrecer información no es lo mismo que imponer a un paciente tener que escucharla (21, 22). Lo que ocurre es que hay verdades muy difíciles de escuchar y por lo tanto las actitudes ambivalentes y contradictorias serían esperables y propias del proceso de su paulatina aceptación.

En relación a la capacidad de comprensión de los pacientes, se ha invertido el argumento y como señala Simón (1998) en vez responsabilizar a los pacientes de su falta de comprensión, sería conveniente reflexionar sobre las dificultades de comunicación de los profesionales (23). Como Simón sugiere, si se utiliza un lenguaje técnico, se da toda la información disponible en una ocasión y no se considera el interés y necesidad del paciente, se podrá confundir al más lúcido y calmado de ellos. Paciente y profesional contribuyen con un tipo de conocimiento particular para la toma de decisiones. La mayor contribución del paciente no se relaciona con su conocimiento médico sino a que sólo él sabe cómo experimenta la enfermedad, cuáles son sus circunstancias y preferencias. Además, hoy en día los pacientes consultan disponiendo de mucha información, obtenida en internet u otros medios no especializados, por lo que los esfuerzos deberían orientarse a asegurar su calidad más que a discutir la conveniencia de que se disponga de ella (11).

Actualmente se concuerda con que un paciente competente tiene pleno derecho ético y legal, a cualquier información que desee sobre sí mismo. Sabemos que el reconocimiento del principio de autonomía ha generado una nueva noción de paciente, lo que a su vez significa un nuevo modelo de relación clínica basado en actitudes deliberativas y de participación (24). Sin embargo, abordar este tema centrándonos en la dicotomía entre el principio de no maleficencia y el principio de autonomía, sería una simplificación de la complejidad que posee la comunicación de la verdad en medicina.

**La comunicación de la verdad se basa en el reconocimiento del valor de la veracidad y de que ésta forma parte del respeto que merece toda persona y constituye la base de cualquier relación de confianza (25). La mentira desconoce la dignidad intrínseca del ser humano así como su libertad.** Saber la verdad es por tanto un derecho básico humano. Todo ser humano tiene derecho a participar, con conocimiento y apoyo, de las decisiones que se tomen respecto a su propia persona. En este sentido, no habría motivo por el que alguien puede defraudar la confianza depositada en él y despojar al otro del derecho de enfrentar, bien o mal, su propia existencia, su propio destino.

Sin embargo, si bien podemos estar de acuerdo en que el ocultamiento de la verdad socava este derecho básico y desconoce la autonomía del paciente, probablemente también lo estaremos en que la revelación de la verdad como la mera exposición de la información, cruda o brutal, puede ser tan indigna y dañina como la mentira. El reconocimiento del derecho a ejercer la autonomía personal no soluciona todos los problemas.

De acuerdo a la ley núm. 20.584 que regula los derechos y deberes de las personas en relación con acciones vinculadas a su atención en salud, vigente desde octubre del año 2012 en nuestro país; se explicita en el artículo 10 (Título II, Párrafo 4º) que *"toda persona tiene derecho a ser informada, en forma oportuna y comprensible, por parte del médico u otro profesional tratante, acerca del estado de su salud, del posible diagnóstico de su enfermedad, de las alternativas de tratamiento disponibles para su recuperación y de los riesgos que ello pueda representar, así como del pronóstico esperado, y del proceso previsible del postoperatorio cuando procediere", sin embargo, añade que esto será "de acuerdo con su edad y condición personal y emocional"*.

En efecto y como nos indica el sentido común, el eje que determinará el proceso de comunicación de malas noticias será el paciente, su estado, capacidad y disposición para recibir información. En otras palabras, ocultar la verdad a quien desea conocerla puede ser tan reprochable y maleficiente como el forzar a un paciente a oírlo si éste no lo desea u ofrecer información adversa a un paciente que clínica y evidentemente no se encuentra en un estado que le permita recibirla.

El paciente tiene el derecho a determinar lo que desea saber y el médico tiene el deber de comunicárselo de una manera en que éste sea capaz de escucharlo y procesarlo. De aquí que actualmente la pregunta central ya no sea "cuán conveniente es comunicar la verdad" sino "cómo compartir la información con el paciente" de una manera que le beneficie y le permita expresar lo que siente y piensa. Con este propósito, se ha elaborado protocolos o guías para la comunicación de malas noticias en salud.

### 3. GUÍAS PARA LA COMUNICACIÓN DE MALAS NOTICIAS

Actualmente disponemos de numerosos protocolos para enfrentar "situaciones o conversaciones difíciles" en salud, incluyendo aquellos para informar errores médicos, para resolver conflictos y para solicitar una autopsia o donación de órganos, entre otros (2). Específicamente en relación a la comunicación de malas noticias, las pautas elaboradas sugieren una serie de pasos similares cuyos objetivos son los mismos (25-27)

Objetivos:

1. Explorar el conocimiento y expectativas del paciente sobre su situación.
2. Determinar cuan preparado está para escuchar la información, ofrecer la misma de acuerdo a los intereses del paciente.
3. Brindar apoyo emocional reduciendo el impacto de la información y la sensación de soledad.
4. Favorecer la colaboración del paciente en un plan de trabajo conjunto.

**Estos protocolos tienen el propósito de estructurar el proceso comunicativo de manera eficiente y eficaz, es decir, lograr cumplir con el objetivo optimizando los recursos disponibles** (especialmente el tiempo). Para el logro de cada fase del proceso, estas pautas describen un conjunto de recomendaciones en términos de la conducta verbal y no verbal del profesional.

Un protocolo frecuentemente conocido y utilizado es el elaborado por

Buckmann y col (28). Éste estructura el proceso de comunicación de una noticia adversa en los siguientes 6 pasos que son resumidos en el acrónimo SPIKES traducido al español como EPICEE (aludiendo a la palabra "epicentro" fácil de recordar): Entorno (preparación personal y del lugar), Percepción del paciente sobre su condición, Invitación a recibir información, Conocimiento (entrega de información), Exploración y acogida de los sentimientos y Estrategia futura.

Pasos en la Comunicación de malas noticias:

#### 1ª Fase: Preparación del Entorno y del profesional

Se observa en el diagrama siguiente, la primera fase del proceso. Básicamente esto se refiere a la disposición, tiempo y claridad por parte del médico respecto a la información que debe ser abordada y el establecimiento de un lugar físico en el que pueda estar tranquilo con el paciente y donde luego él puede procesar la información junto a sus familiares. Entre las recomendaciones conductuales, se sugiere saludar al paciente por su nombre, establecer contacto físico si se considera pertinente (por ejemplo dándole la mano), tomar asiento junto a él (a una distancia próxima y donde los ojos esté a un mismo nivel), y asumir una postura corporal relajada y segura (por ejemplo evitando cruzar los brazos o echarse para atrás).

#### 2ª Fase: Explorar la Percepción e información que maneja el paciente sobre su condición

Es decir, qué sabe, cómo ha entendido lo que ha sucedido, cuán realista es su impresión y cuáles son sus expectativas, fantasías y temores. Se recomienda comenzar esta fase con una pregunta abierta permitiendo al paciente expresar sus preocupaciones y conocimiento. Es recomendable que el profesional retenga los "términos" que utiliza el paciente para describir sus aprehensiones, para luego utilizarlos al comenzar a ofrecer información. En los casos donde ya se conoce al paciente y se ha compartido su historia, la estimación de su percepción de la situación, usualmente consiste en una recapitulación por parte del profesional de los eventos recientes hasta llegar al motivo del encuentro actual.

#### 3ª Fase: Explorar qué y cuánto desea saber el paciente en ese momento

En la medida en que se examina el grado de comprensión del paciente y sentido que le atribuye al problema, se comenzaría a determinar su deseo y capacidad de recibir información. Por lo tanto, ésta es una Invitación a recibir información que debería hacerse con tacto y dejando claro que existen distintas preferencias, todas válidas, y que habrán otras oportunidades para seguir conversando y aclarar dudas. Muchas veces los pacientes comienzan la entrevista preguntando por su condición. En estos casos se recomienda reconocer la ansiedad y hacer una síntesis del motivo de la visita actual que contextualice su sentimiento y la información que se procederá a dar.

#### 4ª Fase: Compartir la información

Una vez que se tiene claro qué sabe y qué desea saber el paciente, se comienza el ofrecimiento de Conocimiento o información donde el profesional ejercería su rol educador. En este punto se hacen principalmente cua-

tro recomendaciones. Primero, en relación al uso del lenguaje, se sugiere utilizar palabras comprensibles evitando el vocabulario técnico. Como ya se señaló, es recomendable comenzar con los términos empleados por el paciente, no sólo porque le son familiares sino porque se expresa que se le ha escuchado. En segundo lugar, se sugiere ofrecer la información en porciones, progresiva y paulatinamente, evitando monólogos extensos. Las pausas entre las porciones de información permitirían al paciente ir procesando la noticia así como expresar lo que le ocurre ante la misma. En tercer lugar, se sugiere ofrecer la nueva información retomando y reforzando los aspectos que maneja el paciente y las circunstancias favorables. Por último, se recomienda clarificar la información, esto es, corroborar la comprensión del paciente y asegurarse que ambos (profesional y paciente) den un mismo significado a los hechos.

### 5ª Fase: Explosión y Acogida de Sentimientos

De este protocolo, transversal a las demás, es la exploración y acogida de Emociones. Este sería el aspecto determinante del logro de esta tarea y probablemente el más difícil de enfrentar. De acuerdo a Buckmann responder a la emoción del paciente frecuentemente significa reconocerla y verbalizarla, expresando empáticamente que el profesional se da cuenta de la existencia del sentimiento y su motivo.

El rango de reacciones emocionales del paciente es amplio y variable en el tiempo. Sin embargo, los estudios sobre de duelo y de comunicación médica nos permiten tener un panorama general sobre el proceso emocional de aceptación de una realidad dolorosa. Frecuentemente ante una

noticia adversa se espera una primera reacción de shock e incredulidad. Si reconocemos la naturaleza protectora de la negación inicial y sabemos que el bloqueo post-información impide que la persona retenga lo que se le informa, podremos evitar forzar al paciente y/o su familia a asumir prematuramente su situación y daremos información tantas veces como sea necesario. Muchas veces el impacto inicial de una mala noticia se acompaña de una mezcla de terror, angustia y sensación de irrealidad. En la medida en que se comienza a aceptar lo que ocurre, estos sentimientos pueden verbalizarse ("no puede ser", "que horror", "que va a pasarme") y comúnmente se siguen de sentimientos de rebeldía, culpa y resentimiento. "¿Por qué a mí?, ¿qué he hecho para que me pase esto?". La rabia puede manifestarse explícita o sutilmente y ser dirigida hacia distintos objetivos: hacia sí mismo (por ejemplo culpándose), hacia la enfermedad, Dios, el médico, el equipo de salud etc. En general, no es recomendable responder con juicios, aunque éstos se propongan aliviar o mostrar la irracionalidad del sentimiento. Por el contrario, si intentamos comprender el sentido que tiene la rabia y que el paciente necesita expresarla para liberarse de ella, podremos evitar la tendencia a su personalización, vale decir, a vivirla como un ataque personal. Usualmente llega un momento en que el paciente se aflige y necesita llorar. Los sentimientos de tristeza, como toda emoción fuerte, producen un impacto en quienes rodean al paciente. Frecuentemente es debido a la ansiedad que experimenta el profesional ante el dolor de otro, que se le tiende a tranquilizar rápidamente impidiéndole expresarse (29). Por cierto que esta secuencia no es siempre lineal. Una persona puede pasar de un estado emocional a otro y/o experimentar ambivalentemente distintos sentimientos.

FIGURA 1. PASOS EN LA COMUNICACIÓN DE MALAS NOTICIAS



### 6ª Fase: Planificación y Seguimiento

La sexta y fase final recomendada por este protocolo, es la definición de una estrategia conjunta donde se planifiquen los pasos a seguir. Esto sería central para transmitir al paciente que no se quedará solo y que tiene algún grado de control sobre lo que vaya ocurriendo en el futuro. Sin embargo, como se ha indicado, si no se identifica y responde a la emociones del paciente, difícilmente él contribuirá (o escuchará) el plan de tratamiento. Buckmann sugiere proponer una estrategia médica que reconozca la emoción del paciente y los hechos, procurando no derribar toda esperanza.

Como se ilustra en la Figura 1 y describiremos más adelante, es recomendable incluir un séptimo paso en este proceso referido al reconocimiento del efecto que éste tiene en el profesional. Es decir, el proceso comenzaría y finalizaría en el profesional, quien debe nuevamente "prepararse" para continuar con su trabajo y enfrentar otras situaciones.

Las pautas o protocolos para la comunicación de malas noticias han sido de gran utilidad. Nos permiten tener un marco básico de acción, organizan el proceso comunicativo y nos muestran cómo el eje desde donde actuamos es el paciente (sus necesidades y no las nuestras). Sin embargo, estas pautas son orientaciones generales que deberán ser interpretadas por el profesional según las circunstancias de cada caso y la realidad socio-cultural en la que se encuentra.

Tanto pacientes como médicos somos parte de un sistema social que define las coordenadas de lo que es esperable, deseable y posible. Un aspecto especialmente importante en nuestra cultura es el papel de la familia, sea como fuente de apoyo o de conflicto. Por lo tanto, incorporar nociones de cómo enfrentar a la familia en el proceso de comunicación de malas noticias para nosotros es fundamental.

Una situación especialmente compleja que enfrenta el profesional es cuando los familiares solicitan omitir información al paciente ("nosotros lo conocemos, no lo va a resistir, no se lo puede decir"). Se ha denominado colusión o conspiración del silencio a los casos en los cuales médicos y familiares o personas cercanas al paciente, comparten información que él desconoce sobre sí mismo y que desea saber. Esto último es fundamental porque las situaciones en las cuales el paciente no desea saber y nos coludimos con su "negación adaptativa" son muy diferentes (30).

En general, esta "conspiración" entre los seres cercanos y el médico, tiene la noble intención de proteger al paciente bajo el supuesto de que "si no sabe no sufre". Sin embargo, se ha sostenido que en estos casos el paciente, de una u otra manera (incluida sus claves corporales), "sabe", sentirá que algo se le oculta y terminará perdiendo la confianza en el médico y en sus seres cercanos, llevándolo a aislarse y a vivir su enfermedad en soledad. Además, se ha ido comprendiendo que muchas veces la protección al paciente es una auto-protección de los familiares. "Si no lo hablamos, es como si no ocurriera y no sufri-

mos". Es decir, frecuentemente constituye una defensa de los familiares ante una realidad que para ellos es insoportable. En efecto, lo que se ha observado es que en la medida que los familiares van pudiendo asimilar la información, van pensando también que el paciente puede hacerlo. El paciente es el enfermo, pero ayudar a la familia a procesar la verdad también es parte de la tarea. Si confrontamos a la familia con esta "conspiración" aludiendo a la responsabilidad profesional, los principios éticos y los derechos del paciente, puede ser vivido como un reproche, que desconoce la profunda preocupación y dolor que ésta vive, y como señala Barbero (2006), sólo generar actitudes defensivas y un mayor distanciamiento del médico, haciendo su trabajo aún más difícil (30).

### 4. DINÁMICA COMUNICACIONAL Y LA PERSONA DEL PROFESIONAL

Como hemos sugerido, las pautas para la comunicación de malas noticias son necesarias, pero no suficientes. No es posible ofrecer recetas para una tarea de esta naturaleza y por lo tanto tampoco podemos eludir el papel que desempeña la persona del profesional en ella. La comunicación de malas noticias pone en juego el juicio clínico, prudencia y recursos emocionales del profesional.

De acuerdo a los trabajos de Borrell-Carrio y Epstein (2004) (31), los errores de los médicos y el quiebre de la relación clínica se asocian principalmente a la interferencia de sus emociones. De allí la necesidad de incorporar elementos de auto-conocimiento y auto-reflexión del profesional en su proceso de formación.

De acuerdo a nuestra experiencia docente (32), resulta especialmente provechoso para los participantes tener la posibilidad de experimentar reacciones emocionales en el "aquí y ahora" ante un paciente simulado. Esto facilita la identificación de las propias dificultades por ejemplo para empatizar o contener a un paciente enojado, obstinado, angustiado. Permite a los asistentes detenerse a pensar (en vez de actuar o reaccionar) e intentar comprender el significado (mensaje comunicacional) del comportamiento y emociones del paciente. Tal vez lo más importante es que contribuye a tomar conciencia de la influencia e importancia que poseen las propias reacciones conductuales y emocionales en el curso de la relación con el paciente. Por ejemplo, cómo la impotencia que se siente ante un paciente que niega, la rabia que genera un paciente que descalifica, la tristeza que produce un paciente que sufre, determina su comportamiento y consecuentemente el del paciente.

La importancia de nuestro lenguaje no verbal es evidente. En nuestro medio tendemos a ser suspicaces, leemos entre líneas, estamos atentos a cualquier señal: un silencio, un suspiro, una ceja que levanta del profesional puede llevarnos a hacer grandes interpretaciones. Nuestras conductas y actitudes comunican. Sabemos que la comunicación no es sólo intencional, voluntaria y consciente. Entre profesional y paciente se genera de manera espontánea una dinámica emocional o un clima emocional donde nos comunicamos aunque no lo deseemos. Entonces, más

allá de lo que se exprese verbalmente podemos preguntarnos ¿cómo se sentirá un paciente frente a un profesional que experimenta temor de comunicarle algo y que intenta evitar que exprese sus emociones? Probablemente y de manera inadvertida sentirá lo mismo, que lo que ocurre es temible y que las propias emociones son peligrosas.

Muchas veces, la comunicación de una situación adversa, nos enfrenta a sentimientos que nos sobrepasan. Podemos imaginarlo como situaciones que inicialmente no pueden digerirse, como si aquello que debe incorporarse fuese de mayor tamaño que nuestro aparato digestivo. Cuando el médico se contacta con este sentimiento y logra no sólo empatizar sino que contener al paciente, permite que éste vaya poco a poco digiriendo e incorporando la situación. Porque contener, significa finalmente, estar ahí sosteniendo aquello que parece inabordable mientras el otro puede ir haciéndolo suyo. El mensaje comunicacional básico (espontáneo, inconsciente, intangible) finalmente sería: aún siendo todo esto muy doloroso, si el profesional está aquí y puede sostenerlo, pensarlo, verbalizarlo; entonces es algo que es sostenible, pensable, verbalizable. Por el contrario, si el profesional evade y no puede pensar ni hablar de lo que ocurre, comunica o transmite que lo que ocurre es impensable e insostenible.

Así como el médico contiene al paciente y los familiares, y les permite experimentar la noticia como algo eventualmente "digerible", también requiere de un mecanismo o sistema que lo contenga a él (incluyendo desde su mundo interno hasta el apoyo del equipo profesional). Es decir, un sistema que de algún modo le haga sentir y dé la tranquilidad de que la noticia es sostenible y expresable. Porque ¿cómo comunicar una verdad que uno mismo siente que no podría tolerarla? ¿Cómo contener las emociones de otro si uno mismo está emocionalmente vulnerable?

En esta línea se reconoce que el trabajo del profesional con su persona es necesario para el ejercicio profesional. Este trabajo podría contribuir con el desafío que implica contactarse con el paciente (para entender lo que le ocurre) sin "caer" con él (viéndose impedido de pensar y por lo tanto de ayudarlo). Es decir, a la búsqueda del lugar preciso para no estar tan cerca como para quemarse (y fundirse con el otro), ni tan lejos como para congelarse (y desconocer o desentenderse de su experiencia).

En este contexto parece evidente que concebir la comunicación como un conjunto de habilidades conductuales es insuficiente (33). Un intercambio de conductas no es lo mismo que una relación. Podemos aprender una serie de conductas recomendadas por los textos de comunicación, pero ello no significa que nos conectemos genuinamente con el paciente, ni que comprendamos y nos comprometamos con el sentido ético y humano de las mismas. Pueden aprenderse y enunciarse muchas frases "empáticas" y buenamente sugeridas en las pautas de comunicación, pero muy probablemente serán inefectivas si no se "siente" una actitud empática genuina. Por el contrario, puede sentirse que es muy torpe lo que se dice, pero si se experimenta un interés genuino, seguramente se

establecerá un vínculo con el paciente. Como sugiere Epstein (2005) los médicos crean atmósferas propias, diferentes, y los pacientes pueden beneficiarse de variadas atmósferas (33). No se trata entonces de que todos aprendamos a generar "una" atmósfera, sino que de conocer y trabajar la propia atmósfera, es decir, conocer y trabajar los propios recursos y dificultades.

**Enfatizamos entonces que la comunicación de malas noticias involucra profundamente al médico, y no sólo porque se ve afectado por el dolor de los demás sino que porque para realizar esta tarea (comunicar una verdad adversa) usa su propia persona.**

Aún cuando en los años cincuenta, Balint destacó este hecho, parece no haber sido realmente incorporado a la cultura de los profesionales de la salud. A partir de sus seminarios con médicos generales en Inglaterra, Balint describe que el medicamento más frecuentemente utilizado en la práctica profesional es "el propio médico" (es decir, su atmósfera). Sin embargo, constató que en ningún texto se describía las dosis que debe aplicar el profesional cuando se trata de su propia persona, la forma y frecuencia en que debe hacerlo, ni los efectos secundarios de esta prescripción (34). Los profesionales permanentemente se utilizan a sí mismos como instrumento diagnóstico y terapéutico y por lo tanto, como en la década de los 80 Novack insiste, debemos preocuparnos de que calibrar este instrumento (35).

Sabemos que comunicar una verdad dolorosa nos enfrenta con nuestro mundo afectivo y con los sentimientos más profundos de pacientes y familiares, sabemos que esto es estresante y desgastante, también sabemos que nuestro estrés afecta nuestra calidad de vida y la atención al paciente, y que el burnout es cada vez más frecuente entre los profesionales de la salud. El auto-cuidado es un imperativo. Esto no significa descuidar al paciente, sino que cuidar la propia persona, instrumento esencial, para poder cuidar y ayudar a otros. Pero en "casa de herrero, cuchillo de palo". Sistemáticamente se ha observado que quienes cuidan de otros tienden a descuidar de sí mismos (36). Pareciera existir la expectativa implícita de que los profesionales de la salud "no necesitan" (sino que ayudan a los necesitados), "saben" cómo manejar todo tipo de situaciones y se "abstienen" de sentir (partiendo por sentir dificultad). Siguiendo a Arenas-Monreal (2004), esta actitud sería interiorizada durante los años de formación y reforzada posteriormente a través de las enormes exigencias (y auto-exigencias) y la desvalorización de atender a la propia persona. De acuerdo a esta autora, como resultado la regla implícita frente a la aflicción y dificultad, ya sea con los demás o consigo mismo, sería el silencio (37). D. Gracia (2004) (38) hace un riguroso análisis del aforismo "médico, cúrate a ti mismo" desde una perspectiva histórica, filosófica y cultural. A partir de este análisis vemos que no se trata sólo de un cuerpo fisiológicamente sano, ni de capacidades intelectuales de introspección, sino que también de un análisis del propio mundo emocional consciente e inconsciente, de nuestras convicciones valóricas, de nuestra postura en el mundo y frente al paciente. Todas estas

dimensiones de la persona del profesional, confluyen finalmente en la facultad de saberse ayudar y cuidar a uno mismo, de procurarse una vida balanceada, de reconocer y enfrentar las dificultades del trabajo diario, y por lo tanto de poder ayudar a otros.

## SÍNTESIS

El tema de la comunicación de la verdad cuando se trata de una mala noticia en salud, es complejo y puede ser abordado de distintas maneras. Este trabajo se ha propuesto ofrecer un panorama general centrándose en los desafíos personales que le presenta al profesional.

La comunicación de malas noticias (excepto en los casos de urgencia o crisis) ha sido entendida como un proceso de acompañamiento del paciente y sus familiares en el tiempo en el cual se reflexiona en conjunto sobre las decisiones a tomar. Este proceso se da en el contexto de una relación de ayuda íntima y personal con el paciente, donde se comparte no sólo información sino que también angustias, incertidumbres y temores. Comenzamos sugiriendo que una mala noticia no sólo es difícil de oír sino que también de decir. De allí que el ocultamiento de la verdad fundamentado en el principio de no maleficencia, pareciera no sólo intentar proteger al paciente de un daño sino que también al profesional de sus propios sentimientos al tener que revelarla.

Considerando que la manera cómo se comunica una mala noticia tiene un efecto profundo en los pacientes, familiares y en el mismo profesional, se enfatiza la importancia de generar instancias educativas que permitan flexibilizar este proceso comunicacional identificando las propias dificultades y reconociendo que los pacientes presentan distintas necesidades y preferencias.

Los protocolos para la comunicación de malas noticias han sistematizado los hallazgos de la investigación empírica ofreciendo un procedi-

miento estandarizado que estructura el proceso comunicacional con el paciente. Un aspecto central de estas guías se desprende de la definición misma de "mala noticia". Si ésta corresponde a aquello que quiebra las expectativas de pacientes y/o familiares, no es posible conocer su impacto sin antes explorar las mismas. Esto significa que el proceso comunicativo tiene como eje siempre al paciente: su percepción de la situación, intereses, necesidades y emociones.

Por lo tanto, si bien comunicar la verdad en medicina constituiría un imperativo ético, la determinación de ésta y la oportunidad y manera de comunicarla en cada ocasión, son parte del juicio clínico del profesional. El médico realiza un juicio clínico del estado emocional y cognitivo del paciente (y/o familiares), de su capacidad para evaluar la situación, de qué y cuánta información desea y puede manejar en cada momento. Pero al mismo tiempo el médico está inmerso en un vínculo cuya dinámica emocional le afecta, siendo sus recursos y características personales fundamentales para manejar la misma y actuar profesionalmente en beneficio del paciente. Como hemos sugerido en la práctica profesional y en la comunicación de malas noticias el médico hace uso de su persona. En este sentido hemos enfatizado la importancia que el auto-conocimiento, auto-regulación y auto-cuidado del profesional posee en su formación y trabajo diario.

Por último, ¿por qué trabajamos en ámbitos dolorosos, desgastantes y difíciles como el que hemos descrito? Porque como lo señalaron los médicos chilenos en el estudio previamente citado, como lo muestra la literatura y como todos podemos haberlo experimentado, acompañar a un ser humano en los tránsitos más difíciles y dolorosos de su vida, puede ser una experiencia muy enriquecedora y gratificante. Sabemos que el médico clínico encuentra sentido y satisfacción profesional en la relación con los pacientes. Aquello que parece el lado más oscuro y difícil de esta relación puede ser también el más recompensante y luminoso de la vida profesional.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rosen S. y Tesser A. On Reluctance to Communicate Undesirable Information: The MUM Effect. *Sociometry* 1970; Vol. 33 (3): 253-263.
- Buckman R. *Difficult conversations in medicine* 2010, EEUU: The John Hopkins University press
- Gómez R. Ansiedades del médico frente a la muerte. *Psiquiatría Pública* 2000; 12 (3): 247-257.
- Saviani-Zeoti F. y Lopes Petean E. Breaking Bad News: Doctors' Feelings and Behaviors. *The Spanish Journal of Psychology*. 2007; Vol. 10, (2): 380-387.
- Salinsky J. y Sackin P. *What are you feeling doctor?* 2000; UK, Abingdon, Oxon: Radcliffe Medical press.
- Fallowfield L. y Jenkins V. Communicating sad, bad, and difficult news in medicine. *Lancet*. 2004; 363(9405):312-9.
- Kagawa-Singer, M. y Blackhall L.J. Negotiating cross-cultural issues at the end of life *JAMA*. 2001;286(23):2993-3001.
- Thomsen O., Wulff H.R., Martin A. y Singer P.A. What do gastroenterologists in Europe tell cancer patients? *Lancet*. 1993; 20: 341-473.
- Dalla-Vorgia P., Katsouyanni K., Garanis, TN., Touloumi G., Drogari P y Koutselinis A. Attitudes of a Mediterranean population to the truth-telling issue. *Journal of Medical Ethics*. 1992; 18 (2): 67-74.
- Centeno C. y Núñez, J.M. Estudios sobre la comunicación del diagnóstico de cáncer en España. *Med Clin*. 1998;110:744-50.
- Bascuñán ML. Cambios en la relación médico-paciente y nivel de satisfacción de los médicos. *Rev Méd Chile* 2005; 133: 11-16
- Bascuñán M.L., Roizblatt A, y Roizblatt D. Comunicación de malas noticias. Un



estudio exploratorio. *Rev. Med. Univ. Navarra*. 2007; Vol 51(2): 28-31.

13. Shaw J., Dunn S. y Heinrich P. Managing the delivery of bad news: An in-depth analysis of doctors' delivery style. *Patient Education and Counseling*. 2012; 87 (2):186-192.
14. Sobrino López A. Comunicación de malas noticias. *Semin. Fund. Esp. Reumatol*. 2008; 9 (2): 111-22.
15. Sánchez M. Historia, teoría y método de la Medicina: Introducción al pensamiento médico. 1998. Madrid: Editorial Masson.
16. Kübker-Ross E. y Kessler D. *On Grief and Grieving: Finding the Meaning of Grief Through the Five Stages of loss*. NY: Scribner. 2005.
17. Curtis JR. Communicating with patients and their families about advance care planning and end-of-life care. *Respir Care*. 2000;45(11):1385-94;
18. Sullivan R, Menapace L, White R. Truth-telling and patient diagnoses. *J Med Ethics* 2001; 27: 192-7.
19. Paul R. HelftNecessary Collusion: Prognostic Communication With Advanced Cancer Patients *Journal of clinical oncology*, 2005; 23 (13): 3146-3150.
20. Smith R. Why are doctors so unhappy? *BMJ* 2001; 322: 1073-4.
21. Daniel K Sokol Truth-telling in the doctor-patient relationship: a case analysis *Clinical Ethics*. 2006; 1 (3): 1-5.
22. Gomes Martins R. y Palmares Carvalho I. Breaking bad news: Patients' preferences and health locus of control. *Patient Education and Counseling*. 2013 in press.
23. Simón P. Seminario-Taller: Consentimiento Informado. Serie de Documentos Académicos N°2, División de Extensión Biomédica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, 1998.
24. Simón P. y Júdez J. Consentimiento informado. *Med Clin (Barc)* 2001; 117: 99-106.
25. Gracia D. y Gutiérrez J. J. Ética en la práctica médica. Madrid, España: Triacastela. 2004.
26. Brewin T. *Relating to the relatives. Breaking bad news, communication and support*. New York: Radcliffe Medical Press, 1996.
26. Buckman R. *How to break bad news? A guide for health care professionals*. Maryland, USA: The John Hopkins University Press, 1992.
27. Arechederra JJ. *Bioética, psiquiatría y derechos humanos*. Madrid: International Marketing and communication SA, 1995.
28. Baile W, Buckman R, Lenzi R, Glober G, Beale E, Kudelka P. SPIKES-a six-step protocol for delivering bad news: application to the patient with cancer. *Oncologist* 2000; 5: 302-11.
29. Bascuñán M. L. Comunicación de la verdad en medicina, contribuciones desde una perspectiva psicológica". *Revista Médica de Chile*, 2005; 133, N°6: 693-698.
30. Barbero, J. El derecho del enfermo a la información: el arte de comunicar. *An. Sist. Saint. Navar*. 2006; 29:19-27.
31. Borrel-Carrio F. y Epstein R. Preventing errors in clinical practice: a call for self-awareness. *Ann. Fam. Med*. 2004, 2(4):310-316.
32. Bascuñán, M. L. Taller de manejo de situaciones difíciles, comunicación de malas noticias y auto-cuidado del profesional. Evaluación según la percepción de los participantes *Rev Educ Cienc Salud* 2011; 8 (1): 31-37.
33. Epstein R. *Comunicación en el Siglo XXI, I Simposium de Comunicación en Salud*. Santiago-Chile, Noviembre, 2005.
34. Balint, M. *The doctor, his patients and the illness*. New York: International University Press, 1957.
35. Novack DH. Calibrando al médico. Conocimiento personal y cuidado eficaz del paciente. *Jama*. 1887; 278 (6):502-509.
36. Bascuñán M.L. La persona del médico y su propio cuidado. *Rev. Gaceta de Psiquiatría Universitaria*, 2008; 4 (3): 320-325.
37. Arenas-Monreal L. y col. Las instituciones de salud y el autocuidado de los médicos. *Salud pública Mex* 2004; 46:226-232.
38. Gracia D. *Medice, cura te ipsum. Sobre la salud física y mental de los profesionales sanitarios. Discurso sesión inaugural Real Academia Nacional de Medicina de España*, 2004.

La autora declara no tener conflictos de interés, con relación a este artículo.

# ENFERMERÍA ONCOLÓGICA: ESTÁNDARES DE SEGURIDAD EN EL MANEJO DEL PACIENTE ONCOLÓGICO

*ONCOLOGY NURSING: SAFETY STANDARDS IN PATIENT CARE*

EU MARCELA DÍAZ F. (1), EU SYLVIA GATTAS N. (2), EU JUAN CARLOS LÓPEZ C. (3), EU ARACELY TAPIA M. (4)

1. Enfermera Jefe Centro Clínico del Cáncer. Clínica Las Condes.  
Magister en Educación con mención en Informática Educativa.  
Profesora Agregada Facultad de Medicina, Universidad de Chile (2012-2015).
2. Directora de Enfermería. Clínica las Condes.
3. Enfermero Coordinador Departamento Hemato Oncología. Clínica Las Condes.
4. Enfermera Docente y de Supervisión Departamento Hemato Oncología. Clínica Las Condes.

Email: mdiaz@clc.cl

## RESUMEN

*La Enfermería Oncológica al igual que las otras especialidades, debe basarse en Estándares de Calidad y Seguridad del paciente a fin de ofrecer una atención estandarizada que disminuya la variabilidad en la atención, asegure continuidad y establezca barreras para la prevención de eventos adversos que puedan afectar el cuidado. La presente revisión muestra los caminos a través de los cuales el Centro Clínico del Cáncer establece estándares de seguridad propios, tanto para el manejo y administración de medicamentos oncológicos, como para el proceso del cuidado integral del paciente y su familia. Los primeros basados en el marco de Estándares internacionales de Enfermería Oncológica de la ASCO/ONS.*

*(American Society of Clinical Oncology/Oncology Nursing Society Chemotherapy Administration Safety Standards) y los segundos en los Estándares Institucionales.*

*Palabras clave: Estándares de Calidad y Seguridad del paciente, enfermería oncológica, Programa de Calidad, Gestión del cuidado.*

## SUMMARY

*As other specialties, oncology nursing must be based in Quality and Safety Standards in patients care so as to offer a standardized attention to diminish the attention variability, assures continuity and set standards for the prevention of adverse effects.*

*The present review develops the lines through which the Cancer Clinical Centre of our Institution has established its own safe standards for the management and administration of oncologic drugs and for the process of an integral care for the patient and family. Oncology Patient's care is based on the ASCO/ONS.*

*(American Society of Clinical Oncology/Oncology Nursing Society Chemotherapy Administration Safety Standards) and the family's care is based on Institutional Standards.*

*Key words: Patient safety, cytostatic drugs, oncology nursing, chemotherapy /safety, chemotherapy administration , safety standards.*

## INTRODUCCIÓN

Hablar de Enfermería sin mencionar a la pionera de la enfermería moderna, pareciera ser injusto. Es así como en 1854 Florence Nightingale, introduciendo medidas básicas de higiene y cuidados basados en sus observaciones, contribuye a la disminución de la morbi-mortalidad, alzándose como la promotora del correcto diseño sanitario de los hospitales de la época al enfrentar, en la guerra de Crimea, junto a un equipo de 38 enfermeras voluntarias entrenadas por ella, las duras y devastadoras condiciones sanitarias del hospital Scutari. En este lugar encuentran a los soldados heridos recibiendo tratamientos inadecuados por parte de un mermado equipo sanitario, con escasos suministros médicos, pésima higiene y altas tasas de enfermedades infecciosas, como fiebre tifoidea, cólera y disentería, que en muchos casos resultaban en la muerte de los pacientes. Nightingale aún hoy con sus aportes y su visión de futuro, sigue guiando a nuevas generaciones de enfermeras profesionales, orientándolas hacia el pensamiento crítico y al uso de la evidencia en las buenas prácticas de enfermería.

Es así como entonces hablar de Enfermería y en especial de Enfermería Oncológica, requiere, tal como ocurrió con Florence Nightingale, de un enfrentamiento en el día a día con la vida y con la muerte, con el cuidado de individuos que han sufrido la amenaza a uno de los bienes más preciados del ser humano, como es la salud y por lo tanto, el haberse enfrentado a la pérdida de la seguridad y libertad que trae consigo una enfermedad oncológica.

En esta ocasión daremos a conocer nuestra experiencia en la gestión del cuidado del paciente oncológico y su familia a través de la búsqueda incansable de las mejores prácticas de enfermería oncológica, con un enfoque en la seguridad del paciente, considerándolo constantemente expuesto, no solo a la severidad de su enfermedad, sino también a los efectos secundarios y a las reacciones adversas del tratamiento que intenta curarlo.

## ESTÁNDARES DE CALIDAD DE LA PRESTACIÓN DE SERVICIOS DE ENFERMERÍA

No podemos iniciar estas líneas, sin mencionar y destacar el trabajo mancomunado de un grupo visionario de Enfermeras que iniciaron la Enfermería moderna de nuestra Institución, la que hoy, mirándola 30 años hacia atrás, aun parece pionera y moderna para la época. Este equipo de Enfermeras desarrolló desde los inicios un grupo de Estándares de Calidad para la prestación de los servicios de enfermería, los que definen en su esencia, el quehacer de enfermería y la gestión del cuidado del paciente y su familia, con énfasis en el cuidar humanizado, cálido, seguro y basado en los más estrictos estándares técnicos de atención y cobertura. Esto ha permitido a través del tiempo, el desarrollo de procesos de mejoría continua aplicables a toda la enfermería de la Institución, sabiendo que en muchas ocasiones las falencias y problemas individuales, suelen ser sistémicos y que de no contar con un sistema de abordaje transversal, serían considerados aisladamente. La aplicación de soluciones no solo centradas en las unidades como entidades únicas, sino a toda la Enfermería Institucional, ha sido uno de sus logros.

Un estándar ha sido definido como “una exposición descriptiva del grado de actuación requerido, con el que se podrá cuantificar la calidad de la estructura, del proceso y de los resultados”.

Un estándar de Cuidados de enfermería ha sido definido como una exposición descriptiva de la calidad establecida, con la que se pueden evaluar los cuidados de enfermería prestados a un paciente. Por lo tanto un estándar es una pauta de actuación que se produce como resultado de la relación entre los criterios y las normas, y que es utilizado para evaluar la calidad de los métodos objetivos y actuación de enfermería. En resumen un estándar es un valor que toma un criterio que indica el límite que separa la calidad aceptable de la no aceptable.

### El establecimiento de Estándares de Calidad se basa en estrategias fundamentales derivadas de 5 pilares:

**1. Estandarización del Cuidado:** La Dirección de Enfermería lidera una visión única y transversal en la forma de brindar la atención, basada en la estandarización de los cuidados, bajo estrictos protocolos de seguridad y calidad, y la unificación de los aspectos técnicos en manuales que definen todos los procedimientos que competen a la profesión. Todas estas normas, manuales y protocolos son ampliamente difundidos para asegurar su conocimiento y cumplimiento mediante la publicación centralizada en la Intranet Institucional.

**2. Seguridad en la Atención:** Enfermería cumple con los más estrictos estándares de seguridad en la atención de pacientes basados en recomendaciones internacionalmente validadas. Se han desarrollado e implementado diversos protocolos que incluyen todos los ámbitos de seguridad en el cuidado de paciente.

**3. Capacitación Continua:** El arte del cuidado requiere del desarrollo de competencias generales y específicas, que la Dirección de Enfermería potencia mediante un programa formal de nivelación, capacitación y actualización continua.

**4. Mejoría Continua de la Calidad:** Un programa basado en una cultura de calidad, permite la detección precoz y el reporte de eventos o situaciones potenciales de perfeccionar. Mediante la investigación y análisis de casos se desarrollan programas de mejoría en una búsqueda permanente de la excelencia.

**5. Eficiencia en la Asignación de Recursos:** La aplicación de un protocolo de categorización de pacientes transversal en la Institución permite una adecuada gestión de los recursos de Enfermería, otorgando las coberturas adecuadas a los requerimientos de cuidados de los pacientes atendidos en cada área del hospital.

Estos son los pilares fundamentales que soportan la estructura de los cuidados de enfermería general, dentro de la cual se enmarca la enfermería oncológica. Los estándares de Enfermería Oncológica por lo tanto, basan sus postulados en dichos estándares.

## ENFERMERÍA ONCOLÓGICA

La Sociedad Española de Enfermería Oncológica define la práctica de la enfermería oncológica como la prestación de servicios de enfermeras(os) profesionales y competentes, al individuo, familia o comunidad, en todo el continuum salud-enfermedad, desde la prevención del cáncer a los cuidados del enfermo en situación terminal. Para ello, la enfermera oncológica desarrolla sus funciones de asistencia, docencia, gestión e investigación, utilizando un método científico que le permite identificar y tratar respuestas humanas y determinar la influencia de sus servicios en la evolución física, psicosocial y espiritual del cliente.

Como hemos mencionado anteriormente, el desarrollo de una Enfermería con visión de futuro debe traspasar también a la enfermería oncológica, estableciéndose un nuevo y gran proyecto con una estructura integral, que no solo incluye al personal de Enfermería de primera línea en las áreas de atención hospitalizada y ambulatoria, sino que además debe incorporar el soporte y apoyo al paciente y su familia en todo momento, es decir, desde el diagnóstico hasta su salida del sistema, cualquiera sea la condición de esta salida. La inclusión de un equipo de Enfermería Oncológica Avanzada, del Equipo de prevención Primaria, Secundaria y Terciaria, del Equipo de Prevención de Alto Riesgo, de Cuidados Paliativos y Dolor, de la Unidad de Apoyo al Paciente Oncológico, de Enfermería en Radioterapia y Registro de Tumores, entre otras, permite conocer a cabalidad la situación del paciente y su entorno e intervenir en las distintas etapas, brindándole así cuidados que se materializan a través del tiempo, en acciones coordinadas con un monitoreo efectivo, que ayude a alcanzar las metas que en conjunto se han propuesto.

## PROGRAMA DE CALIDAD Y SEGURIDAD DEL PACIENTE ONCOLÓGICO

Este programa establece los aspectos fundamentales de la práctica de enfermería en el cuidado del paciente oncológico en las distintas etapas de su enfermedad y propone las bases del cuidado seguro, a fin de que cualquier profesional de enfermería independiente de su experiencia, pueda aplicarlos de la misma manera, disminuyendo así la variabilidad en la atención.

Este programa incluye dentro de otros, los siguientes aspectos:

- I. Definición de Estándares de seguridad del paciente Oncológico.
- II. Aplicación de Estándares Institucionales de manejo y administración de medicamentos Citostáticos en las distintas etapas del proceso.
- III. Implementación de un Comité de seguridad del paciente Oncológico.
- IV. Aplicación del Programa de Prevención y Control de Infecciones Asociadas a la Atención de Salud (IAAS).
- V. Implementación del Programa de Educación Continua del Personal de Enfermería.
- VI. Aplicación del Programa de Protección del personal.
- VII. Desarrollo de la práctica de Enfermería Oncológica Avanzada.

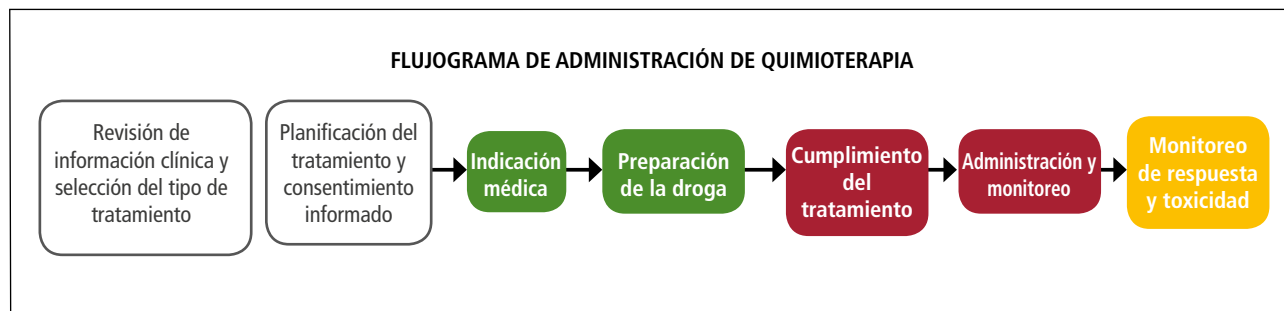
### I. Definición de Estándares de seguridad del paciente oncológico:

La Sociedad Americana de Oncología Clínica y la Sociedad Americana de Enfermería Oncológica (*American Society of Clinical Oncology/ Oncology Nursing Society (ASCO/ONS)*) han desarrollado en conjunto, Estándares de Seguridad en la administración de quimioterapia (Chemotherapy Administration Safety Standards), los cuales fueron publicados inicialmente el año 2009 y fueron revisados y actualizados recientemente el año 2013. Esta publicación definió, después de un arduo debate, una lista final de 31 estándares que abarcan siete dominios, según se describe en su publicación en la Revista Journal of Clinical Oncology.

Los ámbitos descritos incluyen:

1. Revisión de la información clínica y selección del tipo de tratamiento
2. Planificación del tratamiento y consentimiento informado
3. Indicación médica del tratamiento
4. Preparación de la medicación
5. Cumplimiento del tratamiento
6. Administración y Monitoreo (Evaluación del cumplimiento del tratamiento)
7. Monitoreo y evaluación de la respuesta y seguimiento de la toxicidad

**FIGURA 1. FLUJO DE ADMINISTRACIÓN DE QUIMIOTERAPIA SEGÚN ASCO/ONS**



*Journal of Clinical Oncology, Vol 27, N°22. Nov 10, 2009.*

En este sentido la ASCO/ONS ha definido Estándares:

- Relacionados con el personal
- De planificación de la quimioterapia
- Del Registro Clínico
- Generales en la práctica de administración de quimioterapia
- De la indicación de quimioterapia
- De preparación del medicamento
- De educación del paciente y consentimiento informado
- De administración de la quimioterapia
- De monitoreo y evaluación

A continuación se describen brevemente a modo de ejemplo, los estándares definidos por ASCO/ONS más relevantes para la práctica segura en la Administración de Quimioterapia (extracto resumido de *American Society of Clinical Oncology/Oncology Nursing Society Chemotherapy Administration safety standards*).

#### a) Estándares Relacionados con el Personal (ASCO/ONS)

- La Institución cuenta con políticas, procedimientos y/o directrices para la verificación de la formación y educación continua para el personal clínico. Las indicaciones son escritas y firmadas por personal calificado.
- Los citostáticos (oral o parenteral) son preparados por personal farmacéutico, técnico de la farmacia designados como calificados según las políticas, procedimientos y/o guías de la institución.
- Solo personal calificado administra citostáticos.
- La institución tiene un programa educativo para capacitar al personal nuevo en la administración de citostáticos que concluye con una evaluación de competencias. Debe incluir todas las vías de administración (parenteral, oral, intratecal, intraperitoneal, intravesical)
- La institución tiene un mecanismo para monitorizar competencias en la administración de Citostáticos con una periodicidad establecida (se recomienda anual como mínimo).
- Todo el personal clínico debe mantener una certificación vigente de soporte vital básico.

#### b) Estándares del Registro Clínico (ASCO/ONS)

Antes de indicar un nuevo régimen de quimioterapia, el clínico debe tener disponible los registros que deben incluir:

- Confirmación o verificación de diagnóstico inicial por anatomía patológica.
- Estadío inicial del cáncer o estatus actual del cáncer.
- Anamnesis y examen físico completo que incluye como mínimo:
  - Estatura
  - Peso
  - Evaluación de funciones u órganos específicos apropiados al régimen que se va a indicar.
- Presencia o ausencia de alergias.
- Historia de otras reacciones de hipersensibilidad.
- Documentación de la comprensión del paciente respecto a los regímenes de medicamentos, incluyendo la información de su patología y autocuidado.

- Evaluación de problemas y necesidad de apoyo en el ámbito psicosocial.
- El plan de quimioterapia (incluyendo como mínimo tipo de drogas, dosis, duración y objetivos del tratamiento).
- Para quimioterapia oral, la frecuencia de controles y monitoreo apropiado al medicamento.

#### c) Estándares generales en la práctica de administración de quimioterapia (ASCO/ONS)

- Se definen esquemas estándar, basados en evidencia según diagnóstico (con referencias). Identifica fuentes de esquemas de quimioterapia, incluyendo protocolos o guías clínicas locales/aprobadas por el comité de investigación.
- Para indicaciones que difieren del estándar, los clínicos deberán citar referencias que las avale. Deben documentar las razones para la modificación de dosis u órdenes de excepción (las órdenes de excepción pueden incluir contraindicaciones por existencia de comorbilidades, disfunción de algún órgano o por terapias previas).
- Se debe mantener un registro por escrito que determina los intervalos de tiempo que se deben cumplir para los exámenes de laboratorio específicos de acuerdo a cada régimen terapéutico, que pueden ser:
  - Basados en evidencia (ASCO, NCCN)
  - Determinados por médicos de la institución.
- Se debe establecer una política de cómo el consentimiento informado es obtenido y documentado para las quimioterapias.
- Si se administran quimioterapias que son preparadas fuera de la institución de salud, debe existir una política para el control de calidad de esa quimioterapia.

## II. Aplicación de Estándares Institucionales de manejo y administración de medicamentos Citostáticos a las distintas etapas del proceso:

Los estándares de seguridad en la administración de Citostáticos se establecen para el proceso de administración de dichos medicamentos en todas sus etapas, es decir desde la prescripción o indicación, pasando por la preparación, la dispensación hasta la administración propiamente tal e intentan reducir el riesgo de eventos adversos en cualquiera de dichas etapas.

Las organizaciones internacionales de acreditación y las guías para las mejores prácticas recomiendan ampliamente la adherencia de los prestadores de salud que atienden pacientes con cáncer a los estándares establecidos por al ASCO/ONS para la administración segura de quimioterapia. Según esto, hemos desarrollado nuestros protocolos basándonos en la aplicación de estos Estándares para las distintas etapas del **Proceso de Administración de Medicamentos**.

### 1. Etapa de Prescripción

**a. Uso de Protocolización NCCN** ([www.nccn.org](http://www.nccn.org)) u otras fuentes basadas en evidencia científica para la elección de la conducta a seguir. La NCCN o *National Comprehensive Cancer Network*, es una corporación sin fines de lucro y está formada por una alianza de 19 de los centros de cáncer más importantes del mundo. Es considerada una fuente acredita-

da de información cuyo objetivo es orientar a pacientes y médicos en la toma de decisiones respecto de la patología oncológica. A través de la experiencia colectiva de sus instituciones integrantes, la NCCN desarrolla, actualiza y disemina una biblioteca completa de lineamientos y guías de práctica clínica.

Es recomendable utilizar principalmente las guías NCCN en la práctica clínica.

### **b. Registro de prescripción a través de ficha clínica electrónica**

La prescripción de indicaciones médicas en la ficha clínica electrónica permite un registro accesible a todos los involucrados en el proceso de medicación. Esto aumenta la seguridad y disminuye la probabilidad de errores debido a problemas de legibilidad, contando además con toda la información de eventos pasados para la toma de decisiones.

## **2. Etapa de Preparación/ Dispensación**

**a. Farmacia Oncológica:** la farmacia oncológica, dependiente directamente de la Farmacia Central, cuenta con estrictos protocolos para la manipulación, preparación y dispensación de medicamentos Citostáticos, según lo siguiente:

- i. Protocolo de validación de indicaciones médicas.
- ii. Protocolo de preparación de drogas citostáticas.
- iii. Protocolo de manipulación de medicamentos tóxicos y biopeligrosos.
- iv. Protocolo de despacho y distribución de medicamentos a servicios clínicos.
- v. Protocolo de derrames de citostáticos.

**b. Incorporación del Químico Farmacéutico Clínico Oncológico,** al área de cuidados de pacientes tanto hospitalizados como ambulatorios. Este es sin duda, un aporte fundamental en la prevención de errores relacionados con la quimioterapia. Su participación en todas las etapas del proceso (revisión y validación de protocolos de quimioterapia, revisión y doble chequeo de todas las indicaciones, generación de perfil farmacológico de cada paciente que recibe quimioterapia, educación al personal y al paciente) constituye un pilar en el manejo interdisciplinario y un eje en el cuidado seguro.

## **3. Etapa de Administración**

Esta etapa debe incluir no solo la aplicación de estándares generales de administración, basados en publicaciones internacionales, sino también apoyar el proceso de medicación en toda la información recopilada del paciente en las fases Pre, Intra y Post administración de Quimioterapia.

### **Fase Pre-Quimioterapia**

**Valoración del paciente oncológico:** La valoración del paciente que recibirá tratamiento oncológico es fundamental para determinar las condiciones en las cuales el paciente inicia o continúa su tratamiento. Esto permite establecer las condiciones basales para cada

ciclo y realizar las intervenciones de prevención y manejo de efectos colaterales propios de la condición del paciente o derivados del tratamiento recibido.

Esta etapa de valoración incluye:

1. Revisión de ficha clínica al ingreso que contenga:
  - Consentimiento informado: Se debe asegurar que el paciente ha sido previamente informado del procedimiento a realizar y conoce los riesgos que implica su tratamiento.
  - Registros de educación realizada al paciente previo al ingreso: revisión de temas no cubiertos en esta educación y chequeo de comprensión de temas que el paciente ha recibido. Registro de fecha y ejecutante de la educación y evaluación de comprensión de lo entregado.
  - Chequeo de confirmación de:
    - Diagnóstico de base
    - Etapificación de la enfermedad
  - Revisión de resultados de laboratorio tomados previamente y cuyos resultados puedan incidir en el tratamiento actual. Por ejemplo:
    - Creatinina
    - Hemograma (glóbulos blancos, recuento absoluto de neutrofilos (RAN), Plaquetas, hematocrito y hemoglobina)
    - Chequeo de marcadores tumorales según diagnóstico (Ca 19-9, Ca 125, CEA, alfafetoproteína, beta hcg, psa).
  - Revisión de resultados de biopsia (si corresponde)
2. Revisión cuidadosa del protocolo que recibirá el paciente.
3. Revisión de pre-medicación:
  - Actual
  - En ciclos anteriores
4. Revisión de drogas propias del protocolo con sus respectivas dosis
  - Revisar tiempos de administración y volúmenes a administrar
  - ¿Es un protocolo de alto riesgo?
  - ¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de dicho protocolo?
  - ¿Cuáles son las posibles complicaciones inmediatas y tardías de este protocolo?
5. Revisión de protocolo de extravasación de drogas, especialmente orientado a la revisión de las drogas específicas que recibe el paciente y sus características (vesicantes, irritantes, no vesicantes).
6. Revisión de protocolo de derrames y cómo actuar ante uno.
7. Chequeo el peso actual y talla del paciente.
8. Revisión y corrección, si es necesario, del cálculo de superficie corporal (SC).
9. Estimación de Escala de Karnofsky de valoración de Performance Status.
  - Comparación con valoraciones anteriores e informe al médico tratante deterioro respecto a evaluaciones previas.

**Valoración de toxicidad asociada a quimioterapia** a través de escala CTCAE (figura 3 y 4).

- Informe al médico tratante toxicidad y comparación con evaluaciones previas. (figura 2 y 3).

- Chequeo de Perfil de salida y perfil Interciclo:

- **Perfil de salida:** fase de adaptación del paciente al último ciclo o curso del ciclo de quimioterapia recibido. Mide la tolerancia al tratamiento justo después de la administración y la presencia inmediata de toxicidad y reacciones adversas a medicamentos.

- **Perfil interciclo:** fase de adaptación del paciente al último ciclo o curso del ciclo de quimioterapia recibido. Mide la tolerancia del paciente al tratamiento en el periodo entre administraciones y la presencia de toxicidad y reacciones adversas a medicamentos en este tiempo. Involucra también evaluación por parte del médico tratante, tanto de la condición clínica del paciente, como de sus exámenes de laboratorio.

- **Incluye:**

- Si hubo reducción de dosis en ciclos anteriores
- Antecedentes de toxicidad en ciclos anteriores
- RAM (alergias/Hipersensibilidad)
- otros

- Registro de Medicación habitual

- Chequeo de posibles interacciones entre la medicación habitual y los medicamentos que recibirá el paciente.
- Comprobación que el paciente no toma medicamentos que pudieran tener efectos colaterales.

- Alerta al médico tratante ante posibles interacciones.

- Programación de instalación de catéter venoso central para administración de quimioterapia.

- Examen físico focalizado:

- Catéter de implantación subcutáneo: orientado a evaluar el catéter y zona circundante a él. Esta evaluación debe incluir
  - Fácil palpación de la cápsula
  - Indemnidad de la zona circundante al catéter
  - Sensibilidad de la zona circundante al catéter
  - Resistencia al flujo
  - Prueba de flujo y reflujo

- **Fase Intra-Quimioterapia**

**a. Aplicación de Estándares de Seguridad para la administración de quimioterapia.** Están establecidos en nuestra institución de acuerdo a lo definido en la publicación de ASCO/ONS mencionada anteriormente.

**b. Aplicación de Protocolo de Administración de Citostáticos:** Basados en los estándares de seguridad en la administración. Esta-

blecen el procedimiento a seguir paso a paso, el cual se encuentra resumido en la figura 4.

**OBJETIVO:** Asegurar una correcta administración de medicamentos citostáticos con el fin de minimizar los riesgos de error en la administración, identificar y tratar oportunamente reacciones adversas y posibles efectos secundarios de esta terapia.

**FUNDAMENTO:** El proceso de atención para las personas que reciben quimioterapia, debe ser proporcionado por personal de salud interdisciplinario competente y capacitado; la contribución del profesional de enfermería en dicho proceso, reviste particular importancia, porque su participación incluye intervenciones en el antes, durante y después de la administración de quimioterapia. Las acciones anteriores, mejoran la calidad de atención y garantizan el cumplimiento de la terapéutica; aún mayor es el beneficio, si se utiliza la metodología del proceso enfermero en el diseño de planes de cuidado individualizados.

La administración de quimioterapia es uno de los procedimientos claves en el manejo del paciente oncológico y debe contemplar todos los aspectos y normativas de seguridad y calidad a fin de minimizar al máximo la ocurrencia de complicaciones derivadas de la terapia y la prevención y detección precoz de posibles complicaciones y efectos adversos de la misma

- **Fase Post-Quimioterapia**

1. Evaluar respuesta inmediata y mediata a la quimioterapia y establecer respuesta a las necesidades de información del paciente post administración y como preparación para el alta.

Esta incluye

- Chequeo de exámenes de laboratorio de control realizados post quimioterapia.
- Registro de reacciones adversas a la quimioterapia.
  - Aplicación de escala de toxicidad CTCAE (figuras 3 y 4)
  - En caso de reacción adversa registre acciones frente a estas y como evolucionó el paciente.

**2. Reforzar indicaciones y educación del paciente respecto de:**

- Coordinación que tendrá con la Enfermera avanzada, agendamiento de controles etc.
- Entrega de material educativo impreso.
- Evaluación de comprensión de la información entregada (haga preguntas dirigidas).

**3. Reforzar al alta:**

- Entrega de medicamentos.
- Entrega de ordenes de exámenes para próximo control.
- Entrega de información relacionada con dónde llamar frente a complicaciones y cuándo acudir a Urgencia ante situaciones de descompensación.

**FIGURA 2. ESCALA DE VALORACIÓN DE TOXICIDAD CTCAE (NIH/NCI)**

		CTCAE 4.03 / 2010			
		Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
<b>Hematológica:</b>	Anemia	Hemoglobina < 10.0 g/dL	Hemoglobina < 8.0 - 10.0 g/dL	Hemoglobina < 6.5 - 8.0 g/dL	Consecuencias potencialmente mortales; intervención urgente
	Leucopenia	< 3000 cel/mm3	< 3000 - 2000 cel/mm3	< 2000 - 1000 cel/mm3	< 1000 cel/mm3
	Trombocitopenia	< 75000 cel/mm3	< 50000 - 75000 cel/mm3	< 50000 - 25000 cel/mm3	< 25000 cel/mm3
	Neutropenia	< 1500 cel/mm3	< 1000 - 1500 cel/mm3	< 500 - 1000 cel/mm3	< 500 cel/mm3
<b>GI:</b>	Náuseas	Pérdida del apetito sin alterar los hábitos alimenticios	Ingesta oral disminuida sin pérdida de peso, deshidratación o malnutrición significativa	Inadecuada ingesta oral calórica o de líquidos; sondas enterales, NPT y/o indicación de hospitalización	
	Vómitos	1 - 2 episodios (separados por 5 minutos) en 24 hrs.	3 - 5 episodios (separados por 5 minutos) en 24 hrs.	≥ 6 episodios (separados por 5 minutos) en 24 hrs.; sondas enterales, NPT y/o indicación de hospitalización	Consecuencias potencialmente mortales; intervención urgente
	Diarrea	Aumento de < 4 deposiciones por día sobre el basal; incremento leve del flujo de salida por la ostomía sobre el basal	Aumento de 4 - 6 deposiciones por día sobre el basal; incremento moderado del flujo de salida por la ostomía sobre el basal	Aumento de ≥ 7 deposiciones por día sobre el basal; incontinencia; indicación de hospitalización; incremento severo del flujo de salida por la ostomía sobre el basal; limitación de las AVD de autocuidado	Consecuencias potencialmente mortales; intervención urgente
	Constipación	Síntomas ocasionales o intermitentes; uso ocasional de laxantes; modificación de la dieta o uso enema	Síntomas persistentes; uso regular de laxantes o enemas; limitación de las AVD	Estreñimiento con indicación de evacuación manual; limitación de las AVD de autocuidado	Consecuencias potencialmente mortales; intervención urgente
	Mucositis	Asintomática o síntomas leves; no indicado intervenir	Sintomática; intervención médica indicada; modificación de la dieta; limitación de las AVD	Síntomas severos; limitación de las AVD de autocuidado	Consecuencias potencialmente mortales; intervención urgente
<b>Renal:</b>	Creatininemia	> 1.0 - 1.5 veces la basal	> 1.5 - 3.0 veces la basal	> 3.0 - 10.0 veces la basal	≥ 10.0 veces la basal
<b>Hepática:</b>	Transaminitis	> 3.0 veces la basal	asintomática con > 3.0 - 5.0 veces la basal con la aparición de empeoramiento de la fatiga, náuseas, vómitos, dolor o tensión en el cuadrante superior derecho, fiebre, rash o eosinofilia	> 5.0 - 20.0 veces la basal por dos semanas	≥ 20.0 veces la basal
	Bilirrubinemia	> 1.0 - 1.5 veces la basal	> 1.5 - 3.0 veces la basal	> 3.0 - 10.0 veces la basal	≥ 10.0 veces la basal
<b>SNC:</b>	Fatiga	Alivio con descanso; no indicado intervenir	No se alivia con el descansando; limitación de las AVD	No se alivia con el descanso; limitación de las AVD de autocuidado	
	Neuropatía	Asintomática o síntomas leves; no indicado intervenir	Síntomas moderados; limitación de las AVD	Síntomas severos; limitación de las AVD de autocuidado	Consecuencias potencialmente mortales; intervención urgente
<b>Piel:</b>	Rash/Eritema	Lesiones cubriendo < 10% de la superficie corporal con o sin síntomas (sensibilidad, prurito o tirantes)	Lesiones cubriendo 10 - 30% de la superficie corporal con o sin síntomas (sensibilidad, prurito o tirantes); limitación de las AVD	Lesiones cubriendo > 30% de la superficie corporal con o sin síntomas (sensibilidad, prurito o tirantes); puede estar asociado a superinfección; limitación de las AVD de autocuidado	
	Alopecia	Caída del cabello hasta un 50% de lo normal para el paciente que no es obvio desde distancia	Caída del cabello > 50% de lo normal para el paciente que se aprecia por otros; es asociado a un impacto emocional		
<b>Cardíaca</b>	dependiente de la condición	Asintomática o síntomas leves; no indicado intervenir	Sintomática; intervención médica indicada; limitación de las AVD	Síntomas severos; limitación de las AVD de autocuidado	Consecuencias potencialmente mortales; intervención urgente
<b>Otras:</b>	dependiente de la condición	Asintomática o síntomas leves; no indicado intervenir	Sintomática; intervención médica indicada; limitación de las AVD	Síntomas severos; limitación de las AVD de autocuidado	Consecuencias potencialmente mortales; intervención urgente
* AVD: actividades de la vida diaria					
<b>Peso</b>	Pérdida	5 - < 10% del basal; intervención no indicada	10 - < 20% del basal; indicación de suplemento nutricional	≥ 20% del basal; indicación de nutrición enteral o parenteral según sea el caso	
	Ganancia	5 - < 10% del basal	10 - < 20% del basal	10 - < 20% del basal	



REFERENCIA: National Institute of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ver. 4.03, 2010.



FIGURA 3. TRADUCCIÓN ESCALA DE VALORACIÓN DE TOXICIDAD CTCAE (NIH/NCI)



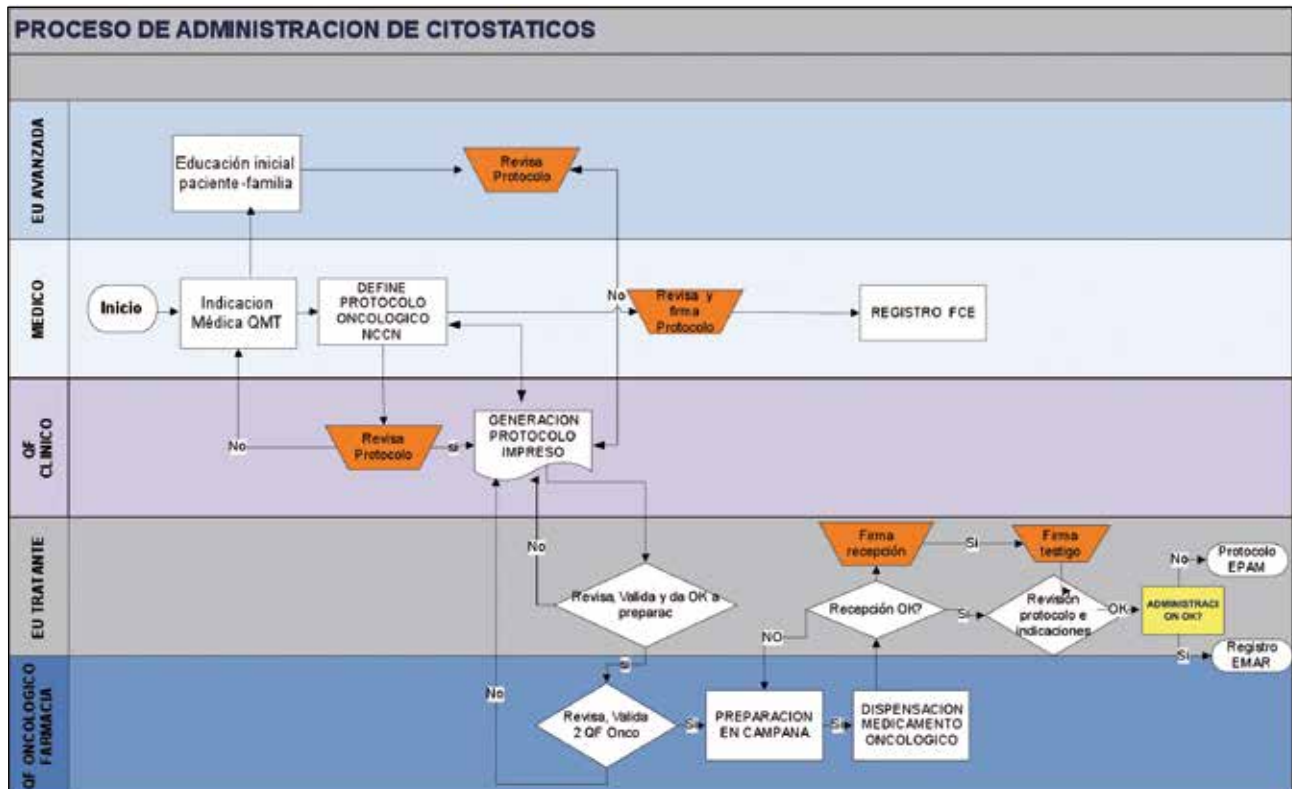
Evaluación toxicidad (Criterio CTCAE)				 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Event Vol 4.03 / 2010							
Hematológica:	Anemia	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4		
	Leucopenia	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4		
	Trombocitopenia	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4		
	Neutropenia	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4		
GI:	Náuseas	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4		
	Vómitos	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4		
	Diarrea	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4		
	Constipación	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4		
Renal:	Mucositis	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4		
	Creatininemia	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4		
	Hepática:										
Hepática:	Transaminitis	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4		
	Bilirrubinemia	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4		
SNC:	Fatiga	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4		
	Neuropatía	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4		
Piel:	Rash/Eritema	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4		
	Alopecia	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4		
Cardíaca:		1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4		
Otra:		1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4		
Otra:		1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4		
Evaluación Cambio de peso (Criterio CTCAE)				 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Event Vol 4.03 / 2010							
Cambio de peso (pérdida o ganancia)		0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4		

FIGURA 4. FLUJOGRAMA DEL PROCESO DE ADMINISTRACIÓN DE CITOSTÁTICOS DEFINIDA Y EVALUADA EN EL COMITÉ DE SEGURIDAD DEL PACIENTE ONCOLÓGICO



### III. Implementación del Comité de seguridad del paciente oncológico

La constitución del Comité de seguridad del paciente oncológico se enmarca en la política de seguridad de la institución, sin embargo se orienta específicamente a establecer los factores de riesgo del paciente oncológico y determina aplicación de estrategias de prevención y detección precoz de eventos adversos relacionados con la práctica clínica y manipulación de fármacos Citostáticos.

En este comité participan:

- Médico Oncólogo
- Representante de Enfermeras avanzadas
- Enfermera Jefe de Departamento
- Enfermero(a) coordinador(a) del servicio
- Químico farmacéutico clínico oncológico
- Químico farmacéutico de preparaciones oncológicas
- Químico farmacéutico Jefe de Farmacia
- Representante de Enfermería clínica de oncología

Dentro de sus funciones más importantes se encuentran, entre otros:

- Análisis de políticas institucionales y monitoreo de su aplicación en el Centro.
- Revisión y análisis de Eventos Adversos relacionados con la medicina oncológica.
- Revisión de Análisis Causa-Raíz de eventos centinelas y propuesta de estrategias de prevención, con análisis de factores protectores y factores de riesgo.
- Entrega de directrices para el manejo seguro en el ámbito del paciente oncológico, por ejemplo sugerencia de incorporación de estándares internacionales, dentro de otros.
- Definición y análisis de flujograma del proceso de Administración de Citostáticos, su revisión periódica y eventualmente sugerencia de modificaciones en busca de las prácticas más seguras según nuevas evidencias.

### IV. Aplicación del Programa de Prevención y Control de Infecciones Asociadas a la Atención de Salud (IAAS)

Uno de los mayores riesgos a los que se ve expuesto el paciente oncológico son las Infecciones Asociadas a la Atención de Salud (IAAS), en su condición de inmunosupresión y constantemente sometido a procedimientos invasivos. Es por esto que la Unidad de Oncología debe monitorizar permanentemente todos aquellos procedimientos que aumenten el riesgo de que el paciente pueda adquirir una infección y evaluar mensualmente sus resultados. La aplicación de pautas de supervisión programada (pautas de cotejos), debe orientar los procesos de mejora continua según sus hallazgos. Los procesos de mejora continua deben reflejar a su vez, implementaciones orientadas a eliminar el factor causal de la situación encontrada.

Los resultados de estos procesos de supervisión son informados y supervisados por el Comité de Infecciones Asociadas a la Atención de Salud de la Institución, el que entrega las directrices para la prevención y el manejo a las distintas especialidades de la Institución. En este sentido, la relación con las enfermeras de dicho Comité es de máxima relevancia

tanto en la retroalimentación de información con el servicio, como en el proceso educativo del personal, en el que ellas participan activamente.

Dentro de los indicadores más comúnmente monitorizados en oncología tenemos:

- Tasa de ITS/Neutropenia
- Tasa de ITS/CVC
- Tasa de ITS/ Catéter de implante subcutáneo
- Tasa de ITU/CUP

La supervisión programada, a través de pautas de cotejos debe realizar seguimiento y monitorización de procedimientos tales como:

- Lavado clínico de manos (oportunidad y técnica).
- Uso del alcohol gel en personal de salud.
- Manipulación de catéter venoso central.
- Punción de catéter implantado subcutáneo.
- Instalación y manipulación de catéter urinario permanente.
- Manejo de aislamiento protector al personal y visitas.
- Manejo de desechos biopeligrosos.

### V. Implementación del Programa de Educación Continua del Personal de Enfermería:

Sin duda uno de los pilares fundamentales del programa de Calidad de una Institución es la formación y educación continua del personal, el que marca la diferencia entre la enfermería basada en la experiencia, a la enfermería basada en la evidencia y conocimientos científicamente comprobados, los que aseguran la calidad y disminuyen la variabilidad de la atención.

La educación continua ha sido objeto de múltiples definiciones, las cuales han sido consideradas desde distintos enfoques y contextos. Una de las definiciones que más se acerca a nuestra realidad es aquella que la describe como "el conjunto de experiencias formales e informales que siguen a la formación inicial o básica y que permiten al profesional mantener, aumentar y mejorar su competencia para que esta sea pertinente al desarrollo de sus responsabilidades".

La formación básica no garantiza un ejercicio profesional idóneo indefinidamente, solo capacita en términos generales para iniciar el ejercicio profesional y aporta los cimientos para continuar la educación durante toda la vida profesional del individuo. Sin educación continua la competencia decrece progresivamente. Esto como resultado de varios factores:

- **Incongruencia:** Parte de la educación inicial ya no es congruente con los requerimientos de la práctica actual.
- **Experiencia:** Este agrega y consolida competencias pertinentes, pero también induce hábitos y prácticas de dudosa validez.
- **Memoria:** Hay una "tasa de olvido" que es inexorable y que tiende a disminuir las competencias pertinentes.
- **Cambios:** Hay nuevas tecnologías, cambios sociales, epidemiológicos, cambios de empleo, modificaciones en el ambiente de trabajo, etc.

Por las razones antes mencionadas es fundamental contar con un programa de educación continua, que sea revisado anualmente, y sea modificado según los resultados de mediciones del programa de calidad del año anterior e indicadores de seguridad y calidad de Enfermería.

Este debe considerar además la evaluación y formación en competencias específicas del personal que administrará medicamentos citostáticos y del personal que atiende al paciente bajo estos tratamientos, incluyendo medición formal de dichas competencias anualmente.

### PRIMERA FASE

La fase inicial del programa de educación continua corresponde al proceso de orientación del trabajador que inicia sus labores en el departamento. Este proceso se ha dividido en tres fases.

**A. Orientación Institucional:** En ella se dan a conocer la organización y estructura de la institución con sus respectivos cargos y funciones, se entregan normas, reglamentos, políticas, etc. que deberá cumplir y conocer cada funcionario.

**B. Orientación Dirección de Enfermería:** Se entregan descripciones de la Estructura y Organización de la Dirección de Enfermería, organigrama, descripción de cargos, ubicación, servicios que presta y su relación con servicios de apoyo y otras Gerencias, se realiza refuerzo de estándares de calidad y seguridad de la atención entre otros.

**C. Orientación Departamental y en el Puesto de Trabajo:** Orientación específica o departamental, que le permita al funcionario ir gradualmente incorporando todos los conocimientos que se espera que obtenga al término de este.

### SEGUNDA FASE

#### Programa de educación continua

Este programa se realiza de forma anual y su objetivo es mejorar la calidad de atención del paciente oncológico atendido en el Centro, aumentando la seguridad en el proceso de enfermería basado en las mejores prácticas y en evidencia científica disponible.

Para ello se desarrolla un programa progresivo y sistemático de formación y entrenamiento para personal de enfermería, que les permita adquirir y actualizar conocimientos y competencias en el manejo de pacientes adultos con patología hematológica y oncológica.

Este programa es aplicado en base a módulos de formación, los cuales son evaluados y certificados a fin de que cada funcionario cuente con el registro de sus actividades de capacitación.

### VI. Aplicación del Programa de Protección del personal

#### a) Protección del personal de salud:

Los trabajadores de la salud expuestos a manipulación de medicamentos citostáticos deben ser controlados periódicamente (anualmente) por un organismo competente. La evaluación médica de citostáticos consta de la aplicación de una lista de chequeo de condiciones ambientales y prácticas laborales del área respectiva y de la aplicación de un examen médico.

#### b) Protocolo de protección del personal que manipula Citostáticos:

El manejo de estos medicamentos debe ser considerado potencialmente peligroso y, ya que hay una opinión unánime de que el riesgo es consecuencia de la exposición del manipulador al Citostático, deben establecerse normas de manejo de estos medicamentos cuya finalidad será la

de evitar tal exposición.

Con los actuales conocimientos sobre el tema, parece demostrado que el riesgo potencial para la salud del personal sanitario que está en contacto con compuestos citostáticos puede ser controlado eficazmente mediante una combinación de acciones y controles característicos de higiene industrial, técnicas y prendas de protección personal y prácticas de trabajo apropiadas. Es así que se han definido para este protocolo, todas las medidas de protección y de barrera para el personal que entra en contacto con medicamentos oncológicos o con residuos generados por el paciente en los procesos de eliminación.

### VII. Desarrollo de la práctica de Enfermería Oncológica Avanzada

En los últimos años se ha comenzado a incorporar ampliamente el concepto de práctica de enfermería avanzada tanto en países anglosajones como en América Latina. Es así como podemos encontrar definiciones como la de la Asociación Americana de Enfermeras (ANA 2004), que la describe como "la práctica de enfermeras oncológicas que proporcionan a través de su liderazgo las mejoras en los resultados de los pacientes con cáncer y sus familias, mediante el aumento de acceso a la salud, la promoción de la excelencia clínica, mejoras en la calidad de vida de los pacientes, la documentación de los resultados del paciente, y el aumento de la relación costo-efectividad de la atención y las describe como "enfermeras que han adquirido los conocimientos y habilidades especializadas para la atención de la salud".

La incorporación de Enfermeras que desarrollan la Enfermería Avanzada, trae sin duda, grandes avances. La adquisición de competencias especializadas en enfermería oncológica permite ofrecer continuidad en el cuidado, transversalidad y estandarización de la atención del paciente. Esto se lleva a cabo a través de la coordinación de todo el proceso de atención desde el ingreso del paciente al sistema, la educación al paciente y su familia, respecto de cada una de las fases por las cuales deberá transitar, el contacto con los distintos actores, el acceso a las distintas instancias. Todo esto, hace de las enfermeras avanzadas, un interlocutor válido, a cargo del cuidado, independiente de la etapa de la enfermedad, del tipo tratamiento y de la necesidad de reevaluaciones, entre otros.

### CONCLUSIONES

El manejo y cuidado del paciente oncológico es complejo y debe ser interdisciplinario. Este involucra una serie de procesos que, concatenados unos con otros, permiten que el paciente que acudió en busca de nuestro cuidado, cumpla su proceso en forma satisfactoria, sin incidentes y con su problema de salud, si bien no siempre resuelto, al menos manejado dentro de los cánones establecidos.

Los cuidados de enfermería oncológica, se han visto ampliamente favorecidos por la incorporación de estándares de seguridad-calidad y de la enfermería basada en la evidencia, que buscan en primer lugar, "no dañar" y por supuesto junto a ello, a pesar de la tecnologización de la medicina, asegurar una atención humanizada, cercana al paciente y su familia, quienes en definitiva buscan en los cuidados de enfermería la mano cariñosa que lo acompañe en esta extenuante carrera por recuperar su salud.

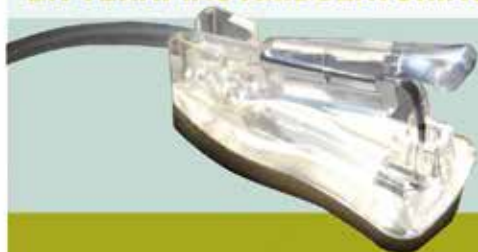
## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Estándares de Calidad Prestación de Servicios de Enfermería. Documento N°1581 Intranet CLC.
2. Estándares Generales de Organización Dirección de Enfermería Clínica las Condes. Documento N°1615 Intranet CLC.
3. Pilar Ramirez García, Oscar Hernandez, Amaia Sáenz de Ormijana, Enfermería de práctica avanzada: historia y definición ENFERMERÍA CLÍNICA 2002;12,(6):286-9
4. Cecilia Rosas G "La Educación Continua de Enfermería". Magister en Educación. Directora de Escuela de Enfermería, Universidad Austral de Chile.
5. Joseph O. Jacobson, Martha Polovich, Kristen K. McNiff, Kristine B. et al. American Society of Clinical Oncology/Oncology Nursing Society Chemotherapy Administration Safety Standards, volume 27 \_ number 32 \_ november 10 2009
6. David L.B. Schwappach, MPH, PhD, Marc-Anton Hochreutener, MD, and Martin Wernli, MD. Oncology nurses' perceptions about involving patients in the prevention of chemotherapy administration errors. vol. 37, No. 2, March 2010 • Oncology Nursing Forum
7. Joseph O. Jacobson, MD, Martha Polovich, PhD, RN, AOCN®, Terry R. Gilmore, RN, Lisa Schulmeister, MN, APRN-BC, OCN®, FAAN, Peg Esper, MSN, RN, ANP-BC, AOCN®, Kristine B. LeFebvre, MSN, RN, AOCN®, and Michael N. Neuss, MD. Revisions to the 2009 American Society of Clinical Oncology/Oncology Nursing Society Chemotherapy Administration Safety Standards: Expanding the Scope to Include Inpatient Settings. Oncology Nursing Forum • Vol. 39, No. 1, January 2012
8. Joseph O. Jacobson, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA Therese Marie Mulvey, Southcoast Hospitals Group, Fall River, MA Time to Focus on Inpatient Safety: Revision of the American Society of Clinical Oncology/Oncology Nursing Society Chemotherapy Administration Safety Standards. volume 30 \_ number 10 \_ april 1 2012.
9. American Society of Clinical Oncology / Oncology Nursing Society Chemotherapy Administration Safety Standards, Including Proposed Oral Chemotherapy Additions and Revisions Version dated 2-28-12. © 2012, American Society of Clinical Oncology
10. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 May 28, 2009 (v4.03; june 14, 2010). US Department of Health and Human Services. National Cancer Institute.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, con relación a este artículo.

 **20 AÑOS** entregando la mayor seguridad para el paciente y el personal clínico

EN TERAPIAS AMBULATORIAS ANTIBIOTICOTERAPIA QUIMIOTERAPIA TRATAMIENTO DEL DOLOR



**GRIPPER PLUS**



**BOMBAS CADD**

**PORT-A-CATH**



# RADIOTERAPIA EXTERNA: LO QUE EL MÉDICO GENERAL DEBE SABER

## RADIOTHERAPY: WHAT PHYSICIAN MUST KNOW

DR. PELAYO BESA DE C. (1)

1. Unidad de Radioterapia. Centro Clínico del Cáncer. Clínica Las Condes.

Email: pbesa@clc.cl

### RESUMEN

La radioterapia es la aplicación de radiaciones ionizantes para el tratamiento del cáncer, incluyendo la paliación del dolor y de otros efectos nocivos tumorales, y también de algunas enfermedades benignas. El efecto principal de la radiación es el daño del ADN que condiciona la muerte de las células cancerosas. La radioterapia presenta hoy avances tecnológicos importantes en la generación, precisión y calidad de la irradiación. Se describe el proceso que debe seguir un paciente para su tratamiento y los efectos adversos que puede producir la irradiación de los diferentes territorios del cuerpo.

*Palabras clave:* Radioterapia, acelerador lineal, colimador-multihojas.

### SUMMARY

Radiotherapy is used for cancer treatment, including palliation of pain and other harmful tumor effects, through the application of ionizing radiation to the sick tissues. The principal consequence of the ionizing radiation is DNA

damage that results in tumor cell death. Radiotherapy presents today important technological advances in generation, precision and quality of irradiation. The patient's treatment process is described including the side effects produced by the irradiation of different parts of the body.

*Key words:* Radiotherapy, linear accelerator, multileaf collimator.

### INTRODUCCIÓN

La radioterapia es la aplicación de radiaciones ionizantes con el fin de eliminar un crecimiento celular anormal o desregulado. Su efecto se produce mediante la transferencia de energía en forma de ondas electromagnéticas o partículas, que producen un cambio químico, ionización, cuyo efecto principal es la ruptura del material genético de las células, ADN, conducente a detener la multiplicación celular y producir su muerte (1).

La sensibilidad o respuesta a la radiación es diferente para los diferentes tejidos, sean éstos tejidos sanos o tumorales. La diferencia en la respuesta tisular a la radiación genera una ventana terapéutica que

permite eliminar el tejido tumoral, minimizando el daño a los tejidos sanos (2).

Los avances tecnológicos han permitido localizar la radiación, depositar la energía, en forma precisa, lo que equivale a colocar quimioterapia en alta dosis directamente en el tumor (3).

La radioterapia se utiliza como tratamiento curativo en tumores localizados loco-regionalmente (4). Se usa también como tratamiento adyuvante y neo adyuvante de la cirugía, radioterapia post y pre operatoria respectivamente y de igual forma con la quimioterapia. Además la radioterapia en algunos casos se emplea simultáneamente con la quimioterapia, en forma concomitante, sensibilizando las células tumorales al efecto de la radiación, potenciando su eliminación. La radioterapia se utiliza en los cuidados paliativos para calmar el dolor y otros síntomas que pueden alterar la calidad de vida de los pacientes (5). Por último la radioterapia también tiene un rol en cuidado de algunas lesiones benignas (6).

La radioterapia se puede aplicar de diferentes formas. La más utilizada es la teleterapia, que consiste en aplicar radiación desde fuera del paciente mediante una máquina que produce la irradiación. Otra forma es colocar fuentes de radiación directamente en el tumor, braquiterapia. Por último la radiación puede administrarse mediante moléculas cargadas con isótopos radioactivos que se fijan al tejido tumoral dañándolo selectivamente (7).

**GENERACIÓN DE LA RADIACIÓN**

**Aspectos históricos:**

Los equipos generadores de radiación, teleterapia, han sufrido una evo-

lución importante. Inicialmente se fabrican equipos de Rayos X de baja energía, ortovoltage, que tiene baja penetración en los tejidos. Posteriormente se fabrican equipos de alta energía, los aceleradores lineales y las bombas de cobalto. La bomba de cobalto utiliza el isótopo radiactivo cobalto 60 para producir rayos gama de 1.25 megavolts. El auge de la maquina cobalto se debió a que era mecánicamente sencilla y barata. En la actualidad ha sido remplazada por los aceleradores lineales, máquinas muy superiores en energía, ductibilidad y precisión. Los aceleradores lineales pueden tener múltiples energías de rayos x, las más usadas son la combinación de 6 y 18 megavolts, haces de electrones para la terapia superficial y una gran precisión mecánica que le permite depositar la energía donde se necesita (Figura 1).

**Aspectos técnicos:**

El acelerador lineal genera rayos X acelerando electrones en una guía de onda al vacío, los electrones son producidos en el extremo de la guía de ondas por un filamento, pistola de electrones y son acelerados por microondas avanzando hasta chocar con un blanco de tungsteno generando los rayos X. Los rayos X son dirigidos por un sistema de colimación que deja una ventana de apertura variable que permite la salida del haz de radiación (Figura 2). La forma de la ventana se modifica para adoptar formas irregulares mediante un colimador multilaminar. El colimador multilaminar desliza hojas de láminas delgadas para generar con precisión la forma de ventana requerida (8) (Figura 3). El acelerador lineal cuenta con mecanismos de control de calidad, los que miden la dosis producida y las características del haz, simetría y planicidad, permitiendo entregar una radiación segura (9). Por último, se ha agregado al acelerador lineal sistemas de radiografías portales digitales que permiten verificar el alineamiento del blanco a tratar y corregir automáticamente la posición de la mesa si es necesario (Figura 4).

**HISTORIA DE LA RADIOTERAPIA**

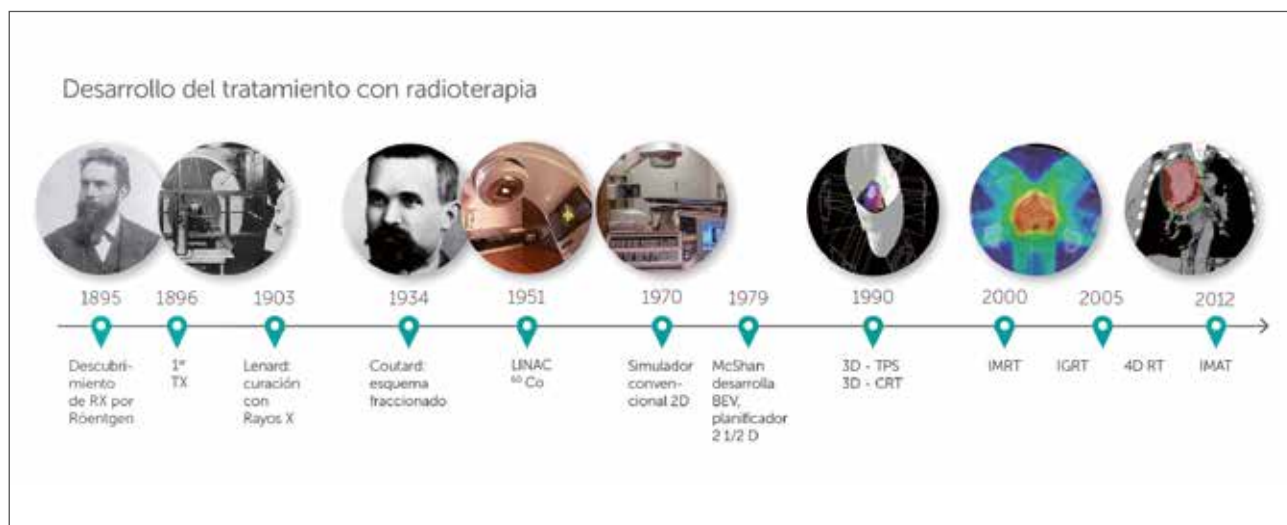


Figura 1.

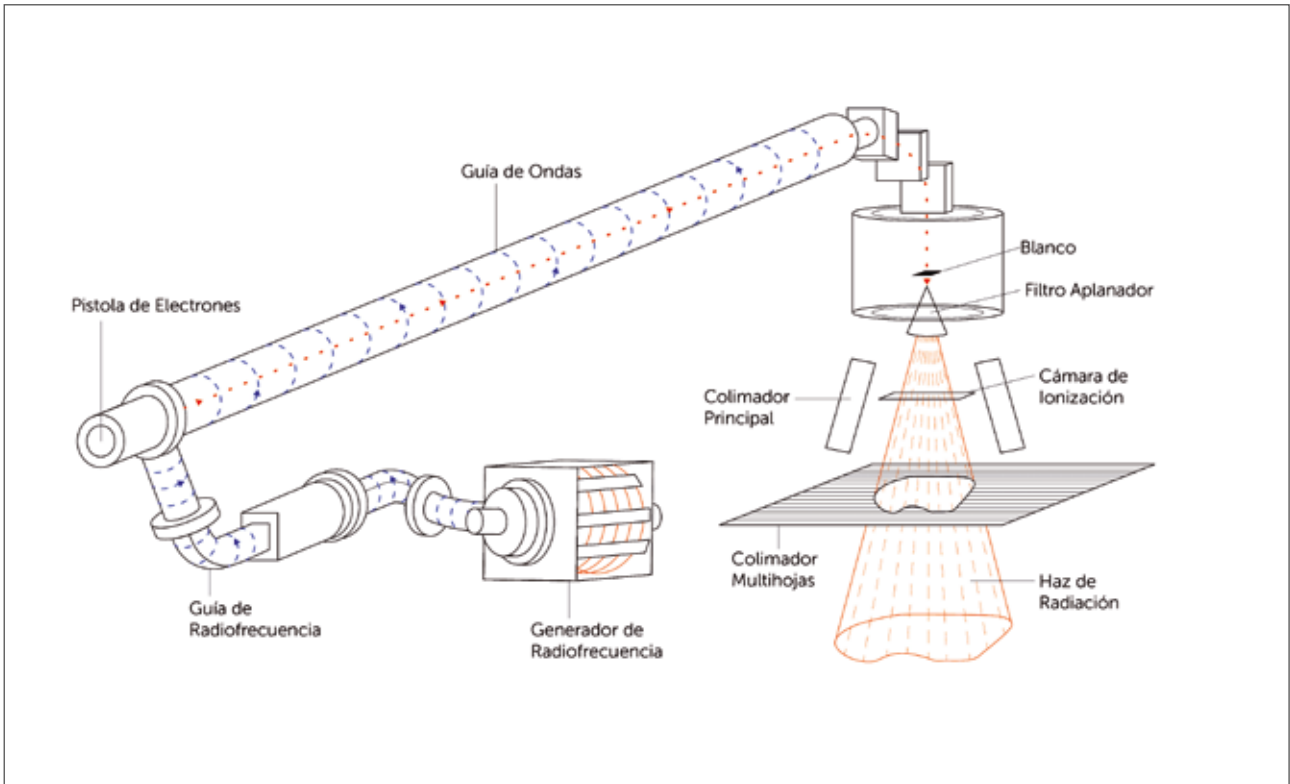


Figura 2. Diagrama acelerador lineal.



Figura 3. Colimador multihojas.



Figura 4. Acelerador lineal.

**Aspectos radio-biológicos de la radioterapia**

Índice o ventana terapéutica:

La respuesta a la injuria causada por la radiación es diferente para los distintos tejidos. En general las células tumorales se comportan como tejidos de crecimiento rápido a diferencia de la mayoría de los tejidos normales que son de crecimiento lento. Esto genera curvas de respuesta a la radiación, probabilidad de control tumoral y probabilidad de complicación del tejido normal, que mientras más lejos se posicionen mayor es la probabilidad de control tumoral y menor la posibilidad de daño del tejido normal (Figura 5). Si las curvas se aproximan o cruzan, el daño al tejido normal es similar al de las células tumorales. La ubicación de las curvas depende del tipo celular tumoral y del tejido sano adyacente (1).

La dosis de radiación se mide en Gy y corresponde a la cantidad de energía absorbida por el tejido (jules/Kg). La dosis total de un tratamiento y el número de fracciones en que se divide su aplicación son factores fundamentales del efecto radioterapéutico. La muerte celular causada por radiación tiene un relación que no es lineal con el tamaño de la fracción. A una misma dosis total de radiación, la radiación aplicada en pocas fracciones, dosis/fracción grande, produce mayor muerte celular que si es entregada en muchas fracciones, dosis/fracción pequeña. Por otra parte, la respuesta al tamaño de la dosis/

fracción es diferente para el tejido tumoral que se divide rápidamente que para el tejido sano que se divide lentamente. La dosis/fracción pequeña protege más al tejido sano que al tumoral, aumentando la ventana terapéutica, mayor muerte celular tumoral y protección del tejido sano. Esta es la base del fraccionamiento utilizado en la clínica, donde se utilizan muchas fracciones pequeñas entregadas diariamente a lo largo de semanas, hasta alcanzar la dosis total. La evaluación de la dosis total sin considerar la dosis/fracción no tiene sentido y para poder comparar los diferentes fraccionamientos se ha diseñado el concepto de dosis biológica equivalente.

El fraccionamiento excesivo lleva a que el tiempo total de tratamiento se prolongue y a la repoblación de las células tumorales disminuyendo el control tumoral. La prolongación del tiempo total de tratamiento por suspensión de días de terapia por diferentes causas puede en algunos casos disminuir el control tumoral.

**EL FLUJO DEL TRATAMIENTO CON RADIACIÓN**

**1. Consulta:**

La evaluación para radioterapia se inicia con la consulta al radio-oncólogo como parte de la evaluación multidisciplinaria, en la que se revisa el diagnóstico y la etapificación de la enfermedad, se determina la necesidad de exámenes adicionales y se diseña el curso de tratamiento

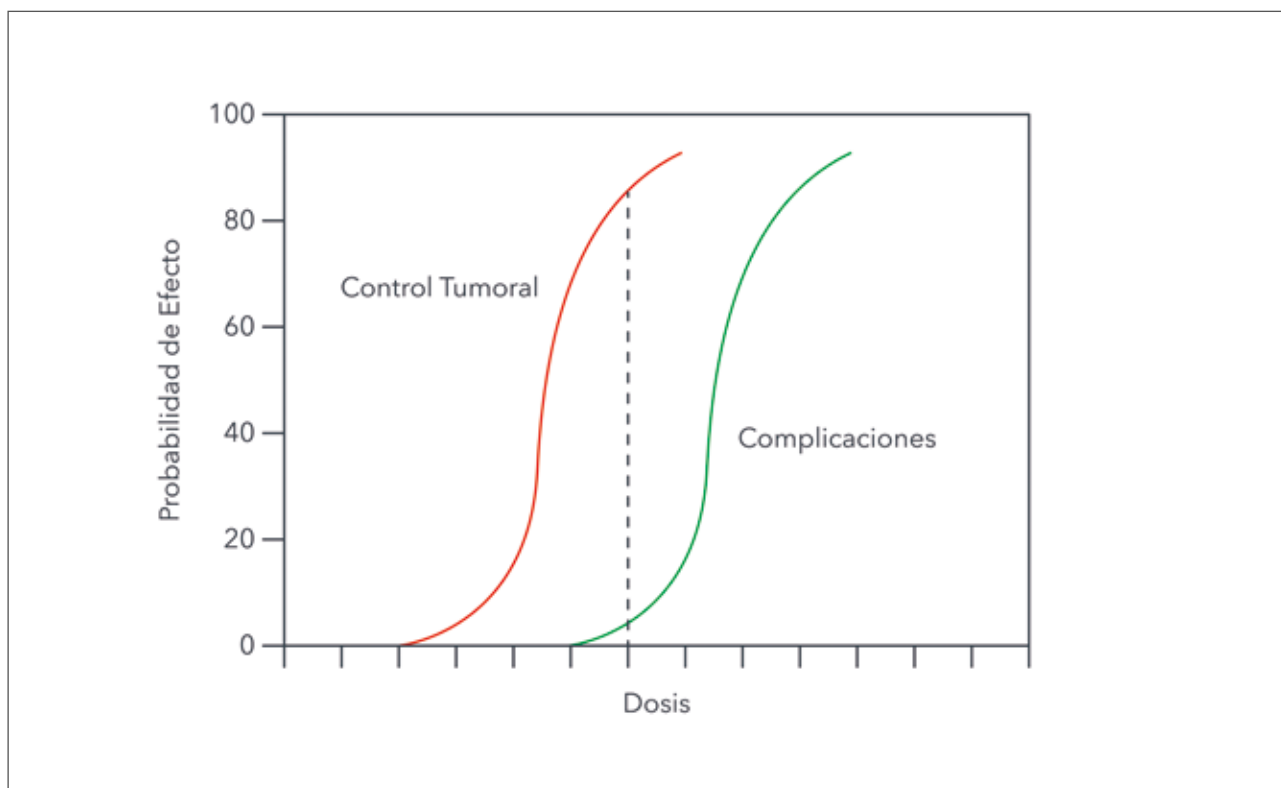


Figura 5. Gráfico efectos radiación.



que puede incluir la combinación de radioterapia, quimioterapia y /o cirugía. Aproximadamente dos tercios de los pacientes se benefician

de radioterapia en algún momento de su curso de tratamiento y la mayoría con intención curativa. (Figura 6).

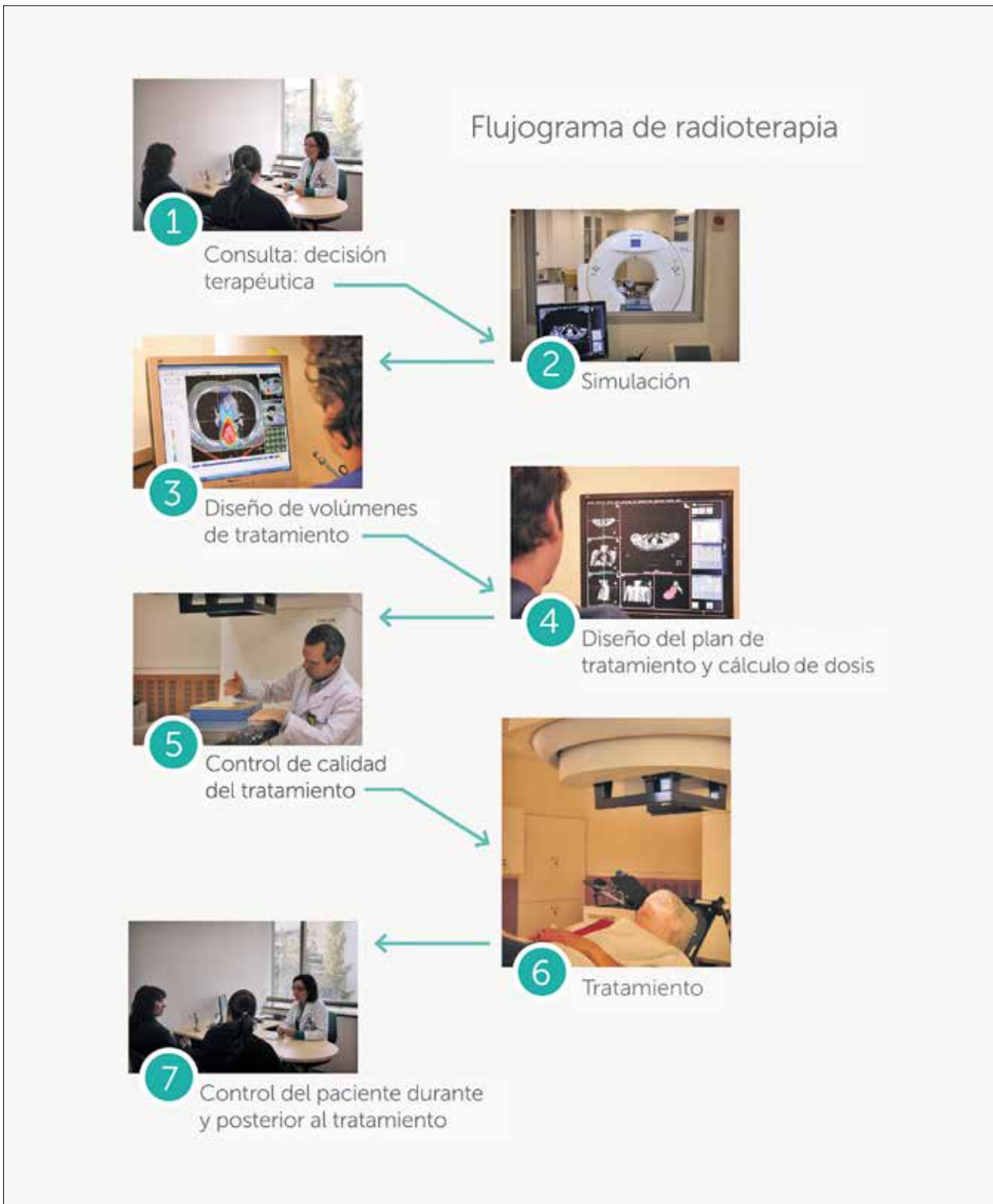


Figura 6. Flujograma de Radioterapia.

Si se decide que el paciente requiere radioterapia es citado para su simulación.

## 2. Simulación:

El desafío para lograr un tratamiento efectivo comienza con la obtención de imágenes que permitan definir espacialmente la localización y extensión del tumor, la que se suma el examen físico que es especialmente útil para definir la extensión en áreas imagenológicamente no visibles, como la extensión tumoral en la mucosa.

La primera acción de la simulación es inmovilizar al paciente en una posición que permita su reproducción a lo largo de todo el tratamiento y además permita optimizar el acceso de los haces de radiación para una localización anatómica determinada. Esto se logra utilizando un TAC-simulador, que es un tomógrafo con una gran apertura para el paso del paciente, *open board*, lo que permite el posicionamiento óptimo. Para el posicionamiento e inmovilización se emplean elementos de fijación estándar o personalizados como las máscaras de plástico termolábil o los colchones de vacío, dependiendo del caso en particular (Figura 7). Para la optimización anatómica, por ejemplo en el caso de irradiación



Figura 7. Inmovilización con máscara de plástico termolábil.



Figura 8. TAC simulador.

a pelvis, se posiciona el paciente en posición prona, boca abajo, en una colchoneta especial, *bellyboard*, que permite que el abdomen cuelgue desplazando el intestino por gravedad fuera de la pelvis.

Una vez posicionado el paciente, se toman las imágenes de TAC y se marca el paciente para poder alinearlos en la máquina de tratamiento. Dependiendo de la localización puede adquirirse diferentes series: sin contraste, con contraste endovenoso, con otros contrastes, en inspiración y espiración, con vejiga llena o vacía, etc. (Figura 8).

## 3. Planificación:

### a. Definición de volúmenes de tratamiento:

Para la planificación deben usarse todas las formas de imágenes, TAC, RNM, PET-CT, que permiten mejorar la visualización del tejido tumoral y su relación con el tejido normal. Las diferentes formas de imagen son fusionadas a la imagen del TAC-simulador para permitir una correlación espacial óptima.

Las imágenes en conjunto con el examen físico son utilizadas por el radio-oncólogo para definir el tumor, volumen blanco llamado GTV (*gross tumor volumen*) y los órganos a riesgo que son los órganos sanos que están próximos al tumor. El radio-oncólogo debe definir además la extensión subclínica del tumor, no visible en las imágenes, llamada CTV (*clinical target volumen*) lo que requiere de criterio clínico del médico que debe tomar en consideración la correlación anátomo-patológica, las vías de diseminación basadas en la localización y tipo histológico, el drenaje linfático y los patrones de recidiva. Al CTV se le agrega un margen que toma en consideración los movimientos internos del cuerpo y las incertezas del posicionamiento diario, llamado PTV (*planning target volumen*) (10) (Figura 9).

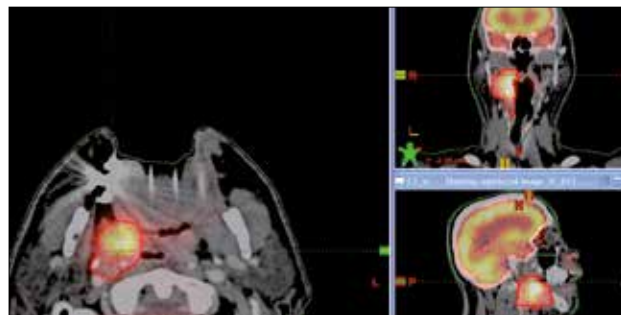


Figura 9. Volumen blanco, cáncer de base de la lengua definido por PET/CT.

Las imágenes de RNM son especialmente útiles en la definición anatómica de los tumores del sistema nervioso central, cabeza y cuello, próstata y partes blandas (11). El PET-CT aporta información funcional, lo que permite definir áreas que requieren mayor dosis y áreas que se deben proteger. El PET-CT es especialmente útil en el cáncer pulmonar donde el TAC no puede diferenciar el tumor de la atelectasia permitiendo proteger el pulmón sano y además localizar el compromiso ganglionar del mediastino y definir las zonas que requieren radiación (12).

Las imágenes del TAC-simulador sin contraste son utilizadas para el cálculo de la distribución de dosis ya que generan un mapa de densidad electrónica que permite cuantificar la absorción de radiación para cada tejido. Esto es especialmente crítico en zonas de gran heterogeneidad como por ejemplo los pulmones.

#### b. Diseño y cálculo del tratamiento:

Para diseñar el plan de radioterapia se utiliza un sistema computarizado de planificación. Inicialmente el radio-oncólogo define el volumen de tratamiento y los órganos a riesgo que debe proteger, la dosis total y el fraccionamiento y los límites de dosis a los órganos a riesgo. Esta información se le entrega al equipo de dosimetría y física para que desarrolle el plan. Al hacer el plan se optimiza la posición, el número, la dirección, la forma, la energía y la proporción de dosis para los haces o campos de radiación. El planificador calcula la distribución de dosis y presenta el resultado en forma gráfica sobre los volúmenes dibujados o en forma matemática mediante un histograma dosis volumen. La optimización del plan es un proceso iterativo entre el radio-oncólogo y el equipo de dosimetría hasta alcanzar el plan adecuado para el tratamiento (Figura 10).



Figura 10. Distribución de dosis mama. Área coloreada roja corresponde a la distribución de la dosis de radiación.

La radioterapia 2D utiliza campos simples, tradicionalmente paralelos opuestos que son conformados al volumen de tratamiento mediante el colimador multilaminar o mediante la fabricación de bloques. La radioterapia 2D permite solamente tratamientos sencillos y se utiliza para tratamientos paliativos.

La radioterapia 3D-CRT (3D *conformal radiotherapy*) emplea múltiples campos con la forma del blanco dibujada en el colimador multilaminar, en general son cuatro a siete haces, con el fin de lograr que la distribución de la dosis envuelva el volumen blanco.

La radioterapia por modulación de intensidad, IMRT, utiliza múltiples incidencias de haces de radiación, cada incidencia dividida mediante el colimador multilaminar en varios segmentos, que tienen diferentes intensidades de dosis lo que produce una haz con intensidades variables llamado fluencia. Un sistema computarizado que

utiliza algoritmos de cálculo inverso genera la configuración de cada segmento para que al ser sumados produzcan una distribución de dosis muy precisa. La mayor precisión en la distribución de la irradiación con IMRT permite aumentar la dosis en los tejidos blancos y dar mayor protección a los órganos a riesgo. Además IMRT permite depositar diferentes dosis en distintas partes del volumen de tratamiento (13) (Figura 9).

#### c. Sistemas de Registro y verificación

La alta complejidad de los tratamientos de radioterapia hace indispensable el uso de sistemas computarizados que registren la información generada en el planificador, la lleven a la máquina de tratamiento y verifiquen que cada uno de los parámetros planificados sea reproducido. Para una máxima precisión cada variable es indexada y el sistema de verificación no permite el tratamiento si está fuera de rango. Por último el sistema de registro permite revisar los parámetros con que se hizo cada aplicación de radiación.

#### 4. Tratamiento

El paciente es posicionado en la mesa de tratamiento en la misma posición en que fue simulado. Se toman radiografías de verificación digitales con el acelerador lineal y se corrige la posición si es necesario. Para la verificación del posicionamiento se comparan radiografías generadas por el TAC de simulación con las tomadas en el acelerador y mediante un sistema computarizado se alinean indicando cuál es la corrección en la posición de la mesa. Este procedimiento se conoce como radioterapia guiada por imágenes (IGRT) (14).

La aplicación de la radiación se reproduce diariamente a lo largo del tratamiento.

#### 5. Control durante y después de la radioterapia

A lo largo del tratamiento los pacientes son evaluados periódicamente por el radio-oncólogo. Los controles permiten verificar que el tratamiento se esté llevando a cabo de acuerdo al plan además de diagnosticar y tratar efectos adversos si estos ocurren. Los controles deben continuar después del término de la terapia para evaluar los resultados y tratar efectos adversos tardíos, que pueden aparecer años después de la radioterapia.

#### EFECTOS ADVERSOS DE LA RADIACIÓN

Los efectos adversos de la radiación pueden ocurrir durante el tratamiento o inmediatamente después, efectos agudos (Tabla 1), o pueden aparecer meses o años después, efectos tardíos (Tabla 2). Los efectos agudos en general desaparecen sin dejar secuelas en cambio los efectos adversos tardíos son permanentes.

Los efectos adversos en los órganos sanos dependen del órgano y la cantidad de volumen irradiado, de la dosis total, la dosis/fracción diaria y el tiempo transcurrido entre las fracciones. Los efectos adversos de la radioterapia ocurren solo en la zona del cuerpo que ha recibido irradiación.

**TABLA 1. TABLA DE EFECTOS AGUDOS, DURANTE LA RADIOTERAPIA E INMEDIATAMENTE DESPUÉS**

Región	Síntomas
<b>Generales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cansancio, poca energía.</li> <li>• Poco apetito.</li> </ul>
<b>Piel</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eritema.</li> <li>• Hiperpigmentación.</li> <li>• Ulceración.</li> </ul>
<b>Cerebro</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Caída del cabello.</li> <li>• Cefalea.</li> <li>• Náuseas – Vómitos.</li> <li>• Somnolencia</li> </ul>
<b>Cabeza y cuello</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mucositis, Ulceración de mucosa, dolor para comer.</li> <li>• Sequedad bucal.</li> <li>• Alteración del sabor.</li> <li>• Disfonía.</li> </ul>
<b>Tórax</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neumonitis – tos seca, fiebre, disnea.</li> <li>• Esofagitis.</li> <li>• Disfagia.</li> </ul>
<b>Abdomen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Náuseas, vómitos</li> <li>• Distensión abdominal.</li> <li>• Diarrea.</li> </ul>
<b>Pelvis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrea.</li> <li>• Cistitis, dolor al orinar.</li> <li>• Aumento de frecuencia de orina.</li> </ul>

**TABLA 2. EFECTOS TARDÍOS**

Región	Síntomas
<b>Cerebro</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alteración memoria tempranas.</li> <li>• Disminución capacidad intelectual.</li> <li>• Edema cerebral.</li> </ul>
<b>Cabeza y cuello</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Daño a dentadura secundario a sequedad y falta de higiene.</li> <li>• Disfagia.</li> <li>• Rigidez cuello.</li> <li>• Linfedema submentoniano: papada.</li> </ul>
<b>Tórax</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibrosis pulmonar.</li> <li>• Disminución de capacidad pulmonar.</li> <li>• Estenosis esofágica.</li> </ul>
<b>Abdomen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Distensión abdominal.</li> <li>• Intolerancia a alimentos.</li> <li>• Diarrea frecuente.</li> <li>• Ulceración gástrica.</li> <li>• Insuficiencia renal.</li> <li>• Insuficiencia hepática.</li> <li>• Obstrucción intestinal.</li> </ul>
<b>Pelvis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Distensión abdominal.</li> <li>• Intolerancia a alimentos.</li> <li>• Diarrea frecuente.</li> <li>• Cistitis, hemorrágica.</li> <li>• Rectitis hemorrágica.</li> <li>• Obstrucción intestinal.</li> </ul>

Para facilitar el análisis del daño producido por la radiación los órganos han sido agrupados en órganos con estructuras paralelas, órganos en línea y órganos mixtos. Los órganos en paralelo tienen múltiples unidades funcionales iguales y si una parte es dañada el resto, mediante la reserva funcional, es capaz de mantener la función del órgano. Los efectos tardíos de los órganos en paralelo son dependientes de la proporción del volumen del órgano irradiado y son ejemplo de éstos el hígado y el riñón. En cambio en los órganos en serie cada unidad funcional es crítica para su función. Los efectos tardíos son dependientes de la dosis máxima en cada segmento, la

que si es sobrepasada puede interrumpir su función, son ejemplo de éstos la médula espinal y el intestino. Los órganos mixtos tienen ambos componentes y ejemplo de éstos es el cerebro.

La tolerancia a la radiación es propia para cada persona dependiente de los mecanismos de reparación del daño. Los radioterapeutas han estudiado y diseñado tablas que permiten estimar los riesgos de daño por radiación para los diferentes órganos para una población promedio (15,16). El tratamiento con radiación debe balancear el control del cáncer con el daño a los tejidos sanos.

**Efectos adversos más comunes:**Piel:

El uso de aceleradores lineales de alta energía ha disminuido la irradiación de la piel, evitando los efectos adversos. En los casos en que la irradiación debe ser superficial, los efectos agudos más frecuentes son el eritema, que evoluciona a hiperpigmentación, y en los casos que la dosis recibida es más alta se puede producir descamación seca y luego ulceración. La piel se regenera entre una a cuatro semanas con curaciones con suero fisiológico y cubriéndolas con crema humectante. Los efectos adversos tardíos en la piel son la fibrosis, acartonamiento de la piel y celular subcutáneo, sequedad, hiperpigmentación y telangectasias.

Sistema nervioso:

La irradiación del cerebro puede generar aumento de la presión intracraneana por edema cerebral, el que habitualmente ya está presente causado por la lesión tumoral. El edema cerebral produce cefalea y si es profuso náuseas, vómitos y se pueden acompañar de somnolencia, déficits neurocognitivos, motores y sensoriales. Se trata con corticosteroides que se dosifican de acuerdo a la intensidad de los síntomas. Los efectos adversos tardíos de la irradiación a todo el cerebro son las alteraciones neurocognitivas, que son más intensas en los niños, produciendo retardo mental. La irradiación focal a dosis altas puede producir necrosis con proliferación vascular anormal que se manifiesta por edema cerebral intenso y se trata con corticosteroides, antianagiógenos y eventualmente cirugía que remueve el foco de necrosis.

Los efectos adversos tardíos de la irradiación de la médula espinal pueden ser transitorios o irreversibles y dependen de la dosis total, tamaño de dosis/fracción y largo de la médula irradiada. La alteración más frecuente es la mielopatía transitoria, signo de Lhermitte, que ocurre 2 a 4 meses después del tratamiento, que consiste en la sensación de un shock eléctrico a lo largo de la columna irradiada a las piernas y que puede ser desencadenado por la flexión de la cabeza. Las molestias pasan espontáneamente y se piensa se deben a un proceso de desmilitinización. La lesión permanente de la médula es muy rara y las molestias se inician 9 a 15 meses después del tratamiento con aparición de parestesias y alteraciones sensoriales que progresan hasta producir parálisis distal al sitio de la lesión.

Cabeza y cuello:

En el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello se irradia diferentes órganos sanos adyacentes al tumor y su drenaje linfático, los que tienen diferentes sensibilidades a la radiación. Los efectos adversos agudos más frecuentes son la mucositis, inflamación y ulceración de la mucosa con posible sobreinfección, que genera dolor que dificulta la alimentación con baja de peso. Al mismo tiempo ocurre pérdida del sabor de los alimentos, disminución de la saliva, primero el componente acuoso quedando una secreción ligosa, adherente, difícil de eliminar que causa náuseas. Además se puede agregar dificultad para tragar por inflamación del músculo constrictor de la faringe, disfonía por irradiación de la laringe y cambios en la piel

por ser el drenaje linfático superficial. Estos síntomas aumentan en forma importante si se trata con radio-quimioterapia concomitante. El uso de radioterapia por modulación de intensidad, IMRT, permite una mejor protección de los órganos a riesgo disminuyendo los efectos de la radiación especialmente los tardíos. Los efectos adversos tardíos son la sequedad bucal que condiciona una pérdida de la protección dental por la saliva y daño severo a la dentadura, si no es cuidada y fluorada regularmente (17). La sensibilidad de la mucosa y el sabor pueden mantenerse alterados, la fibrosis del músculo constrictor de la faringe puede alterar la deglución, en el cuello se produce fibrosis y linfedema que puede requerir drenaje linfático.

Tórax:

La irradiación pulmonar -dependiendo de la dosis y volumen- puede producir una neumonitis como efecto adverso agudo. Esta se manifiesta por tos seca, fiebre, dolor torácico y dificultad respiratoria, y una radiografía de tórax que muestra una neumonitis en la zona irradiada, sin que exista otra causa que la explique. El tratamiento es con corticoides en dosis altas y que deben disminuirse muy gradualmente en meses. La fibrosis pulmonar es el efecto tardío de la irradiación y produce alteración en las pruebas funcionales del pulmón.

La irradiación del esófago produce en forma aguda disfagia y sensación de obstrucción al ingerir alimentos. Durante el tratamiento es necesario que la alimentación sea blanda, con trozos pequeños o papilla de forma de no traumatizar la mucosa ya inflamada por la radiación. Es necesario agregar analgésicos para permitir la deglución. Los efectos adversos tardíos del esófago son alteración de la motilidad y la disminución del calibre esofágico por fibrosis que en ocasiones puede llegar hasta la obstrucción del esófago. En estos casos el uso de dilataciones endoscópicas periódicas puede ser necesario para recuperar el lumen esofágico.

La irradiación del corazón se ha minimizado, utilizando técnicas avanzadas de radioterapia torácica con el fin de evitar los efectos tardíos como la pericarditis y especialmente la enfermedad coronaria que ocurre 10 a 15 años después del tratamiento y se suma a los factores de riesgo habituales de la enfermedad, tabaco, hipercolesterolemia, historia familiar, obesidad e hipertensión.

Abdomen y pelvis:

Los órganos más vulnerables a la radiación en la cavidad abdominal son el intestino y el colon. En la fase aguda la manifestación inicial es el aumento de la frecuencia y la disminución de la consistencia de las deposiciones, que progresa hasta un cuadro de diarrea. La irradiación del estómago produce náuseas que pueden acompañarse de vómitos. Los síntomas se inician una hora después de recibida la radiación por el estómago y debe prevenirse con profilaxis antiemética previa (18). Los efectos tardíos en el tubo digestivo pueden ser diarrea crónica, dolor abdominal, baja de peso, sangramiento y obstrucción intestinal. La introducción de mejores técnicas de radiación ha permitido que

las complicaciones tardías se presenten hoy con baja frecuencia (19).

La enfermedad hepática por radiación depende del volumen de hígado irradiado por sobre el umbral de daño. Se manifiesta por dolor en hipocondrio derecho, hepatomegalia y ascitis. La anatomía patológica muestra característicamente enfermedad veno-oclusiva de la vena central. La enfermedad hepática por radiación es hoy extremadamente rara (20).

La nefropatía por radiaciones también es muy poco frecuente por la preocupación del radio-oncólogo de proteger los riñones. En el caso de ser necesaria la irradiación parcial de los riñones es necesario evaluar que la función renal de la parte que no se irradia sea normal. La manifestación del daño renal por radiación puede manifestarse muchos años después del tratamiento.

*Agradecimiento:*

*Francisco Besa Vial por el diseño gráfico.*

## CONCLUSIÓN

La radioterapia ha tenido avances trascendentales que han permitido aumentar el número de pacientes tratados exitosamente y disminuir al mismo tiempo las complicaciones.

El equipo de radioterapia formado por radio-oncólogos, físicos médicos, tecnólogos médicos, auxiliares de radioterapia y enfermeras trabaja empleando todos los avances tecnológicos para crear el mejor plan de tratamiento para cada paciente. Los equipos y los planes de tratamiento son sometidos a estrictos controles de calidad. La terapia se reproduce diariamente vigilada por el sistema de registro y verificación con los más altos estándares de calidad. La estricta adherencia a estos procesos permite conseguir el mejor resultado para cada paciente. (21).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hall E, Giaccia A. Radiobiology for the radiologist. Philadelphia: Lippincott Williams & Williams; 2006.
- Fertil B, Malaise EP. Inherent cellular radiosensitivity as a basic concept for human tumor radiotherapy. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1981 May;7(5):621-629.
- Moran JM. Radiotherapy: what can be achieved by technical improvements in dose delivery? *Lancet oncology* 2005;6(1):51-58.
- Delaney G. The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. *Cancer* 2005;104(6):1129-1137.
- Lutz S, Berk L, Chang E, Chow E, Hahn C, Hoskin P, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2011 Mar 15;79(4):965-976
- Micke O, Seegenschmiedt MH, German Working Group on Radiotherapy in Germany. Consensus guidelines for radiation therapy of benign diseases: a multicenter approach in Germany. *Int.J.Radiat.Oncol. Biol.Phys.* 2002 Feb 1;52(2):496-513
- Pouget JP. Clinical radioimmunotherapy--the role of radiobiology. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2011;8(12):720-734.
- Powlis WD. Initiation of multi-leaf collimator conformal radiation therapy. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1993;25(2):171-179.
- Khan F. The physics of radiation therapy. 4 th ed. ed.: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
- International Commission on Radiation Units and Measurements Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. International Commission on Radiation Units and Measurements report 62, (supplement to International Commission on Radiation Units and Measurements report 50). Bethesda Md: International Commission on Radiation Units and Measurements 1999.
- Aoyama H. Magnetic resonance imaging system for three-dimensional conformal radiotherapy and its impact on gross tumor volume delineation of central nervous system tumors. *Int.J.Radiat.Oncol. Biol.Phys.* 2001;50(3):821-827.
- Ashamalla H. The contribution of integrated PET/CT to the evolving definition of treatment volumes in radiation treatment planning in lung cancer. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2005;63(4):1016-1023.
- Ng M, Leong T, Chander S, Chu J, Kneebone A, Carroll S, et al. Australasian Gastrointestinal Trials Group (AGITG) contouring atlas and planning guidelines for intensity-modulated radiotherapy in anal cancer. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2012 Aug 1;83(5):1455-1462

14. Potters L, Gaspar LE, Kavanagh B, Galvin JM, Hartford AC, Hevezi JM, et al. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) practice guidelines for image-guided radiation therapy (IGRT). *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2010 Feb 1;76(2):319-325.
15. Ng A, Brock KK, Sharpe MB, Moseley JL, Craig T, Hodgson DC. Individualized 3D reconstruction of normal tissue dose for patients with long-term follow-up: a step toward understanding dose risk for late toxicity. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2012 Nov 15;84(4):e557-63
16. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constine LS, Eisbruch A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2010 Mar 1;76(3 Suppl):S10-9
17. Moiseenko V, Wu J, Hovan A, Saleh Z, Apte A, Deasy JO, et al. Treatment planning constraints to avoid xerostomia in head-and-neck radiotherapy: an independent test of QUANTEC criteria using a prospectively collected dataset. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2012 Mar 1;82(3):1108-1114
18. Dennis K, Zhang L, Lutz S, van Baardwijk A, van der Linden Y, Holt T, et al. International patterns of practice in the management of radiation therapy-induced nausea and vomiting. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2012 Sep 1;84(1):e49-60
19. Kavanagh BD, Pan CC, Dawson LA, Das SK, Li XA, Ten Haken RK, et al. Radiation dose-volume effects in the stomach and small bowel. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2010 Mar 1;76(3 Suppl):S101-7
20. Lee IJ, Seong J, Shim SJ, Han KH. Radiotherapeutic parameters predictive of liver complications induced by liver tumor radiotherapy. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2009 Jan 1;73(1):154-158
21. Kavanagh BD, Pan CC, Dawson LA, Das SK, Li XA, Ten Haken RK, et al. Radiation dose-volume effects in the stomach and small bowel. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2010 Mar 1;76(3 Suppl):S101-7

El autor declara no tener conflictos de interés, con relación a este artículo.

# CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON CÁNCER DE RECTO

## QUALITY OF LIFE IN RECTAL CANCER PATIENTS

PS. MARÍA FERNANDA VALDIVIESO B. (1), DR. ALEJANDRO J. ZÁRATE C. (2) (3)

1. Unidad de Psico-oncología. Clínica Las Condes.
2. Servicio de Urgencia y Unidad de Coloproctología. Clínica Las Condes.
3. Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina. Universidad Finis Terrae.

Email: fernandavaldivieso@gmail.com

### RESUMEN

La calidad de vida (QOL) es un concepto que ha cobrado cada vez mayor importancia. Cuando hablamos de salud, resulta necesario incluir este tema, debido a que los avances en medicina han permitido alargar la vida considerablemente, lo cual ha repercutido en las expectativas de los pacientes en cuanto a su nivel de actividad, autonomía y estado de salud en general. Más aún, toma especial relevancia el hablar de QOL cuando nos referimos a cáncer de recto, donde los pacientes pueden ser sometidos a terapias altamente invasivas, con cirugías mayores, además de terapias adyuvantes como la quimio y la radioterapia. Posterior a la resección quirúrgica del tumor es frecuente que se requiera confeccionar una ostomía, la cual puede ser permanente o transitoria. Independiente de la temporalidad, podemos distinguir un cambio en la QOL de los pacientes como consecuencia de este tipo de intervención, el cual será revisado en este artículo.

*Palabras clave:* Cáncer de recto, calidad de vida, ostomía.

### SUMMARY

Quality of life (QOL) is a concept that has increased importance in the last years. When we analyzed the concept of health, it is necessary to cover this topic because there are multiples

advances in medicine that allowed a longer life expectancy. This has impacted on patient's expectations regarding the activity level, independence and overall health status. Moreover, it is especially relevant to analyze QOL when the patients have a rectal cancer. In that case, the patients could be subjected to highly invasive therapies, with major surgery and other adjuvant therapies like chemo or radiotherapy. To treat this type of cancer is common to require an ostomy, which may be permanent or temporary. Regardless of the timing, we can distinguish a change in patient's QOL as a consequence of this type of intervention, which will be reviewed in this article.

*Key words:* Rectal cancer, quality of life, ostomy.

### INTRODUCCIÓN

#### Calidad de Vida

La calidad de vida (QOL) en un principio se consideraba como una combinación entre los elementos objetivos y la evaluación individual de dichos elementos, llegando así a definir estilos de vida, los cuales eran compuestos por elementos físicos, materiales y sociales. A finales del siglo XX comienza a generarse mayor interés por los estudios en calidad de vida, y se logra hacer una diferencia respecto de lo llamado estilo de vida (1).



La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha definido el concepto de QOL como *“La percepción que un individuo tiene de su lugar en la existencia, en el contexto de la cultura y del sistema de valores en el que vive y en relación a sus objetivos, sus expectativas, sus normas, sus inquietudes. Se trata de un concepto muy amplio que está influido de modo completo por la salud física del sujeto, su estado psicológico, su nivel de independencia, sus relaciones sociales, así como su relación con los elementos esenciales de su entorno”*.

Una vez que se han logrado satisfacer las necesidades básicas de los individuos, comienza la búsqueda por la QOL. Y es frente a esto que surge la diferenciación y separación entre la salud percibida y la salud objetiva. A partir de esto algunos autores proponen una nueva definición integradora de lo que es el concepto de QOL, definiéndola como: *“Un estado de satisfacción general, derivado de la realización de las potencialidades de la persona. Posee aspectos subjetivos y objetivos. Es una sensación subjetiva de bienestar físico, psicológico y social. Incluye como aspectos subjetivos la intimidad, la expresión emocional, la seguridad percibida, la productividad personal y la salud percibida. Como aspectos objetivos el bienestar material, las relaciones armónicas con el ambiente (físico, social y comunidad) y la salud objetivamente considerada”* (1).

A lo anterior se agrega dentro de los aspectos subjetivos la imagen que percibe la persona respecto de sí mismo, donde estaría considerado por una parte el autoconcepto; definido como un *“sistema complejo y dinámico de creencias que un individuo considera verdaderas respecto a sí mismo, teniendo cada creencia un valor correspondiente”* y el autoestima como la valoración subjetiva que la persona hace sobre su autoconcepto. Hubner y Stanton en 1976 (2). complementan la definición de autoconcepto añadiendo que serían las percepciones que una persona tiene de sí misma formadas, a través, de la interpretación de la propia experiencia y del ambiente, siendo influenciadas por los *feedback* de los otros significativos, así como por las atribuciones de los propios mecanismos cognitivos.

### Calidad de Vida en la Salud

En los últimos años, los avances de la medicina y la tecnología, han posibilitado prolongar considerablemente la vida. Lo anterior ha generado la real necesidad de conocer la opinión del paciente y por lo tanto, de incorporar la percepción de éste. Así ha cobrado importancia el concepto de Calidad de Vida relacionada con la Salud (CVRS) (3).

Ya no se considera la salud como aislada de otros aspectos de la vida humana, sino por el contrario, está directamente relacionada con varios factores; entre ellos, la situación laboral y económica, relaciones interpersonales, estrategias de afrontamiento, entre otras. Así, el concepto de QOL, ya no es sólo la falta de enfermedad, sino es más complejo y multimodal, donde cobra importancia la percepción de las personas sobre su estado de bienestar físico, psicológico, social y es-

piritual, que a la vez va a depender de los propios valores, creencias, contexto cultural e historia personal (3).

Por lo anterior, podemos mencionar que la QOL en una persona enferma es la resultante de la interacción entre el tipo de enfermedad y su evolución, la personalidad del paciente, el grado de cambio que inevitablemente se produce en su vida, el soporte social recibido y percibido, y la etapa de la vida en que se produce la enfermedad. La QOL, por lo tanto, sería un proceso dinámico y cambiante que incluye interacciones continuas entre el paciente y su medio ambiente (3).

### Calidad de Vida en Oncología Clínica

En términos generales, el cáncer produce un efecto psicológico importante en los pacientes y en el entorno que los rodea. Como cultura, tenemos inserta la palabra cáncer asociada a muerte, y cada vez que se diagnostica esta enfermedad, surge un temor ya sea consciente o inconsciente que se propaga en todos los ámbitos de la vida y en general, para toda la vida. Produce una ruptura en la rutina, un quiebre a nivel de la identidad personal, familiar, social, laboral, etc. Exige un esfuerzo importante por lograr la adaptación a la nueva situación y condición.

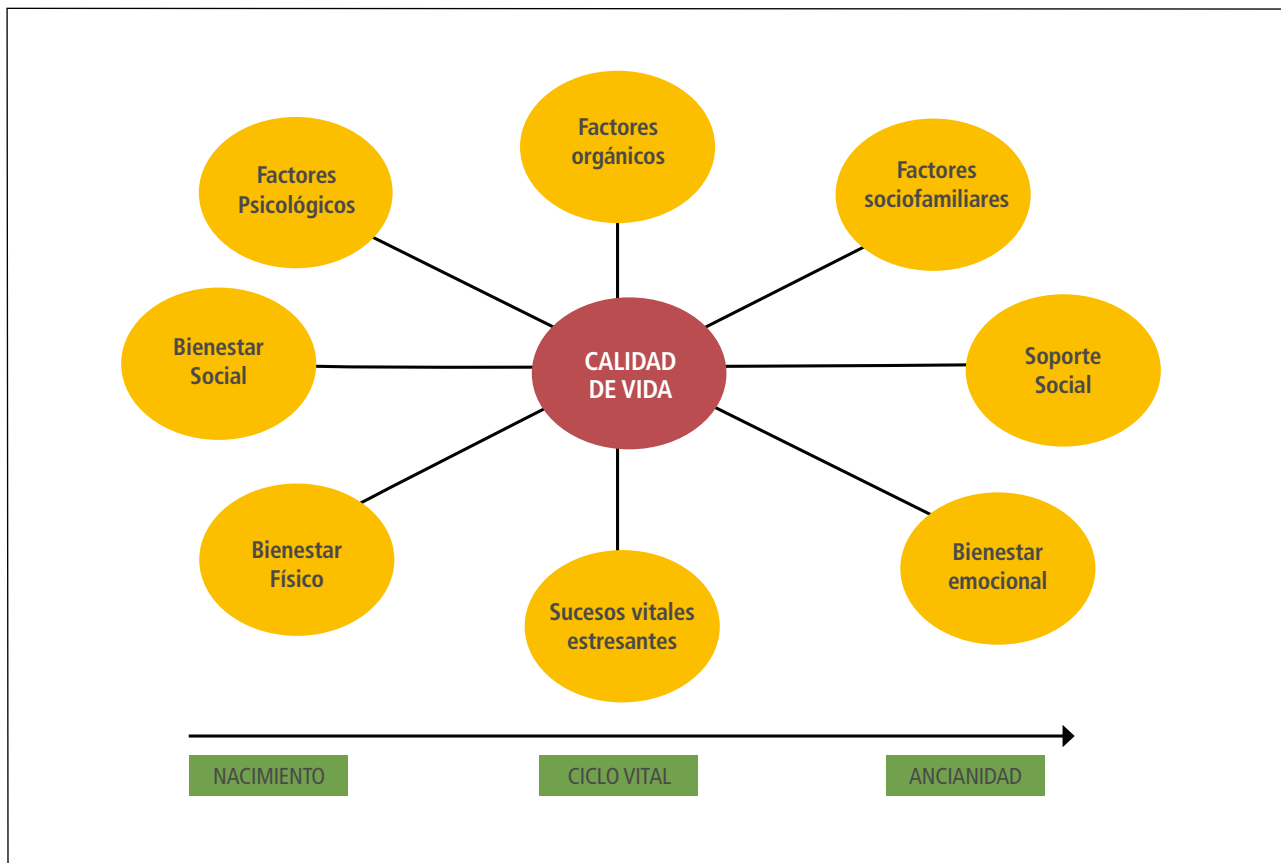
A nivel psicológico se produce un gran cuestionamiento, surgen temores y sobretodo ansiedad frente a la situación desconocida, frente al no saber que es lo que va a pasar, a no tener el control de la situación. Y al ser un cambio tan importante y disruptivo, puede producir alteraciones en la personalidad, crisis a nivel personal y familiar. Es por esto, que se torna relevante evaluar la reacción del paciente y su capacidad de adaptación a la situación de enfermedad, para poder otorgar el apoyo necesario, tanto de las personas significativas, como del equipo de salud (Figura 1).

El estudio de la QOL en el paciente oncológico, es importante, porque permite conocer el impacto de la enfermedad y de su tratamiento en la vivencia del paciente, es decir, entrega información de cómo él está viviendo el proceso en su subjetividad, permitiendo a la vez, la dedicación del equipo médico hacia el enfermo como un ser único y diferenciado. Esta evaluación posibilita el profundizar en el conocimiento del enfermo, e ir descubriendo cómo se va adaptando a la situación, permite facilitar la rehabilitación o mejorar las terapias paliativas (4).

Hay diversos factores que influyen en la QOL, cuando se trata de una enfermedad oncológica:

- Estado y funcionamiento a nivel físico: Estado funcional, morbilidad, actividad física, etc.
- Enfermedad y síntomas relacionados con el tratamiento: Enfermedad o efectos secundarios de la terapia. Especialmente la fatiga, que es considerada como factor principal en cuanto a que afecta la QOL, en este tipo de paciente. Alrededor el 80% de los pacientes oncológicos presentan fatiga en alguna de las etapas de la enfermedad y

FIGURA 1. ASPECTOS RELACIONADOS A LA CALIDAD DE VIDA



esta puede permanecer incluso hasta 9 años después de finalizado el tratamiento (4).

- Funcionamiento Social: Alteraciones en las actividades sociales normales (5).

- Funcionamiento Psicológico: Cualquier psicopatología producida por la enfermedad o el tratamiento, como por ejemplo síntomas ansiosos, depresivos, etc. Además, es importante tener en cuenta que existen muchas variables que van a influir en el psiquismo del paciente, como por ejemplo:

- Síntomas de la enfermedad relacionados con la localización del tumor (Ej. Rectorragia).
- Efectos secundarios y otros aspectos relacionados con el tratamiento (Ej. Cambios en la imagen corporal frente a una mastectomía por cáncer de mama).
- Otras dimensiones de calidad de vida (Ej: Sexualidad) (6).

#### Calidad de vida en pacientes con cáncer de recto

##### Generalidades del cáncer colorrectal

El cáncer de colon y recto (CCR) es el cáncer digestivo con mayor incidencia en países desarrollados. En Chile, la mortalidad CCR ha aumentado a más del doble en los últimos 20 años, de ellos, una cuarta parte

aproximadamente son pacientes con CR (7). Las cifras de supervivencia mostradas por la Asociación Española contra el Cáncer, muestran que la supervivencia a los 5 años en el estadio I de invasión para cáncer de recto es del 70 a 85%, y en el estadio II de invasión es superior al 60 - 75%. Estas cifras demuestran que la supervivencia es alta al tratar a pacientes en estados iniciales. No obstante al avanzar el estadio, la supervivencia cae pudiendo ser hasta menos del 15% a 5 años en pacientes estadio IV. Estos pacientes son sometidos a cirugías mayores y muchas veces con terapias adyuvantes como la quimioterapia y/o radioterapia. Por lo anterior, resulta fundamental preocuparse por la QOL de estos pacientes, tanto durante, como post tratamiento. En este punto es importante evaluar la QOL en los diversos contextos en que se presenta el cáncer de recto, es decir, si hay intención curativa o paliativa, si va a realizarse una ostomía permanente o transitoria, entre otros factores.

##### Ostomía

Una ostomía es la exteriorización quirúrgica de un segmento de tracto de algún sistema, es decir, en el caso del tracto gastrointestinal, es la exteriorización de algún segmento que puede ser por ejemplo el estómago (gastrostomía), ileon (Ileostomía) o colon (colostomía). En pacientes con CR las ostomías más frecuentes son la colostomía y la ileostomía.

Si bien la realización de una colostomía o ileostomía puede realizarse en pacientes con cáncer de recto, también puede realizarse en pacientes con patologías no neoplásicas. En ambos casos existe por lo general una alteración en la QOL (8).

### Calidad de vida en pacientes operados por resección curativa de cáncer de recto

Las mejoras quirúrgicas, asociadas a mejores métodos de estadificación tumoral y mejores tratamiento complementarios, han promovido que los pacientes operados por CR tengan un mayor porcentaje de sobrevida libre de enfermedad y de sobrevida global. Por lo tanto, además de la preocupación lógica de evitar una recurrencia, ahora se está focalizando la atención en lograr que la sobrevida de estos pacientes sea con una QOL satisfactoria.

Al analizar las cirugías por CR, se evidencia que uno de los principales factores para la conservación del aparato esfinteriano (lo cual permitirá el tránsito intestinal por vía anal), es la distancia entre el margen anal y el borde distal del tumor, además de la profundidad del tumor en la pared rectal. Estos factores influirán directamente en la realización de quimioterapia, radioterapia y la resección del esfínter anal. Este último evento es clave en la realización de una ostomía, sea de forma temporal o permanente. De esta forma, si el tumor se ubica

en el recto inferior, en la mayoría de los casos se requerirá una ostomía temporal, sin embargo, al involucrar directamente los esfínteres la ostomía será permanente (9).

En pacientes con una sobrevida libre de enfermedad existirán múltiples factores que pueden alterar la QOL (10). Uno de estos factores es la presencia temporal o permanente de una ostomía.

El poseer una ostomía se ha mencionado como un factor de peor calidad de vida en múltiples estudios (11-13). Sin embargo, otros estudios presentan evidencias de que en pacientes operados por cáncer de recto, la QOL es similar o incluso mejor en pacientes con ostomía (14-16). (Tabla 1).

### Calidad de vida en pacientes sin ostomía

Cuando se reseca el recto se pierden las principales funciones de éste, tales como: la distensibilidad y la capacidad de reservorio, perjudicando así la QOL. Es así que al comparar pacientes con resección alta versus baja del recto, en estos últimos se observa mayor sintomatología gastrointestinal, comprendiendo tanto síntomas abdominales como otros relacionados a la continencia fecal. En relación a esto, los estudios sugieren que la disfunción anorectal posterior a la resección anterior del recto, se explica por una reducción de la distensibilidad y de la

**TABLA 1. CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON RESECCIÓN DE RECTO, CON Y SIN OSTOMÍA**

Autor y año	Ostomía	Tipo de Anastomosis	Calidad de Vida
Grumann 2011	No	Anastomosis sobre 5 cm. de margen anal	Mejor Calidad de Vida
	No	Anastomosis bajo 5 cm. del margen anal	Peor Calidad de Vida: - Sintomatología gastrointestinal - Problemas defecación - Problemas función general de la vida cotidiana y social
Matzel 2003	No	Anastomosis entre 2 a 5 cm del margen anal	Peor Calidad de Vida: - Falla en la Distensibilidad - Falla en el complejo esfinteriano
Barisic 2011	No	Mayor resección esfínter anal interno	Peor Calidad de Vida - Alteración en la continencia anal
Krouse 2009	Sí	Ostomía general	Alteración de la Calidad de Vida: - Problemas en las relaciones sociales y sexuales
Karadağ 2003	Sí	Estomatoterapia	Mejora en la Calidad de Vida

capacidad de reservorio, más que por una incapacidad de la función del complejo esfintereano (17).

Un caso especial, es el de los pacientes sometidos a una resección anterior ultrabaja interesfintérica, en estos pacientes se reseca el recto y parte del complejo esfintereano. Lo anterior se realiza en pacientes con CR entre 2 a 5 cm desde el margen anal. Al realizar este tipo de cirugía se puede desarrollar en el paciente una falla en la distensibilidad, dado que el colon pasa a reemplazar al recto y no se encuentra preparado para llevar a cabo esa función. A esto se adiciona la disminución de la función del complejo esfintereano (17). En el estudio de Barisic et al se evidencia que a mayor resección de esfínter anal interno, existe una mayor alteración de la continencia anal, y una mayor alteración de la QOL (18).

### Calidad de vida en pacientes con ostomía

La ostomía propiamente tal, lleva implícita una agresión tanto física como psicológica, que va a afectar la integridad corporal del paciente, la autoimagen, la capacidad funcional y relacional y, por tanto, la vida diaria; suponiendo así un impacto en la identidad de la persona y a la vez en la QOL global.

En los pacientes operados por CR se ha descrito en forma sistemática que poseen una alteración de la QOL respecto de su basal previo a la confección de la ostomía. Esta alteración es más evidente en algunos aspectos, como en la satisfacción con la apariencia personal, problemas sexuales, interferencia con el desarrollo del trabajo diario, actividades recreativas y viajes (8, 19, 20).

Un estudio caso control de pacientes que sobrevivían más de 5 años desde el diagnóstico de CR, evidenció que tanto hombres como mujeres con ostomía, poseían alteraciones importantes en el ámbito psicológico, notando un pequeño porcentaje de pacientes con ideación suicida. En este mismo estudio, se remarca que uno de los factores que se ve más afectado, es el tema de las relaciones sociales, siendo la intimidad lo más nombrado tanto en hombres como en las mujeres (21).

En pacientes con ostomía de diversas etiologías la introducción de una estomatoterapia; que es el estudio y manejo de las ostomías, mejoró significativamente la QOL. En tal estudio se analizaron 43 pacientes, con una apropiada construcción de una ostomía y que se encontraba funcionando. En los pacientes se usaron 2 escalas para medir la QOL (la escala DDQ-15 y otro cuestionario de 11 preguntas para consultar acerca de aspectos específicos de la vida diaria), las evaluaciones se realizaron antes y posterior a los 3 meses de instaurada la estomatoterapia. Esta modalidad incluye el apoyo por parte del equipo de enfermería especializado, además de terapias de apoyo por parte de equipos multidisciplinarios como psicólogos y nutricionistas. En términos generales la QOL fue mejor luego de la introducción de la estomatoterapia. Las principales actividades de la vida diaria que mejoran son vestirse, bañarse y la participación en actividades físicas deportivas (22).

Los resultados de este estudio nos muestran que el apoyo multidisciplinario en estos pacientes fue fundamental, no sólo en enseñar cómo manejar correctamente el uso y limpieza de la ostomía, sino que también sirve de apoyo en diversas actividades simples y más complejas de la vida cotidiana.

Otro de los factores descritos para la variación de la QOL es la edad de la construcción de la ostomía, además de la temporalidad de la construcción (en forma programada o no programada). En este sentido un estudio de 49 pacientes evaluados con la escala SF 36 v2, antes de la cirugía, a los 6 y 12 meses, mostró que la funcionalidad mental, si bien al comienzo fue menor en personas más jóvenes, tuvo una mejoría continua hasta los 12 meses, lo cual no fue similar en personas mayores. La función física mejoró en ambos grupos (jóvenes y mayores), siendo variable la mejoría entre ambos grupos. Se observó en aquellos pacientes en que la construcción de la ostomía fue programada, tuvieron una mayor mejoría en las evaluaciones a los 6 y 12 meses respectivamente (23).

### SÍNTESIS

El pronóstico del cáncer colorrectal, hoy en día se proyecta con un porcentaje de sobrevida relevante para los pacientes en especial aquellos en estadios iniciales. La experiencia en la terapéutica del cáncer de recto supone la inclusión de tratamientos como la cirugía del tracto digestivo, la aplicación de quimioterapia, radioterapia y necesidad de una ostomía en forma selectiva. Convivir con estos tratamientos en un continuo vital prolongado, incide directamente en la Calidad de Vida (QOL) de los pacientes y su entorno, afectándolo en diversas dimensiones, como su autoconcepto, su funcionamiento social y vincular y sus capacidades físicas, entre otras.

Debido a lo anterior, resulta relevante incorporar la evaluación de la QOL del paciente con cáncer colorrectal, comprender y conocer el impacto de la terapia en la vivencia personal del paciente, en forma objetiva. Para lograr una visión integral del paciente con cáncer colorrectal, se propone dirigir la atención hacia las necesidades psicosociales del paciente que experimenta el impacto de los métodos y tratamientos a veces invasivos sobre su corporalidad y estética.

Respecto de las perspectivas futuras, uno de los puntos más importantes es el poder adelantarse a realización de la construcción de una ostomía sea de tipo temporal o permanente. Mediante lo anterior, la acción de un equipo multidisciplinario, (médico, enfermera estomatoterapeuta, psicóloga y nutricionista) pueden influir positivamente en la aceptación y manejo de la futura ostomía.

Por último y no menos importante, debiera incorporarse en el manejo protocolizado de estos pacientes, la evaluación QOL y posteriormente realizar investigaciones dirigidas a estudiar los factores de riesgo modificables que se asocian y afectan negativamente en la calidad de vida, así como también los factores protectores de ésta.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ardila R. Calidad de Vida: Una definición integradora. *Revista Latinoamericana de psicología* 2003; 35: 161-164.
2. Gonzalez-Pianda J, Nuñez J, Glez-Pumariega S, García M. Autoconcepto, autoestima y aprendizaje escolar. *Psicothema*, 1997; 9: 271-289.
3. Schwartzmann L. Calidad de Vida Relacionada con la Salud: Aspectos Conceptuales. *Ciencia y enfermedad IX* 2003; 2: 9-21.
4. Font A. Cáncer y calidad de vida. *Anuario de Psicología* 1994; 61: 41-50.
5. Lisart FR, Lisart FF, Gill M, Almilaña J. Calidad de vida en oncología clínica. *Farm Hosp* 1995; 19: 315-322.
6. Arraras J, Martínez M, Manterola A, Laínez N. La evaluación de la calidad de vida del paciente oncológico. *Psicooncología* 2004; 1: 87-98.
7. Zarate AJ, Alonso FT, Garmendia ML, López-Köstner F. Increasing crude and adjusted mortality rates of colorectal cancer in a developing South American country. *Colorectal Dis* 2013; 15: 47-51.
8. Krouse RS, Grant M, Wendel CS, et al: A mixed-methods evaluation of health-related quality of life for male veterans with and without intestinal ostomy. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 2054- 2066.
9. Chamlou R, Parc Y, Simon T, et al. Long-term results of intersphincteric resection for low rectal cancer. *Ann Surg* 2007; 246: 916-921.
10. Schmidt CE, Bestmann B, Kuchler T, et al: Ten-year historic cohort of quality of life and sexuality in patients with rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 483-492.
11. Engel J, Kerr J, Schlesinger-Raab A, et al: Quality of life in rectal cancer patients. *Ann Surg* 2003; 238: 203-213.
12. Gosselink MP, Busschback JJ, Dijkhuis CM, et al: Quality of life after total mesorectal excision for rectal cancer. *Colorectal Dis* 2006; 8: 15-22.
13. Fucini C, Gattai R, Urena C, et al: Quality of life among five-year survivors after treatment for very low rectal cancer with or without a permanent abdominal stoma. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 1099-1106.
14. Rauch P, Miny J, Conroy T, et al: Quality of life among disease-free survivors of rectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 354-360.
15. Hamashima C. Long-term quality of life of postoperative rectal cancer patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 571-576.
16. Guren MG, Eriksen MT, Wiig JN, et al: Quality of life and functional outcome following anterior or abdominoperineal resection for rectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31: 735-742.
17. Matzel KE, Bittorf B, Günther K, Stadelmaier U, Hohenberger W. Rectal resection with low anastomosis: functional outcome. *Colorectal Dis* 2003; 5: 458-464
18. Barisic G, Markovic V, Popovic M, Dimitrijevic I, Gavrilovic P, Krivokapic Z. Function after intersphincteric resection for low rectal cancer and its influence on quality of life. *Colorectal Dis* 2011; 13: 638-643.
19. Hojo K, Vernava AM 3rd, Sugihara K, et al: Preservation of urine voiding and sexual function after rectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 532-539.
20. Sprangers MA, Taal BG, Aaronson NK, et al. Quality of life in colorectal cancer: Stoma vs. nonstoma patients. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 361-369.
21. Krouse RS, Herrinton LJ, Grant M, Wendel CS, Green SB, Mohler MJ, et al. Health-related quality of life among long-term rectal cancer survivors with an ostomy: manifestations by sex. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4664-4670.
22. Karadağ A, Menteş BB, Uner A, Irkörüçü O, Ayaz S, Ozkan S. Impact of stomatherapy on quality of life in patients with permanent colostomies or ileostomies. *Int J Colorectal Dis* 2003; 18: 234-238.
23. Ma CC, Wu SW. Retrospective Analysis of Protective Stoma after Low Anterior Resection for Rectal Cancer with Total Mesorectal Excision: Three-Year Follow-Up Results. *Hepatogastroenterology ANZ J Surg*. 2007 Oct;77(10):883-5.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, con relación a este artículo.

LA BIBLIOTECA COCHRANE PLUS  
2011 NÚMERO 1 ISSN 1745-9990



# PROFILAXIS PRIMARIA PARA TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN PACIENTES AMBULATORIOS CON CÁNCER SOMETIDOS A QUIMIOTERAPIA



Cómo citar la revisión: Profilaxis primaria para tromboembolismo venoso en pacientes ambulatorios con cáncer sometidos a quimioterapia (Revisión Cochrane traducida). Cochrane Database of Systematic Reviews 2012 Issue 2. Art. No.: CD008500. DOI: 10.1002/14651858.CD008500

## RESUMEN

### Antecedentes

El tromboembolismo venoso (TEV) a menudo complica el curso clínico de la enfermedad del cáncer. El riesgo aumenta aún más a causa de la quimioterapia, sin embargo aún no se conoce la seguridad y la eficacia de la tromboprofilaxis primaria en los pacientes con cáncer tratados con quimioterapia.

### Objetivos

Evaluar la eficacia y la seguridad de la tromboprofilaxis primaria en pacientes ambulatorios con cáncer sometidos a quimioterapia.

### Métodos de búsqueda

El Grupo Cochrane de Enfermedades Vasculares Periféricas (Cochrane Peripheral Vascular Diseases Group, PVD) realizó búsquedas en su registro especializado (última búsqueda 3 mayo 2011) y en CENTRAL (2011, número 2). Los autores buscaron en registros de ensayos clínicos y en las listas de referencias de los estudios relevantes.

### Criterios de selección

Ensayos controlados aleatorios (ECA) que compararan heparina no fraccionada (HNF), heparina de bajo peso molecular (HBPM), antagonistas de la vitamina K (AVK), inhibidores de trombina directa, inhibidores del factor Xa directo o intervención mecánica versus ninguna intervención o placebo; o que compararan dos anticoagulantes diferentes.

### Obtención y análisis de los datos

Se extrajeron datos sobre la calidad metodológica, los pacientes, las intervenciones y los resultados, incluida el TEV sintomático y las hemorragias graves como resultados primarios de la efectividad y la seguridad, respectivamente.

### Resultados principales

Se consideraron nueve ECA con un total de 3538 pacientes. Ninguno de los ECA evaluó la HNF, el fondaparinux, los inhibidores del factor Xa directo o las intervenciones mecánicas. En general, el riesgo de sesgo fue bajo en la mayoría de los estudios. La HBPM, en comparación con el control inactivo, redujo significativamente la incidencia de TEV sintomático (cociente de riesgos (CR) 0,62; intervalo de confianza (IC) del 95%: 0,41 a 0,93) sin pruebas de heterogeneidad ( $I^2 = 0\%$ ). El número necesario a tratar para prevenir un TEV sintomático fue de 60. La HBPM se asoció con un aumento del 60% en las hemorragias graves comparada con el control inactivo, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (CR 1,57; IC del 95%: 0,69 a 3,60;  $I^2 = 10\%$ ). Hubo una reducción del 45% en el TEV global (CR 0,55; IC del 95%: 0,34 a 0,88;  $I^2 = 0\%$ ) mientras que para el embolismo pulmonar sintomático, el TEV asintomático, las hemorragias leves y la mortalidad al año, las diferencias entre la HBPM y los grupos de control no fueron estadísticamente significativas. El efecto del anta-

gonista de la vitamina K warfarina en cuanto a la prevención del TEV sintomático, medido sólo en un estudio, no fue estadísticamente significativo (CR 0,15; IC del 95%: 0,02 a 1,20). En un ECA de pacientes con mieloma, la HBPM se asoció con una reducción del 67% del TEV sintomático (CR 0,33; IC del 95%: 0,14 a 0,83) en comparación con warfarina, sin diferencias en las hemorragias graves. La antitrombina, evaluada en un estudio con pacientes pediátricos, no presentó ningún efecto significativo sobre el TEV ni las hemorragias graves comparada con el control inactivo.

### Conclusiones de los autores

La tromboprolifaxis primaria con HBPM redujo significativamente la incidencia del TEV sintomático en los pacientes ambulatorios con cáncer tratados con quimioterapia. Sin embargo, la ausencia de poder estadístico obstaculiza la posibilidad de establecer conclusiones definitivas sobre los efectos en cuanto a los resultados principales de seguridad, lo cual obliga a la realización de estudios adicionales para determinar el cociente riesgos/beneficios de la HBPM en este contexto.

### RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

#### Tratamiento protector contra los coágulos sanguíneos en pacientes con cáncer no hospitalizados que reciben quimioterapia

Los pacientes con cáncer tienen mayor probabilidad que los pacientes sin cáncer de desarrollar coágulos sanguíneos en las venas (tromboembolismo venoso), ya sea en los pulmones (embolismo pulmonar) o en el sistema venoso profundo (trombosis venosa profunda o TVP). La quimioterapia aumenta aún más este riesgo. No obstante, el sangrado en el sitio de localización del cáncer y una disminución relativa en el número de plaquetas en la sangre (trombocitopenia) causada por la quimioterapia pueden dar lugar a una mayor probabilidad de

que los pacientes con cáncer presenten complicaciones hemorrágicas al utilizar agentes anticoagulantes. Esta revisión sistemática evaluó la efectividad y la seguridad de los agentes anticoagulantes (fármacos que diluyen la sangre) al utilizarlos para prevenir los coágulos sanguíneos en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia. Nueve estudios controlados aleatorios con un total de 3538 pacientes investigaron la prevención de los coágulos sanguíneos en pacientes sin antecedentes de estos coágulos. El uso de heparina de bajo peso molecular se asoció con una reducción de los coágulos sanguíneos (el número necesario a tratar para prevenir un coágulo sanguíneo sintomático fue de 60), sin ningún beneficio claro en la supervivencia debido a que aumentó el número de eventos de hemorragias graves, aunque este hecho no fue estadísticamente significativo y se necesitan estudios adicionales. Los hallazgos de dos estudios del antagonista de la vitamina K warfarina, de los cuales uno comparó warfarina con heparina de bajo peso molecular en pacientes con mieloma, fueron demasiado limitados para apoyar un efecto beneficioso de la warfarina en la prevención de los coágulos sanguíneos en los pacientes con cáncer. La antitrombina se evaluó en un estudio en niños y no se encontró ningún efecto significativo sobre los coágulos sanguíneos ni las hemorragias graves comparada con un control inactivo.

En general los estudios tuvieron un riesgo bajo de sesgo aunque el número pequeño de estudios, participantes y eventos clínicos impidieron que los revisores establecieran conclusiones definitivas sobre la efectividad de estos fármacos. Por las mismas razones, no fue posible determinar si el efecto del tratamiento difirió con la edad (menores de 65 años o mayores de 65 años), el tipo de cáncer o el estadio del cáncer (metastásico versus no metastásico). Ninguno de los estudios probó otro tratamiento anticoagulante incluyendo la heparina no fraccionada, el fondaparinux, los inhibidores del factor Xa directo o las intervenciones mecánicas (compresión neumática intermitente y medias elásticas graduadas).

# TRANSFUSIONES DE SANGRE PARA LA ANEMIA EN PACIENTES CON CÁNCER AVANZADO



Cómo citar la revisión: Transfusiones de sangre para la anemia en pacientes con cáncer avanzado (Revision Cochrane traducida). Cochrane Database of Systematic Reviews 2012 Issue 2. Art. No.: CD009007. DOI: 10.1002/14651858.CD009007

## RESUMEN

### Antecedentes

La anemia ocurre en el 68% al 77% de los pacientes con cáncer avanzado; sin embargo, sólo una minoría de los pacientes que ingresan a un centro especializado recibe una transfusión de sangre. No está claro cuál es el beneficio de la transfusión de sangre en el cáncer avanzado, quién presenta mayores probabilidades de responder ni por cuánto tiempo. Por lo tanto, se realizó una revisión sistemática para evaluar el uso de la transfusión de sangre en pacientes con cáncer avanzado.

### Objetivos

Resumir las pruebas clínicas existentes y las brechas en el conocimiento con respecto a las transfusiones de sangre para el tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer avanzado.

### Métodos de búsqueda

Se hicieron búsquedas en MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Web of Science, ZETOC y CENTRAL en noviembre de 2011. Además, se examinaron e investigaron las citas en las listas de referencias de todos los estudios e informes relevantes. Se estableció contacto con investigadores que realizaban investigaciones en esta área para obtener datos no publicados o conocimientos procedentes de la literatura gris.

### Criterios de selección

Ensayos controlados aleatorios (ECA), estudios tipo antes y después (before and after studies) y estudios de series de tiempo interrumpido

(STI) en adultos y niños que informaran el resultado de las transfusiones de sangre en pacientes con cáncer avanzado.

### Obtención y análisis de los datos

Los revisores independientes (NP y AH) extrajeron los datos y calificaron la calidad de los estudios. No hubo datos suficientes para realizar un análisis.

### Resultados principales

No se encontraron ECA. Se identificaron 12 estudios tipo antes y después con 653 participantes que mostraron una tasa de respuesta subjetiva del 31% al 70%. Cinco estudios evaluaron específicamente la respuesta mediante un rango de escalas de fatiga que indicaron una respuesta temprana posterior a la transfusión, la cual comenzó a disminuir alrededor del día 14.

Se encontraron resultados similares para la disnea. La supervivencia general varió de dos a 293 días, pero hubo una proporción significativa de participantes (23% al 35%) que murió en el transcurso de dos semanas luego de la transfusión.

### Conclusiones de los autores

Se necesitan estudios de mayor calidad para determinar la efectividad de la transfusión de sangre al final de la vida y, en particular, para determinar qué pacientes presentan mayores probabilidades de responder y cuáles no, así como la duración de cualquier respuesta. Los



efectos perjudiciales potenciales de la transfusión de sangre al final de la vida (indicados por la mortalidad alta a los 14 días) se deben distinguir de la transfusión inapropiada en los pacientes que mueren de cáncer avanzado.

### **RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS**

#### **Transfusiones de sangre para la anemia en pacientes con cáncer avanzado**

Muchos de los pacientes que ingresan a un centro especializado presentan anemia, pero sólo una proporción pequeña recibe una transfusión de sangre. Dos de los síntomas principales de la anemia son la fatiga y la disnea. Esta revisión intentó identificar si la transfusión de sangre es un tratamiento útil para los pacientes con cáncer avanzado que presentan anemia. Solo se identificaron 12 estudios relevantes, pero todos fueron de baja calidad. Estos estudios indicaron que la fatiga y la disnea mejoraron inmediatamente después de la transfusión, pero esta mejoría comenzó a disminuir después de un período de dos semanas. De los pacientes que recibieron una transfusión del 31% al 70% presentó un beneficio transitorio que se prolongó alrededor de dos semanas.

Viñeta Histórica:

# HENRIETTA LACKS. EL NOMBRE DETRÁS DE LAS CÉLULAS HELA, PRIMERA LÍNEA CELULAR INMORTAL HUMANA

DR. JUAN PABLO ÁLVAREZ A. | Departamento de Anestesiología, Clínica Las Condes | Email: jpabloalvarez@gmail.com

*"Es absolutamente esencial el consentimiento voluntario del sujeto humano"  
"El deber y la responsabilidad para asegurarse de la calidad del consentimiento residen en cada individuo que inicie, dirija o esté implicado en el experimento. Es un deber y responsabilidad personales que no pueden ser delegados impunemente."(\*)*

*(\*) Extraído del Código de Ética Médica de Nüremberg que recoge los principios sobre los que se debe basar la investigación en seres humanos y que fue uno de los frutos de los juicios de Nüremberg, al término de la Segunda Guerra Mundial.*

Para aquellos que trabajan con cultivos celulares y que están al tanto de los avances en biología molecular, o que simplemente estén en contacto con los estudios realizados con células, ya sea en el área de la oncología, inmunología, dermatología, medicina aeroespacial, infectología, virología, cosmetología y una larga lista de áreas más, el nombre de células HeLa no les resultará desconocido. De hecho, son una de las más famosas líneas celulares utilizadas por los distintos laboratorios del mundo. Este año se cumplen 62 años desde su creación y su utilización ha sido fundamental en el desarrollo de la medicina del siglo XX. Al poner en la base de datos PubMed la frase "HeLa Cells", el buscador arroja un resultado de 74.347 estudios desde 1952 hasta hoy (febrero de 2013).

Pero... ¿Por qué hoy? ¿Por qué es tan importante Henrietta en la medicina actual? ¿Por qué su historia es un tema que vuelve a ser actual a pesar de haber pasado más de setenta años desde su fallecimiento?.

Bueno... busquemos las razones en su historia.

*Agradecimientos a Rebecca Skloot y su equipo por el apoyo para la preparación de este artículo y el permiso otorgado para publicar la foto original de Henrietta Lacks.*



Figura 1. Henrietta Lacks rondando los treinta años. Fotografía tomada en los años cuarenta, antes de su enfermedad (Reproducida con permiso).

## HENRIETTA LACKS

Henrietta era una mujer de color que alcanzó su mayoría de edad en la primera mitad de 1940. Nació el 1 de agosto de 1920, en el pueblo de Roanoke, estado de Virginia. Su verdadero nombre era Loretta Pleasant, pero nadie sabe a ciencia cierta como pasó a llamarse Henrietta. Su madre, Eliza Lacks Pleasant, que estaba casada con Johnny Pleasant, el padre de Henrietta, falleció en 1924 al dar a luz al décimo de sus hijos.

Debido a la imposibilidad de criar a 10 vástagos, su padre volvió a Clover, Virginia (el lugar desde donde había venido y estaban las familias de origen del matrimonio Pleasant-Lacks), y repartió a sus hijos entre abuelos, tíos y primos para su crianza. Henrietta fue a vivir a la casa de su abuelo, Tommy Lacks.

La casa en que vivía Tommy era considerada la casa familiar y en ella ya se habían recibido a otros nietos de Tommy, entre ellos a David Lacks, quien sería el futuro esposo de Henrietta. La familia estaba compuesta por una gran cantidad de familiares reunidos en torno a la actividad de cultivo de tabaco que se generaba en Clover. Como las personas de color estaban bajo un régimen segregacionista severo en los Estados Unidos de la época, sus oportunidades laborales eran limitadas en esos años. Sin embargo, los Lacks se enorgullecían de trabajar de manera independiente en las tierras que antes habían sido trabajadas por sus antepasados como esclavos.

Cada cierto tiempo su abuelo viajaba en carreta con las hojas de tabaco cosechadas para venderlas en South Boston, cuyo mercado era el segundo en importancia a nivel nacional en la compraventa de tabaco. No es de extrañar que Hennie (ese era su apodo de niña) estuviera en estrecho contacto con chicos de su edad, muchas de las veces parientes, con los que compartía más que los juegos. Era una niña vivaz y de temperamento activo.

A la edad de 15 años quedó embarazada de David Lacks con quien formó una pareja estable, que finalmente se casó y tuvieron cinco hijos.

Buscando nuevas expectativas y para dejar la agricultura del tabaco, decidieron mudarse a un lugar en donde pudieran conseguir mejores posibilidades de trabajo. Fue así como a instancias de otro primo cercano, quien había logrado el éxito (ya que obtuvo un trabajo estable y volvió a ver a la familia en Clover manejando su propio vehículo), David logró ingresar como operario a la acería de la *Bethlehem Steel Corporation en Sparrows Point*. Se instalaron, junto a muchos otros inmigrantes de color en *Turner Station*, una pequeña comunidad de trabajadores negros que dista unos treinta y dos kilómetros del centro de Baltimore. Fue un momento histórico importante, ya que los requerimientos de acero por parte de la industria de la guerra (la Segunda Guerra Mundial) incrementó la demanda de esta aleación y por tanto aumentaron los puestos de trabajo para los obreros venidos de las zonas rurales.

En febrero de 1951 Henrietta acudió al consultorio externo de ginecología del Hospital Johns Hopkins. Este hospital fue creado en 1889 gracias a la donación de diecisiete millones de dólares de Johns Hopkins en su testamento. Estipuló que con esa suma de dinero se creara un hospital de beneficencia y una Universidad asociada con especial énfasis en el cuidado de la gente indigente y enferma, sin distinción de sexo, edad o color. Johns Hopkins fue un hombre de negocios, presidente de banco y magnate de los ferrocarriles, y está considerado uno de los más grandes financieros de Baltimore en el siglo XIX.

Cuando Henrietta acudió al hospital Hopkins, por presentar un sangrado vaginal anormal, se le hizo el diagnóstico de cáncer de cuello de útero, lo que fue el inicio del fin.

Luego de ser tratada con las técnicas de esos años, incluyendo radioterapia local con radio intrauterino y radioterapia con rayos X, el tumor siguió su curso implacable invadiendo pulmón, hígado, peritoneo y cavidad pelviana rápidamente, sin que ninguna forma de tratamiento pudiera alterar el curso fatal de la enfermedad.

Hennie falleció el 4 de octubre de 1951 a las 00:15 horas, en medio de grandes dolores, en el hospital en que se le había hecho el diagnóstico. Fue enterrada en Lacks Town, una zona rural cercana a Clover que era el lugar de origen de su familia materna.

### EL MOMENTO HISTÓRICO

Muchas veces las cosas pasan por una confluencia casi inverosímil de situaciones que, de no haber estado presentes, no habrían logrado el mismo resultado. Y eso es exactamente lo que pasó en el caso de las células HeLa.

En el momento en que Henrietta consultó, el Dr. Richard W. TeLinde, distinguido ginecólogo e investigador del Hopkins, estaba tratando de probar que todos los cánceres de cuello uterino tenían un origen común. En ese momento de la medicina se distinguían dos tipos: invasivo y no invasivo, considerados cada uno como tipos de cáncer diferente. Y cada uno de ellos tenía tratamiento y pronóstico distinto. TeLinde sostenía que eran el mismo, sólo que en distintas etapas.

Nadie pareció tomarlo en cuenta, pero él diseñó un estudio para probar su teoría y de esta manera actuar antes sobre los cánceres cervicales y de paso disminuir las altas tasas de mortalidad asociadas. Comenzó tomando biopsias de los cuellos uterinos de los pacientes con cáncer (tanto invasivo como no invasivo) y descubrió que el 62% de las pacientes con cáncer invasivo tuvo un no invasivo diagnosticado por biopsia antes.

Esto lo llevó a pensar que si podía cultivar las células de los cuellos uterinos, tanto las normales como las de los cánceres in situ y las de los invasivos, podría recrear en un laboratorio la evolución de estas células y demostrar que eran un continuo. Y si eso era demostrable *in vitro*,

podía justificar un tratamiento más agresivo de las formas iniciales de cáncer y por lo tanto, disminuir su tasa de mortalidad. Sin embargo, para eso necesitaba de células aisladas que siguieran vivas.

El Dr. George Gey era en ese momento el director del Departamento de Cultivo Celular del John Hopkins. Un hombre ingenioso, activo y líder en su campo, estaba obsesionado con la creación de un cultivo celular inmortal de origen humano. Ya se había logrado uno en ratas, pero humano aún no. Así que cuando el Dr. TeLinde le comunicó a Henrietta su intención, ella aceptó intentar cultivar células de biopsias de cuello uterino de inmediato.

Habían recibido varias muestras celulares de cánceres cervicales uterinos y las células dejaban de dividirse a los pocos días y los cultivos morían. Esta situación sería conocida luego como la ley o límite de Hayflick en honor al investigador Leonard Hayflick quién demostró que sin importar el tipo celular, luego de 50 divisiones las células dejaban de dividirse y morían.

Cuando se enviaron las células del cáncer de Henrietta al laboratorio del Dr. Gey, se procesaron según el protocolo habitual y su muestra pasó de llamarse Henrietta Lacks a HeLa, manteniendo las dos primeras letras de su nombre y su apellido. De esa manera se identificaba el origen de la muestra y su codificación interna. Luego se pusieron en cultivo según las técnicas diseñadas por el Dr. Gey y comenzó la multiplicación.

En un principio el ritmo de crecimiento de los cultivos fue alto, pero el Dr. Gey esperaba pacientemente que ocurriera la muerte de estas células. Sin embargo no fue así, y las células se duplicaron a ritmo constante cada 24 horas. El Dr. Gey entonces pidió nuevas muestras de tejido de Henrietta mientras estaba hospitalizada y mostraron la misma conducta. Lo había logrado, había conseguido una línea celular inmortal.

Paralelamente a estos eventos, en 1951 Estados Unidos estaba en medio de la peor epidemia de poliomielitis de su historia. La cantidad de casos y las secuelas eran abrumadoras. Por eso fue tan importante cuando un investigador de la Universidad de Pittsburgh, Jonas Salk, en 1952 anunció que estaba desarrollando una vacuna contra la polio. Sin embargo necesitaba probarla antes de iniciar los programas de vacunación. Y fue aquí donde el Dr. Gey vislumbró una de las primeras situaciones de aplicación práctica de la línea celular recién descubierta. Con el apoyo de otros científicos demostró que las células HeLa eran especialmente susceptibles a la infección por el poliovirus y por lo tanto probaron ser el paciente ideal en el que probar la vacuna. Además las células HeLa eran poco exigentes para cultivo y transporte, por lo que pudo enviarse muestras de este cultivo celular a prácticamente todo el mundo.

En Tuskegee, que sería conocido como uno de los lugares en los que se llevó a cabo uno de los seguimientos documentados más viles de la historia (que estudió la historia natural de la sífilis en población de

color, sin recibir tratamiento), se instaló la fábrica de células HeLa más grande del mundo. De esta manera se pudo probar la vacuna y lograr que en abril de 1955 se anunciara al mundo la existencia de la primera vacuna efectiva contra la polio. El tiempo de las células HeLa había comenzado.

## CÉLULAS HELA

Desde 1952 a la fecha las células HeLa han estado involucradas en miles de estudios. Incluso en algún momento infectaron otras líneas celulares y obligaron a desarrollar medidas de aislamiento y purificación de cultivos celulares. Finalmente se llegó a la creación de un comité especial que se preocupara del asunto en Estados Unidos para mantener las distintas líneas celulares desarrolladas en estado puro.

Su aporte a todas las ramas del conocimiento ha sido invaluable. Incluso han ido al espacio exterior, dentro de algunos protocolos de estudio. Son omnipresentes en la realidad científica de hoy. Una de las razones de su universalidad fue la prodigalidad con que el Dr. Gey regaló tubos con células HeLa a quien se las pidiera. Incluso en Chile se llegó a tener células HeLa al parecer entre 1952 y 1954 (me refiero a una de las divisiones tempranas de las células originales, pero no he podido corroborar exactamente la fuente del dato). Se calcula que hasta 2010 se han producido cincuenta toneladas de células HeLa. Entonces, si han sido tan usadas y antiguas, ¿por qué son tan actuales? ¿Qué las llevó incluso a las portadas del New York Times el 23 de marzo del 2013?

## LA VIDA INMORTAL DE HENRIETTA LACKS

“La Vida Inmortal de Henrietta Lacks” es el nombre de un libro escrito por Rebecca Skloot y que refleja ese atisbo de inmortalidad que llama a cualquier ser humano a tratar de trascender. ¿Pero qué pasa si esa persona no sabe que va a trascender o no es informado de que una parte de su cuerpo, por pequeña que esta sea, va a ser utilizada para fines de investigación? En los años cincuenta no era costumbre generalizada pedir el consentimiento informado de los pacientes que participarían en estudios de investigación. Sin embargo, se le preguntó específicamente al marido de Henrietta, David Lacks, si daba el permiso para usar sus tejidos para estudios y él recuerda haberse negado.

Aun así, veinte años después de la muerte de su mujer, a inicios de los años setenta, se enteró por llamadas telefónicas de la prensa, de la existencia de pequeños “trozos” de su esposa que vivían en suspensión y que había servido para ayudar al avance de la ciencia, pero también al enriquecimiento de empresas que cobraban por la venta de pequeñas cantidades de células HeLa para distintos laboratorios.

Y he aquí el punto. La historia de Henrietta Lacks nos hace pensar, no sólo en los beneficios que se han logrado gracias a las células HeLa, sino en cómo lo hemos hecho.

## LAS CÉLULAS HELA EN LA ACTUALIDAD

La historia de las células de Henrietta ha puesto en el debate actual muchas interrogantes y ha demostrado la existencia de muchas fallencias en los países “modernos”. Por una parte, la legislación que se ocupa de los estudios biomédicos está atrasada y no contempla muchos de los casos relacionados con las transacciones de tejidos biológicos. Esto nos obliga a pensar como sociedad que tenemos que tomar un rol activo en la discusión de estos temas con el fin de evitar que todo lo nuevo que se está estudiando no esté regulado dentro de un marco acordado socialmente.

Sin embargo hay otra dimensión que es tan importante como la legal. Es la parte ética. ¿Lo hacemos bien? ¿Qué se nos está pasando? ¿Nos preocupamos de hacer lo mejor para el o los pacientes? ¿Cuál es el límite de la investigación? Todo investigador debe plantearse estas interrogantes. Todos aquellos que han hecho un estudio saben que deben pedir el consentimiento para estudiar algo. Sin embargo lo importante no es saberlo, sino respetar al paciente quien es medio y objeto de nuestros estudios. Es un tema que nos llama, como sociedad, a pensar en nuestros actos y mirarnos desde afuera.

Hace pocos meses se publicó la secuencia del genoma de las células HeLa. Gracias a la preocupación de la familia y la fundación Henrietta Lacks, se bajó de la red rápidamente ya que no se había contado con el consentimiento de la familia. Imaginen que ya existen sitios en la web que permiten la publicación de secuencias genómicas completas. Los secretos de cada uno de los genes publicados en línea... es aterrador.

## REFLEXIÓN

La historia de Henrietta es un ejemplo de que no debemos dejar pasar. No solamente tiene cosas personales, sino imbricaciones que se extienden hasta tocar a toda la humanidad a través de sus células, las células HeLa. Aunque ella no lo supo, su supervivencia ha llegado mucho más allá de sus límites físicos y nos obliga a reflexionar sobre nuestra propia inmortalidad y los secretos que ella implica, los límites de la investigación y de nuestra propia integridad como personas, que es inviolable.

Ya lo dijo Leloo Dallas, “Senno Ekto Gamat”, nunca sin mi permiso... (9)

## LECTURA RECOMENDADA

1. La vida inmortal de Henrietta Lacks. Rebecca Skloot. Traducido por M. Jesús Asensio. Editorial Planeta. 2011.(Recomiendo la lectura de este libro a todos los que estén interesados en este tema. Muy claro, ordenado y documentado.)
2. [http://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Henrietta\\_Lacks&oldid=62373892](http://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Henrietta_Lacks&oldid=62373892)
3. [http://en.wikipedia.org/wiki/History\\_of\\_poliomyelitis](http://en.wikipedia.org/wiki/History_of_poliomyelitis)
4. [http://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Límite\\_de\\_Hayflick&oldid=64831214](http://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Límite_de_Hayflick&oldid=64831214)
5. <http://rebeccaskloot.com/the-immortal-life/>
6. <http://henrietalacksfoundation.org>
7. <http://www.smithsonianmag.com/science-nature/Henrietta-Lacks-Immortal-Cells.html>
8. Ebony Magazine. Incorporating black world magazine. A Johnson publication. Vol XXXI, N° 8. 1976.
9. Frase dicha por la protagonista principal de la película “The Fifth Element” ante un hecho que no desea. ([http://en.wikipedia.org/wiki/The\\_Fifth\\_Element](http://en.wikipedia.org/wiki/The_Fifth_Element))
10. [http://es.wikipedia.org/wiki/Código\\_de\\_Nüremberg](http://es.wikipedia.org/wiki/Código_de_Nüremberg)

## RAFAEL SANZIO

(1483-1520)



"La Fornarina" 1518-1519

\*

La portada corresponde al retrato de La Fornarina, pintura del artista renacentista italiano Rafael Sanzio. Conocido también como Rafael de Urbino, o simplemente como Rafael.

Nace en Urbino, Italia, el 6 de abril de 1483, y fallece en Roma el 7 de abril de 1520, es decir a los 37 años. Además de pintor, fue arquitecto e inspector de antigüedades. Fue célebre por la perfección y

gracia de sus artes visuales, destacando en trabajos de pintura y dibujo artístico. Junto con Miguel Ángel y Leonardo da Vinci, formaron el trío de los grandes maestros del periodo.

Fue un artista muy productivo, en parte gracias a que dirigió un taller con múltiples colaboradores, pero luego de su juventud en Roma, gran parte de su obra aunque diseñada por él, fue ejecutada por su taller, con una considerable pérdida de calidad. La mayor parte de su trabajo está alojado en los Museos Vaticanos, ya que decoró con frescos las habitaciones conocidas como las Estancias de Rafael, el principal encargo de su carrera, que quedó sin terminar a causa de su muerte y fue completado por sus ayudantes.

El cuadro de la portada llamado *La Fornarina*, fue pintado entre 1518-1519, y se cree que probablemente estaba en el taller del artista al momento de su muerte, en abril de 1520, y que fue modificada y vendida por su ayudante Guilio Romano.

Se ha considerado que se trata de la amante de Rafael, que también se encuentra en el cuadro *La Donna Velata*, conservado en el Palazzo Pitti en Florencia. La mujer fue identificada durante el siglo XIX como la fornarina o panadera Margherita Luti, hija del panadero Francesco Luti da Siena.

La mujer es representada con un sombrero de estilo oriental y los pechos desnudos, haciendo el gesto de cubrir su pecho izquierdo, o volverlo con su mano. Su

brazo izquierdo tiene una estrecha banda que lleva la firma del artista Raphael Urbinas.

Lo interesante del cuadro y que tiene relación con el tema central de la revista es la posibilidad de que se trate de un cáncer mamario izquierdo, disfrazado en una clásica posición de amor.

La Revista Lancet de diciembre del 2002, hace un extenso análisis médico del cuadro, en que sostiene que a pesar de la posición de tres cuartos de la mujer, es posible comparar sus pechos: difieren en apariencia, ya que el derecho está bien formado, redondo y proporcional en su tamaño, cubierto por piel suave, de color uniforme, con una areola y pezón protruyentes, sin retracción. Mientras que el izquierdo está aumentado de tamaño y deformado, con un aumento de volumen que parte de la axila y llega hasta la areola, produciendo además una retracción por debajo de ese bulto. Se observan también cambios de color y retracción de la areola y pezón de ese pecho. Justo debajo de la axila una leve protuberancia que sugiere un nódulo graso, o un nódulo linfático.

Esta descripción puede corresponder a cinco signos clínicos: una masa, una retracción, decoloración de piel, un posible nódulo linfático y edema del brazo. La decoloración sugiere invasión de piel y el edema del brazo izquierdo, linfoedema. Estos signos de *La Fornarina* son compatibles con el diagnóstico de Cáncer de la mama izquierda en un estado avanzado.

Este cuadro se encuentra actualmente en la Galería Nacional de arte Antiguo, en Roma, Italia.

---

Referencias: [es.wikipedia.org/wiki/La\\_Fornarina](https://es.wikipedia.org/wiki/La_Fornarina).

The Lancet, Volume 360, Issue 9350, Pages 2061-2063, 21 December 2002.

# INSTRUCCIÓN A LOS AUTORES

Revista Médica de Clínica Las Condes está definida como un medio de difusión del conocimiento médico, a través de la publicación de trabajos de investigación, revisiones, actualizaciones, experiencia clínica derivadas de la práctica médica, y casos clínicos, en todas las especialidades de la salud. El mayor objetivo es poner al día a la comunidad médica de nuestro país y el extranjero, en los más diversos temas de la ciencia médica y biomédica. Actualizarlos en los últimos avances en los métodos diagnósticos que se están desarrollando en el país. Transmitir experiencia clínica en el diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de diversas enfermedades. Está dirigida a médicos generales y especialistas, quienes pueden utilizarla a modo de consulta, para mejorar conocimientos o como guía en el manejo de sus pacientes.

Los artículos deberán ser entregados a la oficina de Revista Médica en la Dirección Académica de Clínica Las Condes y serán revisados por el Comité Editorial. Los trabajos que cumplan con los requisitos formales, serán sometidos a arbitraje por expertos. La nómina de árbitros consultados se publica una vez al año, en su último número.

Los trabajos deben ser inéditos y estar enmarcados en los requisitos "Uniformes para los manuscritos sometidos a revistas biomédicas establecidas por el Internacional Committee of Medical Journal Editors (Annals of Internal Medicine 1997; 126: 36-47/ www.icmje.org). El orden de publicación de los mismos, queda al criterio del Comité, el que se reserva el derecho de aceptar o rechazar artículos por razones institucionales, técnicas o científicas, así como de sugerir o efectuar reducciones o modificaciones del texto o del material gráfico.

Los autores deberán enviar un original del trabajo y una copia en disco de computador. Su extensión máxima será de 10 páginas para revisiones, 10 para trabajos originales, 5 para casos clínicos, 3 para comunicaciones breves y 2 para notas o cartas al editor, en letra Times New Roman, cuerpo 12, espacio simple.

La página inicial, separable del resto y no remunerada deberá contener:

- a) El título de artículo en castellano e inglés debe ser breve y dar una idea exacta del contenido el trabajo.
- b) El nombre de los autores, el primer apellido y la inicial del segundo, el título profesional o grado académico y filiación. Dirección de contacto (dirección postal o electrónica), y país.
- c) El resumen de no más de 150 palabras en castellano e inglés.
- d) El o los establecimientos o departamento donde se realizó el trabajo, y los agradecimientos y fuente de financiamiento, si la hubo.
- e) Key words de acuerdo al Mesh data base en Pubmed, en castellano e inglés.

**Las tablas:** Los cuadros o tablas, en una hoja separada, debidamente numeradas en el orden de aparición del texto, en el cual se señalará su ubicación. Formato Word o Excel, texto editable, no como foto.

**Las figuras:** Formato jpg, tiff a tamaño preferentemente de 12 x 17 cms. de tamaño (sin exceder de 20 x 24 cms.), y a 300 dpi, textos legibles, formato Word o Excel editable. Deben presentarse en hojas separadas del texto, indicando en éste, la posición aproximada que les corresponde.

**Los dibujos y gráficos** deberán ser de una buena calidad profesional. Las leyendas correspondientes se presentarán en una hoja separada y deberán permitir comprender las figuras sin necesidad de recurrir al texto.

**Las fotos:** Formato jpg o tiff, a 300 dpi, peso mínimo 1 MB aproximadamente.

**Las referencias bibliográficas** deberán enumerarse en el orden en que aparecen citadas en el texto. Se presentarán al final del texto por el sistema Vancouver. Por lo tanto cada referencia debe especificar:

- a) Apellido de los autores seguido de la primera inicial del nombre, separando los autores con una coma, hasta un máximo de 6 autores; si son más de seis, colocar los tres primeros y la expresión et al.
- b) Título del trabajo.
- c) Nombre de la revista abreviado de acuerdo al Index-Medicus (año) (punto y coma).
- d) Volumen (dos puntos), página inicial y final de texto. Para citas de libros deben señalarse: autor (es), nombre del capítulo citado, nombre del autor (es) del libro, nombre del libro, edición, ciudad en que fue publicado, editorial, año: página inicial-final.
- e) **No más de 30 referencias bibliográficas.**

**En caso de trabajo original:** artículo de Investigación debe adjuntarse título en castellano e inglés y resumen en ambos idiomas de máximo de 150 palabras. Se incluirán las siguientes secciones:

**Introducción:** que exprese claramente el propósito del estudio.

**Material Métodos:** describiendo la selección y número de los sujetos estudiados y sus respectivos controles. Se identificarán, describirán y/o citarán en referencias bibliográficas con precisión los métodos, instrumentos y/o procedimientos empleados. Se indicarán los métodos estadísticos empleados y el nivel de significancia elegido previamente para juzgar los resultados.

**Resultados** que seguirán una secuencia lógica y concordante con el texto y con tabla y figuras.

**Discusión** de los resultados obtenidos en el trabajo en sus aspectos novedosos y de aportes importantes y la conclusiones propuestas. Explicar las concordancias o discordancias de los hallazgos y relacionarlas con estudios relevantes citados en referencias bibliográficas.

**Conclusiones** estarán ligadas al propósito del estudio descrito en la Introducción.

Apartados de los trabajos publicados se pueden obtener si se los solicita junto con la presentación del manuscrito y se los cancela al conocerse la aceptación del éste.

Todos los trabajos enviados a Revista Médica CLC (de investigación, revisiones, casos clínicos), serán sometidos a revisión por pares, asignados por el Comité Editorial. Cada trabajo es revisado por dos revisores expertos en el tema, los cuales deben guiarse por una Pauta de Revisión. La que posteriormente se envía al autor.

Es política de Revista Médica CLC cautelar la identidad del autor y de los revisores, de tal manera de priorizar la objetividad y rigor académico que las revisiones ameritan.

Toda la correspondencia editorial debe ser dirigida a Dr. Jaime Arriagada, Editor Revista Médica Clínica Las Condes, Lo Fontecilla 441, tel: 6103258 - 6103250, Las Condes, Santiago-Chile. Email: jarriagada@clinicalascondes.cl y/o editorejecutivorm@clc.cl



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL / 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO,** Tramal Long comprimidos de liberación prolongada de 50 mg, Tramal Long comprimidos de liberación prolongada de 100 mg, Tramal Long comprimidos de liberación prolongada de 150 mg, Tramal Long comprimidos de liberación prolongada de 200 mg. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA /** Un comprimido de liberación prolongada contiene 50 mg, 100 mg, 150 mg ó 200 mg de tramadol clorhidrato. Excipiente con efecto conocido: cada comprimido de liberación prolongada contiene 2.5 mg de lactosa monohidrato (consulte la sección 4.4). Para una lista completa de excipientes, consulte la sección 6.1 / **3. DATOS CLÍNICOS.** 3.1 Indicaciones terapéuticas - Tratamiento del dolor de intensidad moderada a severa. 3.2 Dosis y vía de administración Posología - La dosis debe adaptarse a la intensidad del dolor y la sensibilidad de cada paciente. Por lo general, debe elegirse la dosis efectiva más baja para la analgesia. No debe excederse la dosis total diaria de 400 mg de tramadol clorhidrato. A menos que se prescriba lo contrario, Tramal Long debe administrarse de la siguiente manera: **Adultos y adolescentes mayores de 16 años:** La dosis inicial habitual es 50-100 mg tramadol clorhidrato dos veces al día, en la mañana y la noche. Si el alivio del dolor no es suficiente, la dosis puede titularse hacia arriba a 150 mg ó 200 mg de tramadol clorhidrato dos veces al día. **Población pediátrica:** Debido a las altas concentraciones de dosis, los comprimidos recubiertos de liberación prolongada no deben administrarse en niños menores de 16 años de edad. **Aprobado por ISP el 27.12.2012 CCDS v18.0 Pacientes de edad avanzada:** En general no es necesario ajustar la dosis en pacientes (hasta 75 años) sin insuficiencia renal o hepática clínicamente manifiesta. En pacientes de edad avanzada (sobre 75 años) puede producirse una prolongación de la eliminación. Por lo tanto, deben alargarse los intervalos de dosificación según las necesidades individuales del paciente. **Pacientes con insuficiencia renal/diálisis e insuficiencia hepática:** En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, se retrasa la eliminación de tramadol. En estos pacientes, la prolongación de los intervalos de dosificación deben considerarse cuidadosamente de acuerdo con las necesidades individuales del paciente. En casos de insuficiencia renal severa y/o hepática severa, no se recomiendan los comprimidos de liberación prolongada Tramal Long. **Vía de administración:** Los comprimidos de liberación prolongada deben ingerirse completas, sin partirlas o masticarlas, con suficiente líquido, con o sin alimentos. **Duración de la administración:** Tramadol no debe ser administrado en ningún caso durante más tiempo que el estrictamente necesario. Si debido a la naturaleza y a la gravedad de la afección es aconsejable un tratamiento prolongado con tramadol, deberá llevarse a cabo un control cuidadoso y periódico (con pausas en el tratamiento, si es necesario) para determinar si es necesario proseguir con el tratamiento y durante cuánto tiempo. **3.3 Contraindicaciones Tramal Long está contraindicado:** - en la hipersensibilidad a la sustancia activa o cualquiera de sus excipientes enumerados en la sección 6.1, - en la intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros medicamentos psicotrópicos, - en pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la MAO o que los han recibido en el transcurso de las últimas dos semanas (consulte la sección 4.5), - en pacientes con epilepsia que no esté controlada adecuadamente con tratamiento, - para el uso como tratamiento del retiro de narcóticos. **3.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo -** Tramadol puede administrarse únicamente bajo precauciones especiales, a pacientes dependientes de los opioides, con traumatismo craneal, shock, perturbación del conocimiento de origen desconocido, trastornos en el centro respiratorio o de la función respiratoria o con hipertensión intracraneal. En pacientes susceptibles a opiáceos, tramadol sólo debe ser administrado con precaución. Se han comunicado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosificación recomendados. Este riesgo puede aumentar si se excede el límite superior de la dosis diaria recomendada (400 mg). Adicionalmente, tramadol puede incrementar el riesgo de que el paciente presente crisis epilépticas si está recibiendo otro medicamento que reduzca el umbral convulsivo (consulte la sección 4.5). Los pacientes epilépticos o aquellos susceptibles a las convulsiones sólo deben ser tratados con tramadol si los beneficios superan los riesgos. Tramadol tiene un bajo potencial de dependencia. Un tratamiento a largo plazo puede inducir tolerancia así como dependencia psíquica y física. En los pacientes con tendencia **Aprobado por ISP el 27.12.2012 CCDS v18.0** al abuso o a la dependencia de sustancias, tramadol sólo debería ser administrado durante periodos cortos y bajo estricto control médico. Tramadol no es un sustituto apropiado en los pacientes dependientes de los opioides. A pesar de que es un agonista opioide, tramadol no suprime el síndrome de abstinencia de la morfina. Los comprimidos de liberación prolongada de Tramal Long contienen lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. **3.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción-Tramadol no debe combinarse con inhibidores de la MAO (consulte la sección 4.3). Se han observado interacciones que ponen en peligro la vida del paciente y que afectan al sistema nervioso central, a la función respiratoria y cardiovascular, cuando se administran inhibidores de la MAO en los últimos 14 días previos a la utilización del opioide petidina. No se puede descartar que se produzcan las mismas interacciones con inhibidores de la MAO, durante el tratamiento con Tramal Long. La administración simultánea de tramadol con medicamentos de acción depresora central, incluyendo el alcohol, puede potenciar los efectos sobre el sistema nervioso central (consulte la sección 4.8). Hasta ahora, los resultados de estudios farmacocinéticos han mostrado que con la administración concomitante o previa de cimetidina (inhibidor enzimático) es poco probable que ocurran interacciones clínicamente relevantes. La administración simultánea o previa de carbamazepina (inductor enzimático) puede disminuir el efecto analgésico o reducir la duración de la acción. Tramadol puede provocar convulsiones e incrementar el potencial de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo (tales como bupropión, mirtazapina, tetrahydrocannabinol) para causar convulsiones. El uso terapéutico concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos, tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina norepinefrina (IRSN), inhibidores de la MAO (consulte la sección 4.3), los antidepressivos tricíclicos y mirtazapina pueden causar toxicidad por serotonina. Es probable o el síndrome serotoninérgico cuando se observa una de las siguientes condiciones: ☒ Clonus espontáneo ☒ Clonus inducible u ocular acompañado por agitación o diaforesis, ☒ Temblor e hiperreflexia ☒ Hipertonía y temperatura corporal >38°C y clonus inducible u ocular. La retirada de los medicamentos serotoninérgicos produce habitualmente una rápida mejora. El tratamiento dependerá de la naturaleza y gravedad de los síntomas. Debe tenerse precaución durante el tratamiento concomitante de tramadol y derivados cumarínicos (por ejemplo, warfarina) ya que se han comunicado casos de aumento de la INR (relación normalizada internacional) con mayor sangrado y equimosis en algunos pacientes. **Aprobado por ISP el 27.12.2012 CCDS v18.0** Otras sustancias activas conocidas por inhibir CYP3A4, tales como ketoconazol y eritromicina, podrían inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación) y probablemente también el metabolismo del metabolito activo O-desmetilado. No se ha analizado la importancia clínica de esta interacción (consulte la sección 4.8). En un número limitado de estudios, la aplicación pre- o postoperatorio del antiemético ondansetron, antagonista del receptor 5-HT<sub>3</sub>, aumentó la necesidad de tramadol en pacientes con dolor postoperatorio. **3.6 Fertilidad, embarazo y lactancia -** Embarazo Estudios con tramadol en animales revelaron a muy altas dosis, efectos en el desarrollo de los órganos, la osificación y mortalidad neonatal. Tramadol atraviesa la barrera placentaria. No se dispone de evidencias adecuadas acerca de la seguridad de tramadol en el embarazo humano. Por lo tanto, tramadol no debe ser utilizado en mujeres embarazadas. Administrado antes o durante el parto, tramadol no afecta la contractilidad uterina. En el neonato puede inducir alteraciones de la frecuencia respiratoria que generalmente no tienen relevancia clínica. El uso crónico durante el embarazo puede ocasionar síntomas de abstinencia neonatal. **Lactancia** Durante el período de la lactancia, aproximadamente 0.1% de la dosis materna se secreta a la leche. Se recomienda no administrar tramadol durante el período de lactancia. Tras la administración de una dosis única de tramadol normalmente no es necesario interrumpir la lactancia. **Fertilidad** La vigilancia post-comercialización no sugiere un efecto de tramadol en la fertilidad. Estudios en animales no mostraron efectos de tramadol en la fertilidad. **3.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria -** Incluso si se toma de acuerdo a las instrucciones, tramadol puede originar efectos tales como somnolencia y mareos y, por consiguiente, afectar las reacciones de conductores y operadores de maquinaria. Esto aplica particularmente en conjunto con otras sustancias psicotrópicas, sobre todo el alcohol. **3.8 Reacciones adversas -** Las reacciones adversas más frecuentes son náuseas y mareos, las cuales se presentan en más del 10% de los pacientes. Las frecuencias se definen de la siguiente forma: Muy frecuentes: ≥ 1/10 Frecuentes: ≥ 1/100, <1/10 Poco frecuentes: ≥ 1/1000, <1/100 Raras: ≥ 1/10 000, <1/1000 Muy raras: < 1 / 10 000 Desconocidas: no se puede calcular con base en los datos disponibles. **Alteraciones cardíacas Poco frecuentes:** regulación cardiovascular (palpitación, taquicardia, hipotensión postural o colapso cardiovascular). Estas reacciones adversas pueden presentarse especialmente tras la administración intravenosa y en pacientes sometidos a esfuerzo físico. **Raras:** bradicardia **Aprobado por ISP el 27.12.2012 CCDS v18.0 Investigaciones Raras:** aumento de presión arterial **Alteraciones vasculares Poco frecuentes:** regulación cardiovascular (palpitación, taquicardia, hipotensión postural o colapso cardiovascular). Estas reacciones adversas pueden presentarse especialmente tras la administración intravenosa y en pacientes sometidos a esfuerzo físico. **Raras:** bradicardia **Trastornos nutricionales y metabólicos Raras:** cambios de apetito **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales Raras:** depresión respiratoria, disnea Si se sobrepasan las dosis recomendadas de manera considerable y otras sustancias con acción depresora central se administran concomitantemente (consulte la sección 4.5), es posible que ocurra una depresión respiratoria. Se han comunicado casos de empeoramiento del asma aunque no se establece ninguna relación causal. **Alteraciones del sistema nervioso** Muy frecuentes: vértigos Frecuentes: cefalea, somnolencia Raras: trastornos del habla, parestesia, temblor, convulsiones epileptiformes, contracciones musculares involuntarias, coordinación anormal, síncope. Las convulsiones ocurrieron mayormente tras la administración de dosis altas de tramadol o tras el tratamiento concomitante con otros medicamentos que pueden reducir el umbral convulsivo (consulte la sección 4.4 y 4.5). **Alteraciones psiquiátricas Raras:** alucinaciones, estado confusional, alteraciones del sueño, delirio, ansiedad y pesadillas. Tras la administración de tramadol pueden presentarse diversas reacciones adversas psíquicas cuya intensidad y naturaleza varían individualmente (dependiendo de la personalidad y duración de la medicación). Estas incluyen alteraciones del estado de ánimo (en general ánimo eufórico, en ocasiones disforia), de la actividad (generalmente supresión, en ocasiones incremento) y alteraciones de la capacidad cognitiva y sensorial (p.ej., toma de decisiones, trastornos de la percepción). Puede originarse dependencia farmacológica. Pueden presentarse los siguientes síntomas de síndrome de abstinencia a fármacos, similares a los que aparecen con la privación de opiáceos: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hiperquinesia, temblor y síntomas gastrointestinales. Otros síntomas observados muy raramente tras la discontinuación de tramadol son: ataques de pánico, ansiedad severa, alucinaciones, parestesias, tinnitus y síntomas inusuales del sistema nervioso central (es decir, confusión, delirios, despersonalización, desrealización, paranoia). **Alteraciones oculares Raras:** miosis, midriasis, visión borrosa **Alteraciones gastrointestinales** Muy frecuentes: náusea Frecuentes: estreñimiento, sequedad bucal, vómito Poco frecuentes: arcadas, malestar gastrointestinal (sensación de presión en el estómago, distensión abdominal), diarrea **Aprobado por ISP el 27.12.2012 CCDS v18.0 Alteraciones cutáneas y del tejido subcutáneo** Frecuentes: hiperhidrosis Poco frecuentes: reacciones cutáneas (p.ej., prurito, sarpallido, urticaria) **Alteraciones musculoesqueléticas y del tejido conectivo Raras:** debilidad motora **Alteraciones hepatobiliares** En algunos casos aislados, coincidiendo con el uso terapéutico de tramadol, se ha observado un incremento de las enzimas hepáticas. **Alteraciones renales y urinarias Raras:** trastornos de la micción (disuria y retención urinaria) **Alteraciones del sistema inmunológico Raras:** reacciones alérgicas (p.ej., disnea, broncoespasmo, sibilancias, edema angioneurótico) y anafilaxia **Alteraciones generales y condiciones del lugar de administración** Frecuentes: fatiga **3.9 Sobredosis -** Síntomas. En principio, en las intoxicaciones con tramadol se puede esperar un cuadro sintomatológico similar al de otros analgésicos de acción central (opioides). En particular, este cuadro incluye miosis, vómitos, colapso cardiovascular, perturbación del conocimiento hasta estados comatosos, convulsiones y depresión respiratoria o incluso paro respiratorio. - Tratamiento . Se deben observar las normas generales para casos de emergencia consistentes en mantener despejadas las vías respiratorias (aspiración!), mantener la respiración y circulación según el cuadro sintomatológico. En caso de depresión respiratoria se debe utilizar la naloxona como antídoto. En experimentos con animales, naloxona no ha demostrado tener efecto en las convulsiones. En estos casos debería administrarse diazepam por vía intravenosa. En el caso de una intoxicación con medicamentos orales, una descontaminación gastrointestinal con carbón activado o mediante un lavado gástrico sólo se recomienda dentro de 2 horas después de la toma de tramadol. La descontaminación gastrointestinal en un momento más tarde puede ser útil en el caso de una intoxicación con cantidades excepcionalmente grandes o formulaciones de liberación prolongada. Mediante hemodiálisis o hemofiltración se eliminan cantidades mínimas de tramadol sérico. Por lo tanto, el tratamiento de la intoxicación aguda con Tramal Long mediante hemodiálisis o hemofiltración únicamente no es adecuado para la desintoxicación. **4. DATOS FARMACÉUTICOS / 4.1 Lista de excipientes Tramal Long comprimidos recubiertos 50 mg Excipientes:** celulosa microcristalina, hipromelosa, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, lactosa monohidrato, macrogol 6000, propilenglicol, talco, dióxido de titanio (E 171), óxido de hierro amarillo (E 172). Tramal Long comprimidos recubiertos 100 mg Excipientes: hipromelosa 100.000 mPa.s, dióxido de silicio coloidal, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, hipromelosa 2910, lactosa monohidrato, macrogol 6000, propilenglicol, talco, dióxido de titanio (E172). Tramal Long comprimidos recubiertos 150 mg Excipientes: hipromelosa 100.000 mPa.s, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, hipromelosa 6 m Pa.s, lactosa monohidrato, macrogol 6000, propilenglicol, talco, colorante D&C amarillo N° 10 (E-104), óxido de hierro rojo (E-172), dióxido de titanio. Tramal Long comprimidos recubiertos 200 mg Excipientes: hipromelosa, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, macrogol 6000, propilenglicol, talco, dióxido de titanio, colorante D&C amarillo N°10 (E-104), óxido de hierro rojo (E-172), óxido de hierro café (E-172). **4.2 Incompatibilidades** No aplica.**

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL 1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO** Zaldiar 37.5 mg/325 mg, comprimidos recubiertos. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Zaldiar 37.5 mg/325 mg, comprimidos recubiertos. Un comprimido recubierto contiene 37.5 mg de tramadol clorhidrato y 325 mg de paracetamol. Para la lista completa de excipientes, véase la sección 5.1. Comprimido recubierto color amarillo pálido. **3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS PARTICULARES** 3.1 Indicaciones terapéuticas Zaldiar está indicado para el tratamiento sintomático del dolor moderado a severo, agudo y crónico. El uso de Zaldiar debe restringirse a pacientes cuyo dolor moderado a severo se considere que requiera una combinación de tramadol clorhidrato y paracetamol (véase también la Sección 5.1). 3.2 Posología y método de administración Posología: El uso de Zaldiar debe restringirse a pacientes cuyo dolor moderado a severo se considere que requiera una combinación de tramadol clorhidrato y paracetamol. La dosis debe ajustarse de acuerdo con la intensidad del dolor y la sensibilidad del paciente individual. Deberá seleccionarse generalmente la dosis efectiva más baja para analgesia. No debe excederse la dosis total de 8 comprimidos (equivalente a 300 mg de tramadol clorhidrato y 2600 mg de paracetamol) por día. El intervalo de dosificación no debe ser menor a seis horas. Adultos y Adolescentes (16 años y mayores) Se recomienda una dosis inicial de dos comprimidos de Zaldiar (equivalente a 75 mg de tramadol clorhidrato y 650 mg de paracetamol). Se pueden tomar dosis adicionales, tantas como sea necesario, sin que se exceda la cantidad de 8 comprimidos (equivalente a 300 mg de tramadol clorhidrato y 2600 mg de paracetamol) por día. El intervalo de dosificación no debe ser menor a seis horas. Bajo ninguna circunstancia deberá administrarse Zaldiar por más tiempo de lo estrictamente necesario (véase también la sección 4.4). Si se requiere el uso repetido o el tratamiento a largo plazo con Zaldiar como resultado de la naturaleza y severidad de la enfermedad, entonces deberá llevarse a cabo un monitoreo regular y cuidadoso (con pausas en el tratamiento, cuando sea posible), para evaluar si es necesaria o no la continuación del tratamiento. Población pediátrica No se ha establecido el uso efectivo y seguro de Zaldiar en niños menores de 16 años. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento en esta población. Pacientes de edad avanzada Generalmente no es necesario un ajuste de dosis en pacientes de hasta 75 años de edad sin insuficiencia renal o hepática clínicamente manifiesta. La eliminación del tramadol se puede prolongar en pacientes mayores de 75 años de edad. Por lo tanto, si resulta necesario, el intervalo de dosificación se ampliará de acuerdo con las necesidades del paciente. Insuficiencia renal/diálisis Debido a la presencia de paracetamol Zaldiar no debe administrarse en paciente con insuficiencia renal severa, (clearance de creatinina <10 mL/min), y la eliminación del tramadol puede ser más tardada. En estos pacientes, la prolongación de los intervalos de dosificación debe ser considerada cuidadosamente de acuerdo con los requerimientos del paciente. Insuficiencia hepática En pacientes con insuficiencia hepática la eliminación del tramadol está retardada. En estos pacientes, la prolongación de los intervalos de dosificación debe ser considerada cuidadosamente de acuerdo con los requerimientos del paciente (véase la sección 4.4). Debido a la presencia de paracetamol Zaldiar no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática severa (véase sección 4.3). Método de administración Uso vía oral. Los comprimidos deberán deglutirse enteros, con una cantidad suficiente de líquido. No deberán estar rotos o masticados. 3.3 Contraindicaciones - Hipersensibilidad a las sustancias activas, al amarillo hidrosol o a cualquier uno de los excipientes que se mencionan en la sección 6.1. - Intoxicación aguda con alcohol, medicamentos hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides o medicamentos psicotrópicos. - Zaldiar no debe administrarse a pacientes que estén recibiendo inhibidores de la monoamino oxidasa o dentro del periodo de dos semanas después de su suspensión (véase sección 4.5). - Insuficiencia hepática severa - epilepsia no controlada con tratamiento (véase sección 4.4). 3.4 Precauciones y advertencias especiales respecto a su uso Advertencias - En adultos y adolescentes de 12 años y mayores no se debe exceder la dosis máxima de 8 comprimidos de Zaldiar. Para evitar la sobredosis involuntaria, se deberá recomendar a los pacientes que no excedan la dosis recomendada y que no usen concurrentemente ningún otro producto que contenga paracetamol (incluyendo los medicamentos que no requieren receta médica) o tramadol clorhidrato sin la supervisión de un médico. - No se recomienda el uso de Zaldiar en casos de insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina < 10 mL/min). - En pacientes con deficiencia hepática severa no se deberá usar Zaldiar (véase Sección 4.3). Los riesgos de la sobredosis con paracetamol son mayores en pacientes con enfermedad hepática alcohólica no cirrótica. En casos moderados, se deberá considerar cuidadosamente la prolongación del intervalo de dosificación. - En casos de insuficiencia respiratoria severa no se recomienda el uso de Zaldiar. - Tramadol clorhidrato no se recomienda como un sustituto en pacientes dependientes de opioides. Aunque es un agonista de opioide, el tramadol clorhidrato no puede suprimir los síntomas de privación de la morfina. - Se han reportado convulsiones en pacientes tratados con tramadol clorhidrato susceptibles a ataques o que toman otros medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo, especialmente inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, analgésicos de acción central o anestesia local. Los pacientes epilépticos que son controlados con un tratamiento o los pacientes susceptibles a las convulsiones deben ser tratados con Zaldiar sólo si hay razones de peso. Se han reportado convulsiones en pacientes a quienes se administra tramadol clorhidrato en los niveles recomendados de dosis. El riesgo puede incrementarse cuando las dosis de tramadol clorhidrato exceden al límite superior de la dosis recomendada. Precauciones para su uso Zaldiar debe utilizarse con precaución en pacientes dependientes de opioides, o en pacientes con traumatismo craneal, en pacientes propensos a trastornos convulsivos, trastornos de los conductos biliares, en estado de shock, en un estado alterado de conciencia por razones desconocidas, con problemas que afecten el centro respiratorio o la función respiratoria, o con una elevada presión intracranial. La sobredosis de paracetamol puede ocasionar toxicidad hepática en algunos pacientes. En dosis terapéuticas, el tramadol clorhidrato tiene el potencial de ocasionar síntomas de síndrome de abstinencia del fármaco, similares a los ocurridos con la abstinencia de opioides. En raras ocasiones, se han reportado casos de dependencia y abuso (véase la sección 4.8). En un estudio, se reportó que el uso de tramadol clorhidrato durante la anestesia general con enflurano y óxido nítrico mejoraba el recuerdo intraoperatorio. Hasta que esté disponible más información, se debe evitar el uso de tramadol clorhidrato en niveles bajos de anestesia. 3.5 Interacciones con otros productos farmacéuticos y otras formas de interacción El uso concomitante está contraindicado con: - Inhibidores no selectivos de la MAO Riesgo de síndrome serotoninérgico: diarrea, taquicardia, hiperhidrosis, temblores, estado confusional, incluso coma. - Inhibidores selectivos de la MAO-A Extraprolación de los inhibidores no selectivos de la MAO Riesgo de síndrome serotoninérgico: diarrea, taquicardia, hiperhidrosis, temblores, estado confusional, incluso coma. - Inhibidores selectivos de la MAO-B. Síntomas de excitación central que evocan el síndrome serotoninérgico: diarrea, taquicardia, hiperhidrosis, temblores, estado confusional, incluso coma. En caso de tratamiento reciente con inhibidores de la MAO, debe haber un periodo de dos semanas antes de iniciar el tratamiento con tramadol clorhidrato. No se recomienda el uso concomitante con: - Alcohol El alcohol aumenta el efecto sedante de los analgésicos opioides. El efecto en el estado de alerta puede hacer riesgoso conducir vehículos y el uso de máquinas peligrosas. Evitar la ingesta de bebidas alcohólicas y de productos medicinales que contengan alcohol. - Carbamazepina y otros inductores enzimáticos. Riesgo de reducción en la eficacia y menor duración debido a la disminución en las concentraciones plasmáticas de tramadol. Uso concomitante que debe tomarse en consideración: - El uso terapéutico concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs), los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (SNRIs), los inhibidores de la MAO (véase sección 4.3), antidepresivos tricíclicos y mirtazapina pueden ocasionar toxicidad por serotonina. El síndrome serotoninérgico es probable cuando se observa alguno de los signos siguientes: Clonus espontáneos Clonus inducible u ocular con agitación o diaforesis Temblor e hiperreflexia Hipertonía y temperatura corporal >38°C y clonus oclar o clonus inducible. El retiro de los medicamentos serotoninérgicos generalmente provoca una rápida mejoría. El tratamiento depende del tipo y gravedad de los síntomas. - Otros derivados opioides (incluyendo fármacos antitusivos y tratamientos sustitutos), benzodiazepinas y barbitúricos. Incremento en el riesgo de depresión respiratoria que puede ser fatal en casos de sobredosis. - Otros depresores del sistema nervioso central, como otros derivados opioides (incluyendo fármacos antitusivos y tratamientos sustitutos), barbitúricos, benzodiazepinas, otros ansiolíticos, hipnóticos, antidepresivos sedantes, antihistamínicos sedantes, neurolepticos, medicamentos antihipertensivos de acción central, talidomida y baclofeno. Estas sustancias activas pueden ocasionar un aumento en la depresión central. El efecto en el estado de alerta puede hacer riesgoso conducir vehículos y el uso de máquinas peligrosas. - Como sea médicamente apropiado, se deberán realizar evaluaciones periódicas del tiempo de protrombina cuando se administren concurrentemente Zaldiar y compuestos del tipo warfarina debido a que ha habido reportes de aumento en el INR. - Otras sustancias activas que se sabe que inhiben el CYP3A4, como por ejemplo el ketoconazol y eritromicina, pueden inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación), probablemente también el metabolismo del metabolito O-desmetilado actual. No se ha estudiado la importancia clínica de dicha interacción. - Tramadol puede inducir convulsiones e incrementar el potencial para los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs), los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (SNRIs), los antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros productos medicinales que reducen el umbral convulsivo (como el bupropión, mirtazapina, tetrahidrocannabinol) para causar convulsiones. - En un limitado número de estudios la aplicación pre y postoperatoria del antagonista 5-HT3 antiemético ondansetrón incrementó el requerimiento de tramadol clorhidrato en pacientes con dolor postoperatorio. 3.6 Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo: Debido a que Zaldiar es una combinación fija de ingredientes activos incluyendo tramadol clorhidrato, no se debe usar durante el embarazo. Datos respecto al paracetamol: Estudios epidemiológicos en el embarazo en seres humanos no han mostrado efectos adversos debido al paracetamol empleado en las dosificaciones recomendadas. Datos respecto al tramadol clorhidrato: El tramadol clorhidrato no debe utilizarse durante el embarazo debido a que no existe evidencia adecuada disponible para evaluar la seguridad de tramadol clorhidrato en mujeres embarazadas. Tramadol clorhidrato administrado antes o durante el parto no afecta la contractilidad uterina. En neonatos puede inducir cambios en la frecuencia respiratoria que generalmente no son clínicamente relevantes. El tratamiento a largo plazo durante el embarazo puede conducir a síntomas de abstinencia en el recién nacido después del parto, como consecuencia de la habituación. Lactancia: Debido a que Zaldiar es una combinación fija de ingredientes activos incluyendo tramadol clorhidrato, no se debe usar durante la lactancia. Datos respecto al paracetamol: El paracetamol es excretado en la leche materna pero no en una cantidad clínicamente significativa. Los datos publicados disponibles no contraindicán la lactancia por parte de mujeres que utilicen productos farmacéuticos de un único ingrediente que contengan sólo paracetamol. Datos respecto al tramadol clorhidrato: El tramadol clorhidrato y sus metabolitos se encuentran en pequeñas cantidades en la leche materna humana. Un bebé podría ingerir aproximadamente 0.1% de la dosis administrada a la madre. Tramadol clorhidrato no debe ingerirse durante la lactancia. Fertilidad: La vigilancia post comercialización no sugiere un efecto del tramadol en la fertilidad. Estudios realizados en animales no mostraron un efecto de tramadol en la fertilidad. No se han realizado estudios sobre la fertilidad con la combinación de tramadol y paracetamol. 3.7 Efectos en la capacidad para manejar y usar máquinas: Tramadol clorhidrato puede ocasionar somnolencia o mareos, que pueden ser acentuados por alcohol u otros depresores del SNC. Si se ve afectado, el paciente no debe manejar ni operar ningún tipo de maquinaria. 3.8 Efectos no deseados: Los efectos no deseados reportados más comúnmente durante los ensayos clínicos llevados a cabo con la combinación paracetamol/tramadol clorhidrato fueron náusea, mareos y somnolencia, observados en más de 10% de los pacientes. Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan los efectos no deseados en orden decreciente de gravedad. Trastornos psiquiátricos: - Comunes ( $\geq 1/100$  a < 1/10): estado confusional, cambios de humor, ansiedad, nerviosismo, ánimo eufórico, trastornos del sueño. - No comunes ( $\geq 1/1000$  a < 1/100): depresión, alucinaciones, pesadillas, amnesia. - Raros ( $\geq 1/10000$  a < 1/1000): delirio, farmacodependencia. Vigilancia posterior a la comercialización: - Muy raro (< 1/10000): abuso Trastornos del sistema nervioso central: - Muy comunes ( $\geq 1/10$ ): somnolencia, mareos. - Comunes ( $\geq 1/100$  a < 1/10): cefalea, temblores. - No comunes ( $\geq 1/1000$  a < 1/100): contracciones musculares involuntarias, parestesia. - Raros ( $\geq 1/10000$  a < 1/1000): convulsiones, ataxia, trastornos del habla, síncope. Trastornos de la visión: - Raros ( $\geq 1/10000$  a < 1/1000): visión borrosa, miosis, midriasis Trastornos del oído y del laberinto: - No comunes ( $\geq 1/1000$  a < 1/100): tinnitus Trastornos cardíacos: - No comunes ( $\geq 1/1000$  a < 1/100): arritmia, taquicardia, palpitaciones. Trastornos vasculares: - No comunes ( $\geq 1/10000$  a < 1/1000): hipertensión, bochorno. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: - No comunes ( $\geq 1/1000$  a < 1/100): disnea. Trastornos gastrointestinales: - Muy comunes ( $\geq 1/100$  a < 1/10): náusea. - Comunes ( $\geq 1/100$  a < 1/10): vómito, estreñimiento, boca seca, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, flatulencias. - No comunes ( $\geq 1/1000$  a < 1/100): disfgia, melaena. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: - Comunes ( $\geq 1/100$  a < 1/10): hiperhidrosis, prurito. - No comunes ( $\geq 1/1000$  a < 1/100): reacciones dérmicas (ej. sarpullido, urticaria). Trastornos del sistema renal y urinario: - No comunes ( $\geq 1/1000$  a < 1/100): trastornos de la micción (disuria y retención urinaria), albuminuria. Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: - No comunes ( $\geq 1/1000$  a < 1/100): escalofríos, dolor torácico. Investigaciones: - No comunes ( $\geq 1/1000$  a < 1/100): incremento en las transaminasas. Aunque no se observaron durante los ensayos clínicos, no se puede excluir la ocurrencia de los siguientes efectos no deseados que se sabe que están relacionados con la administración del tramadol clorhidrato o paracetamol: Tramadol clorhidrato: - Hipotensión postural, bradicardia, colapso. La vigilancia posterior a la comercialización del tramadol clorhidrato ha revelado alteraciones poco comunes de efecto tipo warfarina, incluyendo la elevación de los tiempos de protrombina. - Casos raros ( $\geq 1/10000$  a < 1/1000): reacciones alérgicas con síntomas respiratorios (ej. disnea, broncoespasmos, jadeos, edema angioneurótico) y anafilaxia. - Casos raros ( $\geq 1/10000$  a < 1/1000): cambios en el apetito, debilidad motora y depresión respiratoria. - Se pueden presentar efectos secundarios psíquicos después de la administración de tramadol clorhidrato que varían individualmente en intensidad y naturaleza (dependiendo de la personalidad y de la duración de la medicación). Estos incluyen cambios en el estado de ánimo, (generalmente ánimo eufórico, ocasionalmente disforia), cambios en la actividad (generalmente supresión, ocasionalmente aumento) y cambios en la capacidad cognitiva y sensorial (ej. trastornos en la toma de decisiones, percepción). - Se ha reportado empeoramiento del asma aunque no se ha establecido una relación causal. - Pueden presentarse síntomas de síndrome de abstinencia a fármaco, similares a los que ocurren durante el retiro de opioides como los siguientes: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipericinesia, temblores y síntomas gastrointestinales. Otros síntomas que se han observado muy raramente si se discontinúa abruptamente el tramadol clorhidrato incluyen: ataques de pánico, ansiedad severa, alucinaciones, parestesia, tinnitus y síntomas inusuales del SNC. Paracetamol: - Los efectos adversos del paracetamol son raros pero puede presentarse hipersensibilidad incluyendo sarpullido. Ha habido reportes de discrasias sanguíneas incluyendo trombocitopenia y agranulocitosis, pero no necesariamente estuvieron relacionados causalmente con el paracetamol. - Ha habido varios reportes que sugieren que el paracetamol puede producir hipoprotrombinemia cuando se administra con compuestos similares a la warfarina. En otros estudios, el tiempo de protrombina no cambió. 3.9 Sobredosis: Zaldiar es una combinación fija de ingredientes activos. En caso de sobredosis, los síntomas pueden incluir los signos y síntomas de toxicidad de tramadol clorhidrato o paracetamol o de estos dos ingredientes activos. Síntomas de sobredosis con tramadol clorhidrato: En principio, en caso de intoxicación con tramadol clorhidrato, se esperan síntomas similares a los de otros analgésicos de acción central (opioides). Estos incluyen en particular, miosis, vómito, colapso cardiovascular, trastornos de la consciencia hasta el coma, convulsiones y depresión respiratoria hasta el paro respiratorio. Síntomas de sobredosis con paracetamol: Un caso de sobredosis es de particular preocupación en niños pequeños. Los síntomas de sobredosis con paracetamol durante las primeras 24 horas son palidez, náuseas, vómito, anorexia y dolor abdominal. El daño hepático puede verse observable 12 a 48 horas después de la ingesta. Pueden ocurrir anomalías del metabolismo de la glucosa y acidosis metabólica. En casos de envenenamiento severo, la insuficiencia hepática puede progresar a encefalopatía, coma y muerte. Puede desarrollarse insuficiencia renal aguda con necrosis tubular aguda incluso en ausencia de daño hepático severo. Se han reportado arritmias cardíacas y pancreatitis. Es posible el daño hepático en adultos que han tomado 7.5-10 g o más de paracetamol. Se considera que cantidades excesivas de un metabolito tóxico (al que generalmente se le elimina su toxicidad mediante glutatión cuando se ingieren dosis normales de paracetamol), se unen de forma irreversible al tejido hepático. Tratamiento de emergencia: - Transferir inmediatamente a una unidad especializada. - Mantener las funciones respiratoria y circulatoria. - Antes de iniciar el tratamiento, se debe tomar una muestra de sangre lo más rápido posible después de una sobredosis con el objetivo de medir la concentración plasmática de paracetamol y tramadol, y también para realizar pruebas hepáticas. - Realizar pruebas hepáticas al inicio (de la sobredosis) y repetir cada 24 horas. Generalmente se observa un aumento en las enzimas hepáticas (ASAT, ALAT), que se normaliza después de una o dos semanas. - Vaciar el estómago del paciente provocándole el vómito (cuando éste se encuentre consciente) por medio de irrigación o lavado gástrico. - Se deben instituir medidas de apoyo como mantener la permeabilidad de las vías aéreas y mantener la función cardiovascular; se deberá usar naloxona para la reversión de la depresión respiratoria; las convulsiones se pueden controlar con diazepam. - El tramadol clorhidrato se elimina del suero de forma mínima por medio de hemodiálisis o hemofiltración. Por lo tanto, el tratamiento de intoxicación aguda con Zaldiar solamente con hemodiálisis o hemofiltración no es adecuado realizarlo para la desintoxicación. Es esencial el tratamiento inmediato en el manejo de sobredosis con paracetamol. A pesar de la ausencia de síntomas tempranos significativos, los pacientes deberán ser referidos urgentemente a un hospital para su atención médica inmediata y cualquier adulto o adolescente que haya ingerido cerca de 7.5 g o más de paracetamol en las 4 horas previas o cualquier niño que haya ingerido  $\geq 150$  mg/kg de paracetamol en las 4 horas previas deben ser sometidos a un lavado gástrico. Se deberán determinar las concentraciones en sangre de paracetamol 4 horas después de la sobredosis para poder evaluar el riesgo de desarrollo de daño hepático (vía el nomograma de sobredosis con paracetamol). Tal vez sea necesaria la administración de metionina vía oral o N-acetilcisteína (NAC) vía intravenosa que podrían tener un efecto beneficioso hasta por lo menos 48 horas después de la sobredosis. La administración de NAC vía intravenosa es de mayor beneficio cuando se inicia dentro de las primeras 8 horas después de la sobredosis. Sin embargo, deberá administrarse NAC aun si el tiempo de presentación es mayor a 8 horas después de la sobredosis y continuar con una terapia completa. El tratamiento con NAC deberá iniciarse inmediatamente cuando se sospeche de una fuerte sobredosis. Debe haber disponibles medidas de apoyo. Independientemente de la cantidad reportada de paracetamol ingerido, el antídoto para el paracetamol, NAC, debe administrarse vía oral o intravenosa, tan pronto como sea posible. Si se puede, dentro de las primeras 8 horas después de la sobredosis. 5. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS PARTICULARES 5.1. Lista de excipientes: Celulosa, almidón pregelatinizado, almidón glicolato de sodio, almidón de maíz, estearato de magnesio, hipromelosa, dióxido de titanio, macrogol 400, óxido de hierro amarillo, polisorbato 80, cera carnaua. 5.2. Incompatibilidades No aplicable. 5.3. Vida útil 3 años. 5.4. Precauciones especiales para su almacenamiento Almacenar a no más de 25°C. 5.5. Naturaleza y contenido del frasco Zaldiar es envasado en blíster PVC/aluminio. Estuche de cartulina conteniendo 20 comprimidos recubiertos. 5.6 Precauciones especiales para su desecho Cualquier producto que no se utilice o material de basura deberá ser desechado de acuerdo con los requerimientos legales.

# ROCHE ONCOLOGÍA

Liderando nuevos caminos para el  
tratamiento del cáncer



*Doing now what patients need next*



# Nestlé

Good Food, Good Life



## Nuevo sitio [www.nutrigroup.cl](http://www.nutrigroup.cl)

Como una forma de apoyar el trabajo de los Profesionales de la Salud, Nestlé lanza el nuevo portal **Nutrigroup**, donde usted podrá acceder a:

- ✓ Herramientas nutricionales
- ✓ Investigaciones y temas científicos
- ✓ Revistas con información de interés
- ✓ Libros de nutrición y salud
- ✓ Materiales educativos para entregar a sus pacientes

**Nestlé invita a los profesionales a ser parte de esta nueva comunidad!**

**NutriGROUP**  
Nutrición / Salud / Bienes

