

Primera edición

Oncología Clínica.

2 0 2 2

Jose Manuel Rubio Machuca
Juan Carlos Calderón
Milton Fabricio Medina Quevedo
Erika Tatiana Muñoz Argudo
Lissette Del Pilar Yagual Bohórquez
Efraín Cristobal Bastidas Suarez.

ISBN: 978-9942-42-228-6



9789942422286

DOI

INDEXADO

<https://doi.org/10.16921/Naciones.24>



GRUPO EDITORIAL
NACIONES

Primera edición

Oncología

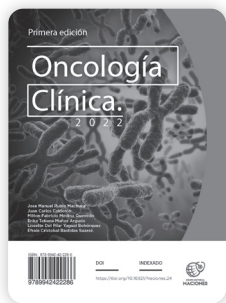
Clínica.

2 0 2 2

Jose Manuel Rubio Machuca
Juan Carlos Calderón
Milton Fabricio Medina Quevedo
Erika Tatiana Muñoz Argudo
Lisette Del Pilar Yagual Bohórquez
Efraín Cristobal Bastidas Suarez.

2022





ONCOLOGÍA CLÍNICA

Descriptores: Libro de Ciencias Médicas, Oncología.

Autores: Jose Manuel Rubio Machuca, Juan Carlos Calderón, Milton Fabricio Medina Quevedo, Erika Tatiana Muñoz Argudo, Lissette Del Pilar Yagual Bohórquez, Efraín Cristóbal Bastidas Suarez.

Validados por pares ciegos.

Editado: Grupo Editorial Naciones.

Diseño y diagramación: RiWOZ publicidad

Cuenta con código DOI e indexación en Crossref.

<https://doi.org/10.16921/Naciones.24>

ISBN: 978-9942-42-228-6

Quedan rigurosamente prohibidas, bajo las sanciones en las leyes, la producción o almacenamiento total o parcial de la presente publicación, incluyendo el diseño de la portada, así como la transmisión de la misma por cualquiera de sus medios tanto si es electrónico, como químico, mecánico, óptico, de grabación o bien de fotocopia, sin la autorización de los titulares del copyright.

Guayaquil- Ecuador 2022

CONTENIDO

Capítulo 1 CARCINOGENESIS, ASPECTOS MOLECULARES.	5
Capítulo 2 ESTADIFICACION Y PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO.	17
Capítulo 3 MORBI-MORTALIDAD SUPERIOR: CANCER DE MAMA.	33
Capítulo 4 MORBI-MORTALIDAD SUPERIOR: CANCER DE PULMÓN.	49
Capítulo 5 MORBI-MORTALIDAD SUPERIOR: CANCER DE COLORRECTAL.	57

CAPÍTULO:

1

CARCINOGENESIS, ASPECTOS MOLECULARES.

Las medidas de frecuencia de patología juegan un papel importante en toda explicación epidemiológica; no obstante, llegan a confundirse como situaciones semejantes, por lo que es fundamental comenzar definiéndolas correctamente.

Las medidas de prevalencia describen la proporción poblacional que padece la patología analizada en un momento determinado; dichos enfermos tienen la posibilidad de ser nuevos o sobrevivientes de la patología. Las medidas de incidencia, sin embargo, se refieren sólo al número de casos nuevos que aparecen en un tiempo determinado. La prevalencia es dependiente por supuesto de la incidencia, empero además de la duración de la patología, por los cambios de recuperación o esperanza de vida de los pacientes.



CARCINOGENESIS

La carcinogénesis es el proceso por medio de las cual células tradicionales se convierten en células malignas. Nuestro organismo está formado por 100 billones de células diferenciadas que cumplen funcionalidades concretas y, a distinción de las células del sistema nervioso central (SNC), padecen separación celular controlada por un sistema estimulador y otro inhibitorio, los cuales son comandados por 23 cromosomas heredados de la mamá y 23 del papá.

El material genético es ordenado en 4 bases –adenina, timina, guanina y citosina–, que, como peldaños de una escalera, permanecen soportadas sobre una pentosa fosforilada, la desoxirribosa, conformando un ácido nucleico nombrado ADN (ácido desoxirribonucleico). Al existir 2 hebras de ADN enrolladas sobre sí mismas, se acoplan la adenina con la timina y la guanina con la citosina, conformando tal verdaderos pares de bases.

Hay proteínas primordiales llamadas histonas que participan en la organización (empaquetamiento) y funcionalidad (transcripción del código genético) dentro del núcleo.

Cada célula, en sus 46 cromosomas, aloja entre 30,000 y 40,000 genes, los cuales poseen un número variable de pares de bases, a partir de millares hasta millones. De allí que ciertos genes sean de más grande longitud que otros, al igual que los cromosomas.

Cada gen tiene sectores (exones) reguladores de la transcripción del código desde el gen hacia el citoplasma

para la síntesis de proteínas estructurales o enzimáticas, y esa transcripción se cumple por medio del ARN (ácido ribonucleico), donde la sacarosa desoxirribosa es reemplazado por la ribosa y la base timina por el uracilo. Este ARN mensajero hace la transducción del mensaje del núcleo al ribosoma localizado como orgánulo dentro del citoplasma celular, y ahí se “fabrica” la proteína que cumplirá funcionalidades concretas dentro y fuera de la célula. Además, hay regiones de ADN no codificadoras que se llaman intrones.

Los microsatélites son fragmentos cortos de ADN cíclico que hay en todos los cromosomas. El número de microsatélites se ha vinculado al área de la carcinogénesis, ya que generan cierta inestabilidad del genoma. En la especie humana hay unos genes «reprimidos» (debido a que se «van silenciando» durante la embriogénesis y organogénesis) por efectos epigenéticos.

Aquellos «genes reprimidos» tienen la posibilidad de ser activados nuevamente y la célula volver a su estado totipotencial. La desrepresión pertenece a los mecanismos biológicos que puede cumplirse en una célula cancerosa, y dicha célula volverse indiferenciada, libre a todos los mecanismos regulatorios e inmortal. Dichos hechos argumentan cómo, una vez que se crea el cáncer, ciertos antígenos que solamente son expresados en células primitivas tienen la posibilidad de volver a expresarse y sirven como marcadores tumorales.

La duplicación celular es hecha por medio del ciclo normal de la célula, que consta de las próximas etapas:

- Etapa G0: la célula está en estado quiescente.
- Etapa G1 (GAP = intervalo): la célula acopla los recursos necesarios para la duplicación de material genético (9 h).
- Etapa S: en esta etapa se cumple la duplicación del material genético (10 h).
- Etapa G2: la célula se elabora para la mitosis (ya hay 2 cromátides) (4.5 h).
- Etapa M: mitosis (la célula mamá da origen a 2 células hijas) y citocinesis (separación física del citoplasma en 2 células hijas a lo extenso de la separación celular). La pérdida de los puntos de control conlleva el desarrollo del cáncer (punto G1 en la transición G1-S; punto G2 en la transición G2-M).

Factores de peligro en el desarrollo de cáncer

Elemento de peligro vinculada a más grande posibilidad de que una persona desarrolle una patología u otro problema de salud. El análisis de cohortes, es el que mejor identifica componentes de peligro, al ser observacional y prospectivo. Las personas son valoradas en funcionalidad de la existencia o ausencia de exposición a un definido elemento de peligro. En un inicio, todos los elementos competidores permanecen libres de la patología de interés y son continuos a lo largo del tiempo; si al finalizar dicho lapso de observación la incidencia de la patología es más grande en el conjunto de expuestos al elemento de peligro, se concluye existente agrupación entre la exposición a la variable y la incidencia de la patología.

Carcinógenos del medio ambiente

Carcinógeno es aquel cuya gestión conlleva un aumento en la incidencia de neoplasias maligna. La etiología del cáncer permanece indefinida; no obstante, notable prueba indica la predominación de componentes del medio ambiente y del estilo de vida, lo que fue visto a partir del siglo XVI: Von Hohenheim (1700) asoció la minería al cáncer de pulmón, posiblemente por el gas radón; Hill (1761) asoció el tabaco al cáncer de la cavidad nasal; y P.Gramo. Unna (1894) asoció la exposición de la luz solar al cáncer de piel.

Daño a ADN y cáncer

El daño al ADN por diversos componentes conlleva mecanismos de compensación. En 1980, P. C. Hanawalt ha sido uno de los primeros en difundir mecanismos del daño al ADN inducido por radiación ultravioleta en fibroblastos humanos.

Ahora comprendemos que hay mecanismos que reparan el mal del ADN, como las vías NER (reparación de escisión de nucleótidos), BER (reparación de escisión de bases) y MMR (reparación por mal apareamiento de bases), los cuales trabajan de manera balanceada, por lo cual, en ausencia de uno, lo reemplaza otro.

La reacción de la célula ante el ADN dañado por medio de dichos sistemas de compostura es un proceso complejo de diversos pasos que incluye bastante más de 20 proteínas. Un defecto en cualquier persona de ellas confiere deficiencias en su compostura.

Cáncer hereditario

Pese a que el cáncer es considerado una patología adquirida, existe prueba de que los componentes hereditarios además poseen cierto papel. Estas neoplasias son causadas por mutaciones de genes supresores de tumores que están afectando a uno de los alelos de un gen mutado, lo cual supone que una mutación puntual en el otro alelo causa la aparición de la célula tumoral y, después, el carcinoma.

Sistema inmune, inflamación y cáncer

Las células T reguladoras son relevantes en la homeostasis celular, debido a que ejercen efectos supresores frente a infecciones, por medio de contacto célula a célula o liberación de interleucina (IL) 2, IL-10, componente de aumento transformante β , IL-35 y activación de la vía PD1.

Los neutrófilos son considerados la primera línea de custodia a lo largo de infecciones e inflamación, ejerciendo su acción por medio de fagocitosis y enzimas antimicrobianas; no obstante, además se hallan en el microambiente de diferentes neoplasias como consecuencia de quimiocinas que los atraen. De acuerdo con la prueba disponible hasta dichos instantes, su presencia se asocia a un pobre pronóstico.

Las patologías inflamatorias del intestino idiopáticas (enfermedad de Crohn, peligro del 2.5%; colitis ulcerativa crónica, peligro del 3.7%) predisponen a peligro de desarrollar cáncer colorrectal a lo largo de 8-10 años más tarde del diagnóstico.

PRINCIPALES PUNTOS MOLECULARES DEL CÁNCER

Señales antiproliferación: la adaptabilidad de la célula tumoral

El ciclo celular, se conoce como un proceso regulado en la célula que genera la separación en 2 células hijas. La pérdida de control en el mecanismo de las vías de señalización de la proliferación celular hace que las células malignas generen una más grande capacidad proliferativa y evasión al sistema inmunológico.

Las señales antiproliferativas inhiben el incremento de las células habituales; no obstante, al inactivarse genes supresores de tumores, se alteran los mecanismos que bloquean el incremento celular, como la quiescencia celular por medio de G₀, en donde la célula sale del periodo celular y detiene su aumento, y la inducción al estado posmitótico.

La mayor parte de las señales antiproliferativas las regulan 2 proteínas supresoras de tumor, Rb y p53, las cuales poseen un papel central en designar si las células proliferan o acceden en senescencia o en apoptosis. Se demostró que el 70% de los tumores firmes muestran alteraciones en los genes supresores de tumor.

Retinoblastoma: el primordial guardián del genoma

La proteína supresora de tumor retinoblastoma (Rb) tiene como funcionalidad la restricción del paso de la etapa G₁ a la etapa S del periodo celular.

La proteína Rb interactúa con los miembros del elemento de transcripción E2F. La relación en medio de las proteínas

Rb y E2F bloquea la funcionalidad transactivadora de E2F y detiene el acceso de las células a la etapa S. A lo largo de la etapa del periodo celular G1, la proteína Rb está en su forma hipofosforilada, lo cual previene la producción de ciclinas y CDK al unirse a la proteína E2F.

Una vez que las células son estimuladas para proliferar por señales externas en su microambiente, las CDK concretas a la etapa G1 se acumulan y fosforilan a la proteína Rb, lo cual hace que E2F se libere y continúe este ciclo. La desfosforilación de la proteína Rb hace que la célula entre en senescencia.

Evasión de la apoptosis: un mecanismo primordial del proceso de malignización

La apoptosis es un proceso de muerte celular genéticamente programado para la supresión de células que poseen una variación o disfunción irreparable; se demostró que puede inducirse además en varias patologías humanas.

El proceso celular inicia con una condensación celular y la formación de vesículas que van a ser fagocitadas y digeridas por células vecinas. Se conocen 2 vías de inducción a la apoptosis: la vía mitocondrial, llamada vía intrínseca, y la vía inducida por receptores de muerte, llamada vía extrínseca. La apoptosis se puede activar una vez que el mal genético en la célula excede su capacidad de los mecanismos de compostura. El análisis de la apoptosis tiene bastante más de 40 años, nació como análisis de porqué de forma espontánea en tumores se muestra y se exagera con los tratamientos de radioterapia o quimioterapia. Otra observación se entregó por la resistencia a la apoptosis en las células malignas.

Angiogénesis: crecer o no crecer

La angiogénesis es el proceso biológico por el que se crean y crecen nuevos vasos sanguíneos desde vasos sanguíneos preexistentes. Es un mecanismo fundamental y importante en el desarrollo embrionario, en la regeneración de tejidos y en la cicatrización de heridas.

La angiogénesis tumoral es un proceso en el cual se induce la formación de vasos sanguíneos intratumorales desde las mismas células tumorales, promoviendo la formación de nuevos vasos sanguíneos en el tumor para su desarrollo y incremento. Este proceso se llama mimetismo vasculogénico.

La angiogénesis se activa además por hipoxia en los tejidos para conservar una oxigenación correcta. Una vez que un tejido sufre hipoxia, se activan mecanismos que inducen la expresión de proteínas proangiogénicas.

En los primeros componentes activados se hallan los componentes inducidos por la hipoxia (HIF), los cuales activan la expresión de genes proangiogénicos. La premisa del aumento tumoral dependiente de la angiogénesis es conceptualmente la observación de que es elemental, empero no suficiente, para avanzar el aumento tumoral, y aunque la falta de angiogénesis puede delimitar el aumento tumoral, la angiogénesis en un tumor posibilita, más no asegura, el aumento tumoral.

Proliferación: el ilimitado potencial replicativo en el cáncer

En los organismos, las células se hallan en estado quiescente y solamente varias células especializadas como las hematopoyéticas o las epiteliales mantienen su actividad proliferativa. Para eso, la célula ejecuta una secuencia de procesos biomoleculares llamados en general periodo celular, que se apoya en 4 etapas: G1, S, G2 y M. La transición de una etapa a otra en el periodo celular es regulada por diferentes proteínas, CDK, ciclinas y proteínas que regulan positiva (protooncogenes) o de manera negativa (genes supresores de tumor).

Para resguardar la totalidad de los cromosomas finalmente del periodo celular, la célula cuenta con una composición en cada extremo de los cromosomas exitosa como telómero, que, junto con la telomerasa y varias proteínas chaperonas, sirve como una capucha defensora para defender de la degradación del material genético tras completarse cada periodo de replicación. Las mutaciones esporádicas o heredadas en los genes que participan en estas vías de vigilancia contribuyen a aumentar el peligro de desarrollo de cáncer.

Aunque en determinados tipos de cánceres la sobrerregulación de la telomerasa pasa en estadios tempranos. La introducción de hTERT previamente o entre la senescencia y la crisis celular resulta en una inmortalización directa. La destreza de las células para detener el periodo celular luego de padecer un mal al ADN es determinante una vez que los genes se alteran, las células proliferan descontroladamente y se crea cáncer. En la actualidad hay averiguaciones en busca de fármacos

anticancerígenos, los primordiales candidatos para tales tácticas.

Metástasis: el camino aberrante de la extensión clonal

En el principio de la cascada de las metástasis, la angiogénesis permite la extensión del tumor primario y otorga un crecimiento del área de área vascular que posibilita que el tumor huya en la circulación y la extensión de implantes metastásicos.

La mayor parte de los tumores nacen sin actividad angiogénica, hay en el estadio in situ sin neovascularización por periodos largos. La neovascularización comienza una vez que un subgrupo de células dentro del tumor cambia hacia el fenotipo angiogénico. En algunas ocasiones este cambio puede pasar antecedente de que el tumor se encuentre del todo desarrollado (etapas preneoplásicas o preinvasoras).

Al final, la explicación y el razonamiento de los procesos celulares usuales en todos los tipos de cáncer llamados “sellos del cáncer” representan una fuente inconmensurable de modalidades y posibilidades, donde la indagación ha sentado las bases moleculares de estos procesos, las cuales han servido como plataforma para el desarrollo de novedosas tácticas para el procedimiento del cáncer encaminándonos en dirección hacia una medicina personalizada y de exactitud, en donde al silenciar o inhibir determinadas moléculas podemos derrumbar o mantener el control de patologías complicadas como el cáncer, generando menores efectos colaterales que impacten en la calidad de vida de los pacientes.

CAPÍTULO:

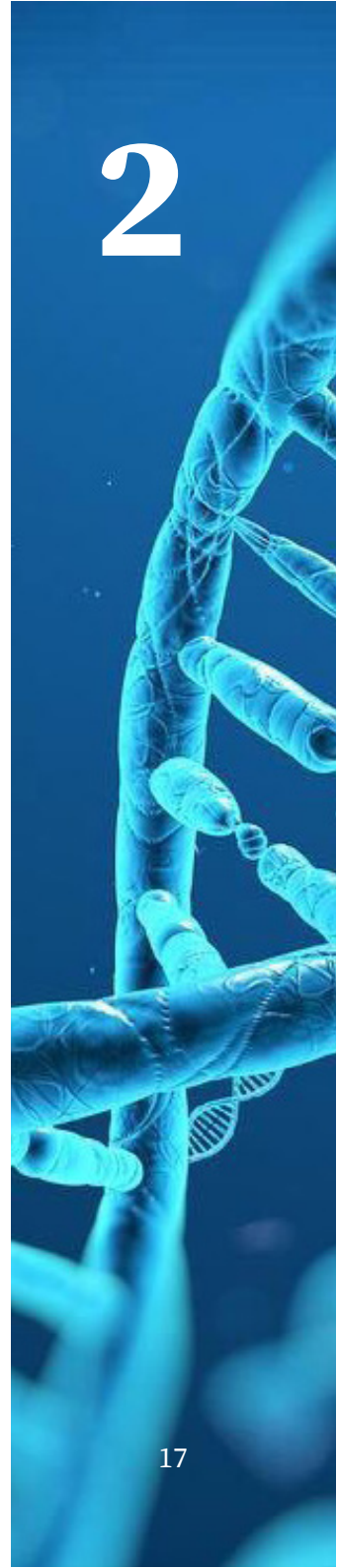
2

ESTADIFICACION Y PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO.

Las neoplasias malignas poseen como característica un aumento desordenado celular, tienen la posibilidad de conformar masas o tumores en el lugar en el cual se originan, y poseen la función de irrumpir tejidos vecinos y desarrollar aumento locorregional y a distancia.

La expansión de la patología en el instante del diagnóstico es fundamental pues ayuda a establecer el estado de la patología, el proyecto terapéutico ideal y, lo de mayor relevancia, establece el pronóstico de la patología. Se conoce de manera universal que los tumores confinados al lugar en el cual se originaron poseen mejor posibilidad de cura o mejor evolución universal que aquéllos que muestran expansión del tumor a tejidos vecinos o a distancia.

Es una categorización basada en propiedades de expansión anatómica.



La especificación de «T» deriva de las propiedades del tumor primario, y en la mayor parte de las neoplasias es un parámetro en milímetros o cm (mama, melanoma, cervicouterino), empero en varias otras neoplasias se determinará según la expansión en los estratos de los epitelios o expansión a tejidos circundantes (tubo digestivo, piel, endometrio, vulva, vía biliar). La explicación de «N», que deriva del vocablo inglesa nodal, se refiere a los ganglios linfáticos o del área linfoportadora relacionada con la zona del tumor. Y referente a la explicación de «M», captada del vocablo metástasis, y como su nombre sugiere, describirá la existencia o no de actividad tumoral distal.

En términos generales, dichos 3 límites morfológicos del tumor son agrupados, validados en monumentales series de pacientes y basados en algoritmos nos otorgan información que se traduce en conjuntos homogéneos de pacientes (etapas), y todos ellos muestra diferencias pronósticos de la patología.

Estas fases, al proveer información pronóstica, nos auxilian a establecer el procedimiento que beneficiaría mejor al paciente. Ejemplificando, nos ayudaría a escoger si es mejor operar a un paciente de manera primaria o someterlo a quimioterapia con objetivos neoadyuvantes.

Esta categorización es el estándar universal para las patologías oncológicas, aunque cabe decir que con el paso del tiempo se han encontrado otros componentes pronósticos aparte de los de TNM con enorme relevancia en el pronóstico, como marcadores tumorales y perfiles biológicos, que han ayudado a conceptualizar tratamientos más específicos. La categorización TNM muestra diferentes

nomenclaturas en relación a la manera e instante en que se hace la evaluación, así sea evaluación clínica prequirúrgica o subsiguiente a cualquier procedimiento, o si la lesión a revisar es secundaria a una recurrencia tumoral.

La información de TNM tienen que ser consignada en el expediente en el instante de hacer la etapificación. Una vez que está basada en límites macroscópicos, o sea, en los datos clínicos iniciales con los que el paciente es recibido en la consulta, sin haberse sometido a cualquier procedimiento anterior (clasificación puramente clínica), se le asigna como prefijo la letra «c» (cT, cN, cM), y para su evaluación nos valemos, aparte del estudio clínica, en estudios endoscópicos o imagenológicos que nos den una medida aproximada de la lesión o expansión del tumor.

Si el paciente es sometido a resección quirúrgica de manera inicial y los hallazgos tumorales originales permanecen basados en reportes histopatológicos, para su consignación se redacta el prefijo «p» (pT, pN, pM), y usualmente esta especificación es más precisa con en relación a los hallazgos clínicos.

Otra variable en esta categorización es una vez que la expansión de la patología se documenta subsiguiente a recibir cualquier tipo de procedimiento oncológico regularmente con el objetivo de minimizar la magnitud o expansión de la patología, como quimioterapia, radioterapia o inmunoterapia – tratamientos llamados neoadyuvantes–.

Una vez que se explica la lesión, se aplica la letra «y» y se sigue de «c» o «p» dependiendo de si la medición previa a

neoadyuvancia ha sido clínica o patológica (ycT, ycN, ycM o ypT, ypN, ypM), lo que nos ayuda a decidir básicamente el tipo de contestación que presentó frente a el procedimiento y indirectamente nos ayudaría a decidir la sucesión de procedimiento para objetivos de seguimiento. Los pacientes que son sometidos a neoadyuvancia no cambian de fase a lo largo de su funcionamiento, y en dichos casos la fase cínica inicial es la regidora del desempeño oncológico. En caso de que un paciente luego de procedimiento y lapso independiente de patología presente recurrencia de la misma se utilizará la letra «r» para nombrar la patología, considerando que la fase inicial no cambia ni con progresión ni en recurrencia (rTNM).

Una vez que alguno de los elementos de la patología en el instante de comenzar la categorización nos son desconocidos o no es viable medirlos de manera inicial, se usa la letra «x», esto solamente para los límites T o N; en caso de M desconocida se explica como cM0, y este parámetro debería ser utilizado lo menos viable, debido a que lo ideal es disponer de una categorización correcta.

Al final, en caso de que la patología sea un descubrimiento de autopsia, para nombrarla se utilizará la letra «a» previo a las propiedades de TNM (aTNM). Toda esta nomenclatura otorga a los doctores de manera breve la información universal sobre el estado de la patología.

Cabe resaltar que la fase de la patología inicial es la de mayor relevancia, y que una vez calificada no cambia y debería ser ésta la que dirija la elección terapéutica a continuar. Profundizando en el asunto de las propiedades tumorales mencionadas en el TNM, todas ellas cambian

dependiendo de la neoplasia estudiada; no son las mismas propiedades de T en cáncer de mama a las fronteras de T en cáncer renal o melanoma, puesto que todas estas neoplasias tienen modificaciones en supervivencia dependiendo del tamaño, involucramiento de ganglios linfáticos o invasión a distancia.

En lo cual hace referencia al tamaño de la lesión, el nombrado T cambia dependiendo del tipo de lesión que se encuentre estudiando.

De manera lógica, tenemos la posibilidad de concluir que, a más grande tamaño del tumor, la patología es más avanzada, empero esta característica no únicamente se limita a tamaños, sino que además es usualmente vinculada a extensión en las construcciones que les brindaron origen o a la hondura que invade en el tejido.

En féminas con senos pequeños o en hombres con cáncer de mama no es necesario una lesión abultada para tener un tumor de propiedades T4 y, no obstante, el hecho de que el tumor invada construcciones vecinas sí muestra una traducción pronóstica fundamental en la supervivencia a 5 años, debido a que reduce del 87 al 41%.

Para la estimación clínica del T se puede presentarse a estudios de imagen, como tomografía, resonancia magnética, ultrasonido o inclusive, en caso de cáncer de mama, mastografía. Con los recientes procedimientos de pesquisa en cáncer, los diagnósticos tempranos son más comunes, y poseemos tumores más pequeños que intentar. Debido a lo cual, las magnitudes de la lesión en milímetros hicieron que la categorización en ciertos tipos

de tumores, como en el cáncer de mama, se subdividan, y dichos subgrupos además poseen significancia pronóstica. Ejemplificando, la lesión cT1 que se define como una lesión ≤ 2 centímetros, con heridas más pequeñas se ha dividido en los subgrupos: T1m1, que tiene interacción con una lesión invasora ≤ 1 mm en su más grande magnitud; T1a, aquélla que mide bastante más de 1 mm empero es ≤ 5 mm; T1b, que mide de 5 a 10 mm, y T1c, que podría ser la lesión > 10 mm hasta los 20 mm.

En ciertos tumores, como melanoma, la medición de T es dependiente de la hondura de la lesión en vez del tamaño del eje más grande. En esta situación, se debería a que esta neoplasia tiene afinidad fundamental por la diseminación linfática, y a más grande hondura, la probabilidad de invasión y migración linfática se eleva, lo que representa más grande peligro de patología esparcida y muerte.

En lo en cuanto a el valor del estado de N, que explica el involucramiento de ganglios regionales, es un elemento bastante fundamental, debido a que representa el primer grado de diseminación fuera del tumor primario. En diversos estudios hechos en diversos tipos de tumor se ha encontrado una profunda relación entre la existencia de ganglios positivos y la existencia de recurrencia a la patología, el involucramiento de ganglios y la medida de la lesión en general generan disminución de la sobrevida universal.

Tasa de recurrencia local dependiendo del tamaño de tumor, compromiso del ganglio y extensión de la cirugía

	Mastectomía radical			Mastectomía radical modificada		
	< 2 cm	2.1-5 cm	> 5 cm	< 2 cm	2.1-5 cm	> 5 cm
Tamaño del tumor en centímetros	< 2 cm	2.1-5 cm	> 5 cm	< 2 cm	2.1-5 cm	> 5 cm
Tasa de recurrencia Locorregional (%)	6.8 (3/44)	2.8 (1/36)	0 (0/4)	6.5 (4/62)	5.6 (3/54)	10.0 (1/10)
Ganglios linfáticos enfermos	0	1-3	Más de 4	0	1-3	Más de 4
Tasa de recurrencia locorregional (%)	5.5 (6/109)	7.5 (5/67)	11.0 (11-57)	6.1 (11/81)	16.9 (14/83)	24.7 (18/73)

Relación del tamaño del tumor en el momento del diagnóstico y la supervivencia a 15 años de acuerdo a la presencia o no de ganglios linfáticos enfermos

Tamaño del tumor	Tamaño medio del tumor (cm)	Tamaño medio del tumor (cm)	Supervivencia después de 15 años (IC 95%)	Supervivencia después de 15 años (IC 95%)
	Ganglio (+)	Ganglio (-)	Ganglio (+)	Ganglio (-)
0.1-1 cm	0.7	0.6	80.4 (71.2-89.6)	91.8 (88.7-94.9)
1.1-2 cm	1.7	1.6	70.1 (63.4-76.8)	89.3 (86.2-92.4)
2.1-5 cm	3.3	3.0	47.1 (40.4-53.8)	78.5 (73.4-83.6)

Empero si se añade la existencia de ganglios linfáticos positivos, el efecto es todavía más grande. Éste pertenece a los ejemplos del valor de clasificar los tumores por fases. Y con esta justificación de menor sobrevivencia en pacientes con ganglios positivos tienen la posibilidad de sugerir tratamientos más enérgicos a dichos pacientes para mejorar su pronóstico.

En cuanto al factor de metástasis (M), de manera rápida nos habla de patologías avanzadas, y en cuanto se hace un diagnóstico de cáncer es necesario hacer estudios específicos en averiguación de patología metastásica, que integran ultrasonido, tomografía, resonancia magnética e inclusive tomografía por emisión de positrones.

Una vez que ya contamos con los recursos que integran la categorización de TNM, lo próximo es clasificar el tumor. Los que poseen propiedades morfológicas y pronósticos semejantes son agrupados en equipos o además en las denominadas fases. De manera general, se separan en cuatro tipos de patología invasora, los cuales son formados por heridas que van de mejor a peor pronóstico y se escriben con números romanos (I, II, III y IV). La fase I habitualmente tiene relación con heridas tempranas confinadas al lugar de procedencia y muestran buen pronóstico, en lo que el conjunto contrario, la fase IV, muestra escasa contestación a procedimiento y supervivencia disminuida. Los periodos II y III muchas veces describen tumores con invasión locorregional a tejidos y ganglios.

Dichos últimos tienen la posibilidad de subdividir en subgrupos dependiendo de componentes pronósticos. Mención aparte tiene la fase 0, que se asigna a heridas limitadas a heridas in situ y son consideradas no invasoras. Según dichos resultados se puede ver por qué a ciertos equipos de pacientes con pronóstico conveniente el procedimiento se limita a control local, como el desempeño quirúrgico solamente, y a los conjuntos con sobrevida limitada los tratamientos tengan la posibilidad de ser más agresivos a fin de minimizar peligros de recaída o muerte por cáncer.

Factores pronósticos no anatómicos

Como se ha explicado anteriormente, en el TNM solamente se toman límites de expansión anatómica para clasificar una neoplasia; no obstante, hay otras propiedades del tumor que influyen en el pronóstico y el resultado a los tratamientos, entre los que se hallan el nivel de diferenciación celular y el perfil biológico del tumor.

El nivel de diferenciación celular es una escala de puntuación que sugiere en qué nivel se diferencian el aspecto de las células cancerígenas de las células típicas.

Principalmente se parten en grados (normalmente tres): las células neoplásicas con más parecido a una célula habitual se llamarán bien diferenciadas o de nivel I; las de nivel II son moderadamente diferenciadas con en relación a la célula que les dio origen, en lo que las poco diferenciadas o de nivel III son heridas con poco parecido a las células del tejido que les dio origen. El elemento de escasa diferenciación es de mal pronóstico, por lo cual, aunque no se incluye en el TNM, es necesario expresarlo para explicar una neoplasia.

Estas otras propiedades argumentan que neoplasias que tiene la misma fase muestran resultados de tratamientos diferentes. La mezcla de sobreexpresión de alguno o todos dichos receptores puede influir en fronteras como recaída de patología o sobrevida universal, por lo cual en la actualidad es líder el razonamiento de dichos límites aparte de la etapificación para normar el procedimiento del paciente.

Otros marcadores de proliferación celular, como parte de la etapa S, índice mitótico, Ki-67, estudio de mutación de genes como EGFR, Kras y sobreexpresión del gen ALK, son además propiedades biológicas que han demostrado efecto en el pronóstico de la patología. En la actualidad todos dichos marcadores biológicos son primordiales para la toma de elecciones terapéuticas.

PRINCIPIOS DEL PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER

En la actualidad la cirugía continúa siendo la terapéutica más eficaz para el cáncer, con la más grande tasa de curación pese a los adelantos relevantes en el sector de radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia y terapias blanco, por lo cual la cirugía es parte importante del funcionamiento multidisciplinario del cáncer, debido a que participa en la prevención, diagnóstico, estadificación, procedimiento curativo, paliación, funcionamiento de complicaciones y consecuencias.

El cirujano oncólogo no solamente tiene la capacidad técnica para hacer el método quirúrgico oncológico, sino que además conoce la biología del tumor, el jefe de diseminación y debería coordinar al conjunto multidisciplinario para poder hacer el más grande triunfo en el procedimiento. Al final, está demostrado que, a más grande número de casos tratados por un cirujano, más grande es la vivencia, son superiores los resultados inmediatos (menor morbimortalidad) y aumenta la supervivencia universal, que es un objetivo necesario para el resultado oncológico. Por esto, los accesorios quirúrgicos para el cáncer tendrán que tener experiencia en el tumor

a intentar, para aumentar el triunfo en el procedimiento, y si esto no es viable, es preferible referir al paciente con el equipo apropiado para así no deteriorar la probabilidad de curación y la calidad de vida.

CIRUGÍA EN LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER

Además, llamada cirugía reductora de peligro o profiláctica, se hace en heridas premalignas o síndromes hereditarios que predisponen al cáncer y su objetivo es anticipar la aparición de la patología, poniendo hincapié en el beneficio real y peligro potencial del método en un paciente sano empero que puede tener consecuencias a extenso plazo por el método quirúrgico.

En mama, la lesión premaligna es el carcinoma ductal in situ, y la mastectomía total con recomposición instantánea previene la progresión a un tumor invasor con un resultado estético conveniente. En la identificación de mutaciones BRCA1 y BRCA2, que predisponen a cáncer mamario hereditario en un 56-84% y que son tumores tempranos, bilaterales y agresivos, está indicada la mastectomía bilateral reductora de peligro, que reduce el peligro de cáncer mamario hasta en un 90% y no necesita de disección axilar.

CIRUGÍA EN DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER

Para confirmar el diagnóstico de malignidad es muy importante tener un estudio histopatológico, y para eso es preciso de una biopsia o muestra de tejido sospechoso, la cual tendrá que ser suficiente, sin contaminar tejidos

adyacentes, sin complicaciones y con una incisión óptima para planificar el procedimiento definitivo, por lo cual ésta tendrá que ser desarrollada por un cirujano oncólogo.

La estadificación o expansión de la patología es importante para dictaminar el procedimiento y el pronóstico; según el tipo de tumor y la fase clínica, al principio puede researse el tumor primario y después ofrecer un procedimiento complementario. En otras ocasiones, una vez que el tumor no es reseable, la cirugía únicamente confirmará el diagnóstico para más adelante empezar el procedimiento con quimioterapia y/o radioterapia.

CIRUGÍA EN TRATAMIENTO DEL CÁNCER

La cirugía es el pilar en el procedimiento oncológico y tiene las superiores tasas de curación para tumores firmes, pese a que en décadas pasadas ésta era considerada mutilante.

Actualmente se practican resecciones menos extensas sin embargo exactas para poder hacer el propósito primordial, que es el control locoregional del tumor con la más grande preservación de órganos y funcionalidad para el paciente. Un óptimo ejemplo es la cirugía conservadora de mama en pacientes bien seleccionadas, que se conducen a escisión del tumor con márgenes negativos y más adelante se añade radioterapia complementaria. Con este abordaje la mama es estéticamente aceptable, hay un bajo peligro de recurrencia y la supervivencia es semejante a la vista con la mastectomía extremista.

El término de cirugía con intento curativo tiene el objetivo de borrar plenamente el tumor primario y los ganglios regionales con márgenes negativos sin prueba de patología metastásica, por lo cual es necesario un profundo entendimiento de la biología tumoral para planificar la mejor cirugía, debido a que el primer procedimiento quirúrgico tiene la más grande posibilidad de triunfo, y una cirugía mal indicada limita las maneras para el control local, restringe la conservación de un órgano y reduce la probabilidad de curación, fundamento por el que se han postulado los principios quirúrgicos en cirugía oncológica.

Principios quirúrgicos en cirugía oncológica
Toda resección del tumor primario deberá tener un margen tridimensional libre y se deberán agregar los ganglios regionales
La disección ganglionar deberá ser en sentido centripeto respecto al tumor primario
Durante la exploración quirúrgica se deberá tener un control vascular temprano, se deberán proteger los bordes de la pared abdominal y evitar manipular o romper el tumor para disminuir la implantación de células tumorales
Durante la evaluación operatoria se deberá determinar si el tumor es reseccable, ya que una cirugía con tumor residual macroscópico más morbilidad secundaria no beneficia al paciente
Después de la resección del tumor se deberá lavar el campo operatorio para lisar las células tumorales residuales

En cirugía curativa, la definición de resección completa se menciona como «R0», que significa la remoción completa del tumor con márgenes negativos o libres en reporte histopatológico, una resección «R1» supone que hay márgenes positivos al microscopio pese a no tener tumor visible a lo largo de la resección y una resección «R2» supone que hay tumor residual visible (macroscópico) en el lugar de la resección.

Otro criterio en cirugía oncológica es el de tumor irresecable, que se usa una vez que por ubicación, tamaño

o expansión es imposible conseguir la resección completa y los márgenes quedan involucrados. Al final, el concepto inoperable se emplea una vez que la condición física o las comorbilidades del paciente no permiten hacer la cirugía pese a tener un tumor resecable.

Ejemplos de irresecabilidad e inoperabilidad

Irresecabilidad	Inoperabilidad
Tumor gástrico que se extiende y envuelve los vasos del tronco celiaco o con presencia de carcinomatosis y ascitis maligna	Cáncer de hígado con reserva funcional deficiente secundaria a cirrosis
Conglomerados ganglionares fijos a las vértebras cervicales o que envuelven los vasos carotídeos	Cáncer renal extenso en riñón único, sin posibilidad para, trasplante renal
Sarcoma del retroperitoneo fijo a la columna vertebral o con extensa infiltración vascular	Cáncer de pulmón o mesotelioma que requiere de neumonectomía pero la reserva pulmonar posquirúrgica es muy limitada
Cáncer de pulmón con invasión a los vasos del mediastino, tráquea y con derrame pleural maligno	Metástasis en columna vertebral con paraplejia por compresión medular y con otros sitios de enfermedad metastásica
Tumor en cabeza y cuello que invade cerebro, base de cráneo o ambas órbitas	Paciente con morbilidad considerable como antecedente de infarto agudo de miocardio y con mal estado funcional

En la actualidad se han logrado adelantos significativos en cirugía de mínima invasión para el cáncer que han demostrado el mismo resultado oncológico (radicalidad, márgenes y pronóstico) al compararlos con la cirugía abierta, que es el estándar, empero con el beneficio de menor sangrado operatorio, menor dolor, menor estancia hospitalaria e inmediata recuperación postoperatoria.

CIRUGÍA EN COMPLICACIONES Y CONSECUENCIAS DEL CÁNCER

Todo paciente oncológico tiene peligro de exponer complicaciones a lo largo de la evolución de la patología, así sea siguiente al procedimiento curativo o como parte de una fase avanzada. Los tumores gastrointestinales o ginecológicos tienen la posibilidad de cursar con obstrucción intestinal, perforación, sangrado, dehiscencia de anastomosis, entre otras, por lo cual el cirujano tendrá que estar preparado para abordar a dichos pacientes y no olvidar que tienen la posibilidad de tener tratamientos pasados con radioterapia, quimioterapia y/o cirugía, lo cual dificulta intentar estas complicaciones. La quimioterapia en linfomas gastrointestinales tiene peligro de crear perforaciones, la radioterapia para tumores del cérvix o recto crea proctitis, que aumenta el peligro de necrosis o perforación, y al final la osteorradionecrosis en cabeza y cuello necesitará desbridación y recomposición temprana.

.

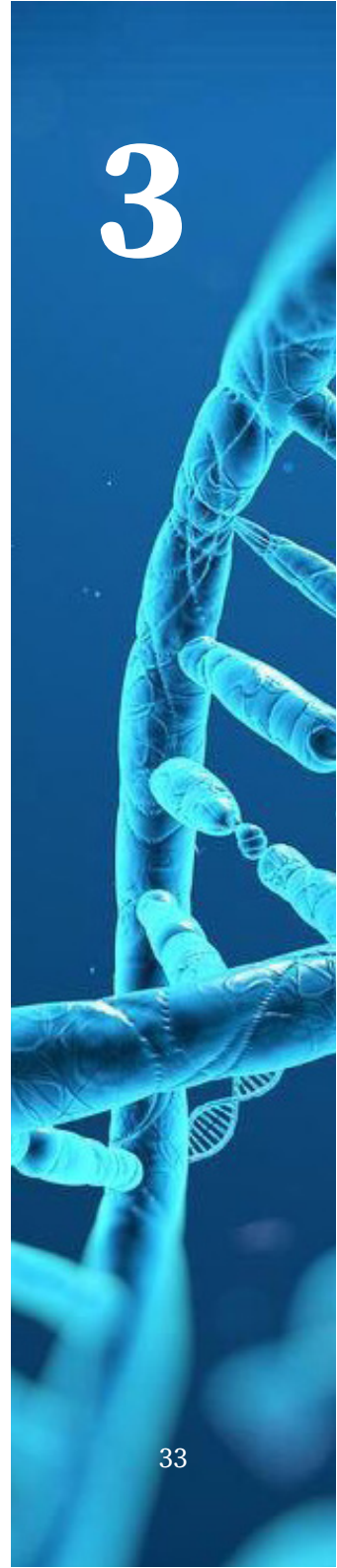
CAPÍTULO:

3

MORBI-MORTALIDAD SUPERIOR: CANCER DE MAMA.

INTRODUCCIÓN

El cáncer mamario se convirtió el día presente no solamente en un problema médico y de salud pública para todas las naciones de todo el mundo, sino que tiene un efecto económico, político y social en cada una de estas entidades. Además, su entendimiento para la detección conveniente y referenciación correcta no es único de la especialidad oncológica; por otro lado, debería comprender a todos los miembros del sistema de salud, incluyendo al personal de doctores y paramédico, con la finalidad de combatir esta patología de forma más eficiente y eficaz, y conseguir de esta forma las metas deseadas de control de la patología más velozmente y de esta forma mejorar el pronóstico de los pacientes con este problema de salud pública.



Epidemiología

En todo el mundo, el cáncer de mama representa un problema de salud pública. Es la primordial causa de diagnóstico de cáncer en la dama y la primera causa de muerte por esta patología. Son diagnosticadas anualmente 1.6 millones de féminas, reportando bastante más de 500,000 muertes. Representa el 25% alrededor de del total de los cánceres diagnosticados en la dama.

Hay una extensa variedad referente a la tasa de incidencia dependiendo del territorio de todo el mundo en la cual se ubique. La incidencia más alta se muestra en Norteamérica y Europa occidental, con incidencias de bastante más de 80/100,000 pobladores, siendo los EE.UU. y Australia las naciones de más grande incidencia; en el continente europeo, los primordiales territorios corresponden al bloque occidental, con Francia y Dinamarca. En los EE.UU. se diagnostican anualmente 240,000 pacientes, con bastante más de 40,000 muertes, lo correspondiente el 14% del total de los cánceres de la dama. En Latinoamérica se reporta una incidencia intermedia, con 28/100,000 pobladores, la cual es muy semejante a la reportada en nuestra región.

FACTORES DE PELIGRO

Se acepta que el cáncer de mama tiene un origen a grado genético que, en mezcla con otros diversos componentes, como género femenino, edad, precedentes parientes, medioambientales, estilo de vida, exposición a hormonas reproductivas femeninas, tanto endógenas como exógenas, patología benigna de la mama, historia reproductiva, obesidad y otras cambiantes, produce la aparición de la patología. Se cree que alrededor del 50% de las féminas

que desarrollan cáncer de mama no poseen ningún elemento de peligro identificable más allá de la edad y el género femenino, siendo dichos 2 componentes de peligro los más destacados. Esta patología es 100 veces más común en damas que en hombres y aumenta sustancialmente con la edad: a partir de menos de 10 casos/100,000 féminas por año entre los 20 y 30 años de edad, hasta bastante más de 300 casos/100,000 féminas por año más grandes de 60 años.

TAMIZAJE Y DETECCIÓN APROPIADA

El objetivo fundamental del tamizaje de esta patología es la detección adecuada para minimizar la mortalidad, lo que se desarrolla a partir del interrogatorio para la detección de componentes de peligro y el análisis clínico, apoyándonos luego con la mastografía y otros auxiliares para el diagnóstico, como la ecografía y la resonancia magnética, en casos que requieran complementación para caracterización de heridas o por creer de malignidad. Se describen luego los estudios más usados para hacer el tamizaje de la patología:

- **Mastografía:** es el exclusivo análisis que ha disminuido la mortalidad hasta un 30% en la población en la que se efectuó el escrutinio, permitiendo un diagnóstico y un procedimiento temprano. Se hacen 2 proyecciones: cefalocaudal y oblicua mediolateral. La indicación es en féminas asintomáticas desde los 40 años, en damas que muestran mamas densas, lesión palpable, anterior a cáncer mamario, secreción por el pezón, cambios en la dermis o pezón, cree de cáncer mamario, historia de cáncer familiar iniciando a los 30 años o 10 años

antecedente de la edad del familiar con cáncer.

- Ultrasonido mamario: no es un instrumento eficaz como tamizaje; no obstante, su uso es en féminas menores de 35 años con patología mamaria, mama densa, caracterización de lesión visible en mastografía, implantes mamarios, procesos infecciosos y guía para hacer métodos (biopsia, drenajes de abscesos y aspiración de quistes).
- Resonancia magnética: procedimiento complementario a la mastografía y el ultrasonido. Se utiliza básicamente en la valoración de la expansión de la patología, así como en el postoperatorio para apreciar márgenes, recurrencia local y contestación a procedimiento, aunque es de elevado precio para uso rutinario para dichos objetivos; enaveriguación de primario escondo con metástasis axilares, embarazo, mamas densas, biopsias guiadas de heridas no visibles por ultrasonido, en implantes mamarios y en algunas ocasiones especiales para la detección conveniente.

Hay otras herramientas para la detección adecuada de esta patología, como la tomosíntesis, la elastografía y la mastografía por emisión de positrones, que son estudios complementarios a los ya mencionados con anterioridad.

El análisis categorizado como 0 es inconcluso y necesita de proyecciones o estudios complementarios; la categoría 1 y 2 necesitan de seguimiento anual; la 3 necesita de seguimiento semestral; la 4 y 5 necesitan de biopsia, y al final la categoría 6 se corresponde con un cáncer de mama ya confirmado por biopsia.

ESTUDIO CLÍNICO

La utilización generalizada de los estudios como ultrasonido o mastografía ha incrementado la detección de heridas malignas antecedente de que provoquen cualquier síntoma. Aun de esta forma, ciertos cánceres no se detectan por medio de éstos, y entonces es elemental una investigación física cuidadosa y un interrogatorio clínico descriptivo. La autoexploración mamaria se basa en la palpación de las dos glándulas mamarias por nuestra paciente y se ofrece realizarla a lo largo de la ducha en los días 7 y 10 luego de la menstruación. Este procedimiento tiene una sensibilidad del 26-41% identificando heridas de 0.5-1 centímetros de diámetro hasta en el 65% de las damas que lo emplean. La prueba física por el personal médico o de enfermería entrenado en el asunto se inicia desde los 25 años y de manera anual, y tiene una sensibilidad del 40-69% y una especificidad del 88-99%. Empieza con la inspección de la paciente en postura sentada, detectando cambios en el pezón, asimetrías y masas, cambios sutiles en la dermis, hoyuelos o piel de naranja, así como eritema o aspecto fino, que permanecen asociados con patología localmente avanzada o un cáncer inflamatorio. En la palpación de la mama la paciente sitúa los dos brazos detrás de la cabeza.

Se puede hacer de manera circular o siguiendo las manecillas del reloj. En mamas gigantes o ptósicas, la mama podría ser levantada haciendo más fácil la inspección de la cantidad inferior de la misma, reportando la apariencia de la lesión encontrada, su tamaño, forma, ubicación, consistencia y movilidad. Al final, se evalúan las cadenas linfáticas axilares, cervicales y claviculares en busca de patología, y se caracteriza el número, tamaño y movilidad

de los ganglios dañados, debido a que un 55-85% de los casos muestra metástasis palpables a nódulos axilares o supraclaviculares en el instante del diagnóstico.

Los signos más comunes que se muestran en la anamnesis e investigación física de una paciente con esta patología es la detección de nódulos mamarios, secreción por el pezón, alteraciones cutáneas como retracción de la dermis de la mama y más rara vez detección de ganglios axilares o supraclaviculares, así como pérdida ponderal.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de cáncer de mama está establecido con la evaluación de los datos clínicos y radiológicos, y con la confirmación histológica de la lesión, que podría ser palpable o detectada por imagen. Las biopsias percutáneas se prefieren a las incisionales o quirúrgicas, debido a que poseen superiores resultados estéticos, menores precios, son menos mórbidas y permiten, en caso de cáncer, la idealización del procedimiento, considerando que frente a la creencia de malignidad la biopsia debería desarrollarse en el centro donde la paciente recibirá el procedimiento definitivo para tener una mejor organización del mismo. Las heridas palpables tienen la posibilidad de desarrollarse sin ayuda de imagen, y una vez que hablamos de heridas no palpables, tienen la posibilidad de ser guiadas por ultrasonido, en caso de quistes o nódulos, y en caso de microcalcificaciones el mejor procedimiento es la guía por esterotaxia con mastografía.

Las heridas tienen la posibilidad de ser biopsiadas por aspiración con aguja fina, cuya más grande implementación

es en el análisis de ganglios axilares sospechosos, debido a que la obtención de tejido pudiera ser no suficiente en heridas de mama, así como la incapacidad de distinguir entre heridas in situ e invasoras, además de la alta tasa de muestras no diagnósticas o erróneas positivas. La biopsia con aguja de corte posibilita la obtención del material conveniente para el diagnóstico de las heridas mamarias y puede desarrollarse con ayuda al vacío, lo que posibilita la obtención de más grande proporción de tejido; no obstante, se necesitan conjuntos especiales para este procedimiento y se prefiere en caso de microcalcificaciones.

Una vez que se haga la sustracción completa de la lesión, a lo largo de la biopsia tendrá que situarse un clip marcando el lugar y la toma para futuros tratamientos complementarios. La biopsia incisional quedará indicada una vez que no se cuente con los instrumentos anteriores o una vez que la piensa clínica es alta para malignidad y contemos con resultados negativos por otros procedimientos.

Todos los pacientes necesitan de una telerradiografía de tórax y, adicionalmente a lo ya dicho, los pacientes que se piensan localmente avanzados requerirán de estudios de expansión para evaluar la probabilidad de patología metastásica, siendo los más usados el gammagrama óseo y el ultrasonido hepático, aunque en algunos casos es necesario la implementación de una tomografía por emisión de positrones para evaluar esa expansión de forma más eficiente.

ESTADIFICACIÓN

La estadificación del cáncer de mama se hace por medio de la categorización del TNM, iniciativa por la American Joint Committee on Cancer. Es eficaz para hacer el protocolo de análisis del paciente, ofrece información respecto al pronóstico y sirve para orientar el procedimiento. Los pacientes con EC I y II o tumores centímetros poseen baja probabilidad de cursar con patología metastásica, por lo cual no se sugiere hacer estudios de expansión de manera rutinaria. Hay una categorización clínica y otra patológica, y esta última se emplea luego de haber enviado la biopsia quirúrgica a análisis histopatológico.

HISTOPATOLOGÍA Y CATEGORIZACIÓN MOLECULAR

Histopatología

La categorización histológica de la OMS (OMS) es la más usada para los cánceres invasivos de mama.

Los carcinomas ductales invasivos representan el conjunto más recurrente de cánceres de mama invasivos, con un 70- 80%, y poseen diversos sinónimos para su identificación, entre ellos carcinoma fácil y de células esferoidales.

Los carcinomas lobulares invasivos son el segundo tipo más recurrente de cáncer de mama invasivo, con un 5-10%. El incremento de la frecuencia de su presentación se ha referente con la utilización de la terapia de reemplazo hormonal en la posmenopausia. El carcinoma lobular in situ coexiste con el carcinoma lobular invasivo en un 70-80% de los casos. La Organización Mundial de la Salud

planteó clasificar los carcinomas metaplásicos como epiteliales puros o mixtos epiteliales y mesenquimatosos.

Clasificación molecular

Las alteraciones de genes asociados con el cáncer de mama se realizaron utilizando técnicas de bioinformática, biología molecular y genómicas, lo cual permitió hallar diferentes oncogenes y genes supresores de tumor asociados con esta neoplasia, siendo uno de los principales el HER2/neu. La expresión de receptores de estrógeno y de progesterona generalmente poseen un mejor pronóstico que los negativos

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El funcionamiento quirúrgico en estas fases puede separarse en:

- Procedimiento conservador: tiene interacción con una resección tridimensional del tumor primario y del tejido sano circundante, con márgenes libres de tumor. Se puede tener en cuenta en pacientes que no cuenten con datos de multicentricidad, que tengan una idónea relación mama-tumor y que acepten recibir la radioterapia a la mama luego de la cirugía.
- Procedimiento extremista: se refiere básicamente a hacer una mastectomía en sus diferentes posibilidades.
- Cirugía conservadora con disección extremista del sobaco: tiene relación con una resección tridimensional del tumor primario y tejido sano circundante.
- Mastectomía extremista modificada: que se apoya

en la remoción de todo el tejido mamario, así como la disección ganglionar axilar. Al final, el procedimiento del cáncer de mama metastásico es meramente paliativo; no obstante, se puede evaluar el procedimiento quirúrgico en 3 escenarios:

- Resección de patología metastásica, principalmente pulmonar y/o hepática.
- Resección del tumor primario de la mama en presencia de oligometástasis óseas.
- Resección paliativa del tumor mamario en presencia de ulceración o sangrado.

TRATAMIENTO

En los últimos años, se ha hecho un enorme avance en el diagnóstico y procedimiento del cáncer de mama, y se ha logrado que la terapia citotóxica y la radioterapia consiguieran mejorar el lapso independiente de progresión y la supervivencia universal como en ni una otra neoplasia en todo el mundo, compuestos por tratamientos adyuvantes, neoadyuvantes y paliativos, así como la gestión de hormonoterapia en tumores hormonosensibles y la terapia blanca en los tumores HER2/neu sobreexpresado.

- Procedimiento citotóxico: actualmente, los esquemas estándares de elección, así sea adyuvante o neoadyuvante, se fundamentan en antraciclinas. Los esquemas más usados son a base de adriamicina + ciclofosfamida por 4 ciclos continuos de un taxano (paclitaxel/docetaxel) por 4 ciclos o la gestión de 5-fluorouracilo + adriamicina o epirubicina + ciclofosfamida por 3 o 4 ciclos.
- Terapia hormonal: el procedimiento estándar en

pacientes premenopáusicas es con tamoxifeno 20 miligramo vía oral diariamente a lo largo de 5 años; y en las posmenopáusicas, a base de inhibidores de la aromatasas por 5 años. En la actualidad hay estudios que sustentan el trabajo de tamoxifeno con o sin anastrozol hasta por 10 años en casos específicos.

- Terapia anti-HER2/neu: debería conformar parte del procedimiento adyuvante de las pacientes con tumores que sobreexpresan la proteína HER2/neu, debido a que reduce la recidiva relativa anual hasta en el 50%. El procedimiento más habitual es el trastuzumab hasta terminar un año. No se tienen que regir junto con antraciclinas por la cardiotoxicidad de los dos y sí se puede usar junto con la hormonoterapia y la radioterapia.
- Radioterapia: su trabajo reduce la posibilidad de recurrencia local del tumor, irradiándose el muro torácico, marca de la mastectomía y agujeros de drenaje, recibiendo de manera típica una dosis de 45-50.4 Gy en 25-28 fracciones.

ETAPA METASTÁSICA

De todos los casos de cáncer de mama, una tercera parte de vez en cuando va a tener patología metastásica. Afortunadamente, únicamente el 5% en todo el mundo y el 9.6% en nuestra región son al principio diagnosticadas en este periodo, de los cuales el 75% fallecerá a los 5 años.

Los componentes asociados para el desarrollo de esta fase es el estado ganglionar, debido a que de las pacientes que al principio tenían patología localizada a la mama, el número de ganglios es el predictor de recurrencia

locorregional y a distancia más relevante y de sobrevida, siendo del 83% a 5 años en la situación de ganglios axilares negativos y del 28% en aquéllas con bastante más de 13 ganglios positivos.

Los tumores con receptores hormonales positivos acostumbran exponer diseminación a hueso o locorregional, con mejor pronóstico, mientras tanto que las pacientes con tumores triples negativos o con sobreexpresión de HER2/neu poseen tasas más altas de metástasis viscerales y cerebrales, respectivamente, con menor sobrevida a 5 años. Los sitios más comunes de metástasis a distancia son pulmón (71%), hígado (71%) y hueso (62%).

El desempeño dependerá de la edad y el estado servible de la paciente, así como del subtipo molecular. El desempeño no posee objetivos curativos, sino paliativos, y la meta es mejorar la calidad de vida.

La quimioterapia va a ser usada en tumores con receptores negativos; las pacientes con receptores hormonales positivos van a ser tratadas con esquemas basados en hormonoterapia, y en la situación de sobreexpresión de HER2/neu, dependiendo del procedimiento anterior, se da inclusive el doble bloqueo anti-HER2/ neu. Especialmente para metástasis óseas, las pacientes son preferentemente tratadas con bisfosfonatos para prevenir fracturas patológicas, aunque en caso de dolor o cree de parte medular la radioterapia es la alternativa válida. Para las metástasis viscerales, el desempeño es específico para el subtipo molecular y paliativo, con métodos como toracocentesis, paracentesis y derivaciones de la vía biliar.

En la situación de metástasis al sistema nervioso central, varias son candidatas a radiocirugía o radioterapia a holocráneo, con una sobrevida promedio de 4-6 meses y consecuencias relevantes. La cirugía del tumor primario es un asunto controversial que todavía no muestra mejorar la sobrevida; no obstante, está indicada en casos de ulceración o sangrado.

SEGUIMIENTO

Al concluir el procedimiento primario para el cáncer de mama, comienza la fase de vigilancia y control llamada seguimiento. Luego se describen las sugerencias aceptadas internacionalmente para el seguimiento de estas pacientes. Es fundamental puntualizar que intentar de anticipar el diagnóstico de actividad metastásica no se incrementa la supervivencia ni la calidad de vida, por lo cual no está indicado hacer tests de rutina.

TERAPIAS DE REDUCCIÓN DE RIESGO

Los componentes de peligro para el desarrollo de cáncer de mama son ya bien conocidos, y por consiguiente, se han reconocido tácticas efectivas de reducción del peligro de cáncer de mama, como la utilización de agentes de reducción de peligro y cirugía de reducción de peligro, más que nada en pacientes con mutaciones genéticas conocidas. Las tácticas de reducción del peligro quirúrgico tienen la posibilidad de tener secuelas psicosociales y/o físicas para la dama, y los agentes de reducción del peligro usados en la reducción del peligro no quirúrgico permanecen asociados con ciertos efectos adversos.

- Modificaciones del estilo de vida: dieta, ejercicio, control del peso del cuerpo y disminución del consumo de alcohol no han demostrado prueba científica que garantice disminución del cáncer de mama.

Cirugía de reducción de peligro:

-- Mastectomía total bilateral: el peligro para cáncer de mama en portadores de mutación BRCA1 o BRCA2 se ha apreciado en un 56-84%..

- Agentes reductores de peligro: tamoxifeno, raloxifeno, anastrozol y exemestano solamente para féminas más grandes de 35 años; se desconoce la utilidad de dichos agentes en féminas menores de 35 años.

GENÉTICA Y CÁNCER DE MAMA

La historia familiar de cáncer de mama se estima un componente de peligro para el desarrollo de esta patología; no obstante, únicamente un 5-10% poblacional que se diagnostica con esta patología tiene un verdadero elemento genético.

El anterior a cáncer de mama en la mamá o una hermana se incrementa el peligro de cáncer de mama en 1.5-3 veces por arriba poblacional general y se estima un elemento de peligro con repercusiones heterogéneas, debido a que se verá modificado por situaciones como la interacción precisa del familiar perjudicado, el número de pacientes con cáncer de mama en una familia y la edad en el instante del diagnóstico de los daños.

Hay ciertas condiciones que tienen la posibilidad de orientar a pensar que estamos frente a un caso de cáncer de mama hereditario:

- Por lo menos 2 parientes de primer nivel con cáncer de mama, uno de ellos diagnosticado anterior a los 50 años.
- 3 o más parientes de primer o segundo nivel con cáncer de mama, a cualquier edad.
- Previo a cáncer de mama o cáncer de ovario entre parientes de primer y segundo nivel.
- Familiar de primer nivel con cáncer de mama bilateral.
- Cáncer de mama en hombre.
- 2 o más parientes de primer o segundo nivel con cáncer de ovario.

Hay diferentes genes que se ven implicados en la patogénesis del cáncer de mama hereditario, entre los cuales los más relevantes son BRCA1 y BRCA2, consecutivos por PTEN, TP53 y ATM, y que son causantes de diferentes síndromes de los genes, como se explica posteriormente:

- BRCA1 y BRCA2: las mutaciones en dichos genes se heredan de manera autosómica dominante y se encuentran en los cromosomas 17q21 y 13q, respectivamente.
- PTEN: la patología de Cowden causada por la mutación en PTEN se hereda de manera autosómica dominante y se caracteriza por distintas heridas, como hamartomas del tracto digestivo, triquilemomas, papilomatosis de labios y mucosa oral, cáncer de tiroides, fibromas uterinos, y quistes

y cáncer ováricos.

- TP53: p53 es un gen supresor de tumores situado en el cromosoma 17p13. Esta mutación está implicada en el síndrome de Li-Fraumeni, que constituye elevado peligro para exponer cáncer de mama, osteosarcoma, sarcoma de piezas blandas, tumores cerebrales, leucemia y carcinomas adrenocorticales.

Se calcula que el 1% de los casos de cáncer de mama permanecen involucrados con esta mutación, y es el cáncer referente con más frecuencia con la misma, con un peligro de cáncer de mama del 56% para los 45 años y más grande del 90% para los 60 años de edad.

- ATM: ataxia-telangiectasia es un desorden genético caracterizado por telangiectasias oculocutáneas, ataxia cerebelar, inmunodeficiencias y predisposición a linfoma y leucemia.
- Hay genes de menor penetrancia que además se ven involucrados con el cáncer de mama hereditario, aunque en menor proporción, como CHEK2, CDH1, PALB2, BRIP1 y RAD51D, entre otros.

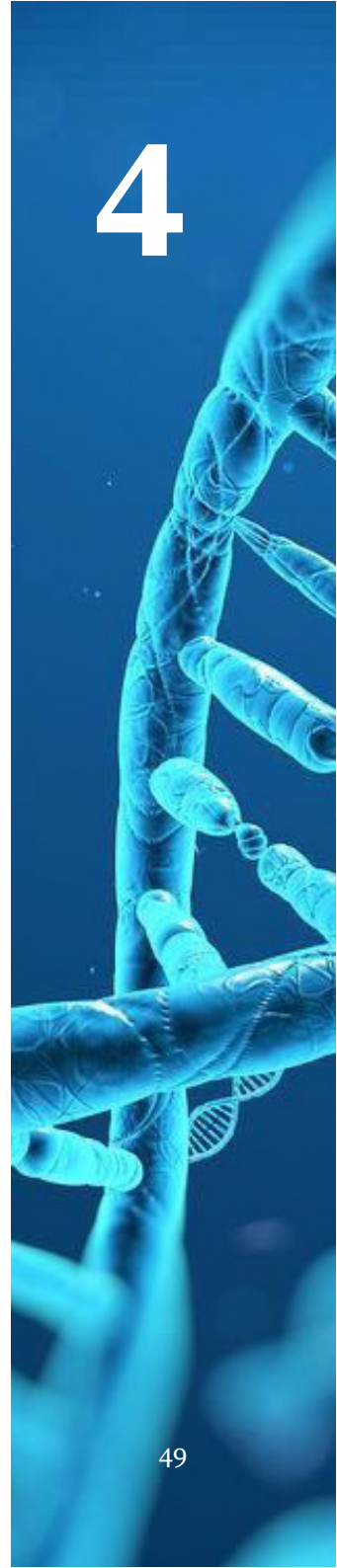
CAPÍTULO:

4

MORBI-MORTALIDAD SUPERIOR: CANCER DE PULMÓN.

Epidemiología

El cáncer de pulmón (CP), una patología rara a inicios del siglo XX, constituye en la actualidad una de las más comunes en todo el mundo, con casi 2,000,000 de casos diagnosticados a lo largo de la década del 2010. La incidencia del CP es dependiente de cambiantes como la edad, el género, la etnia, el estado socioeconómico y la localización geográfica. La mortalidad es alarmante, con 1.6 millones de casos fatales registrados en esta etapa de tiempo en el planeta, con lo cual una de cada 5 muertes por cáncer se debería a esta entidad. La conducta de las tasas de mortalidad en la geografía mundial es desigual, con una tendencia descendente en territorios desarrollados como Canadá, los EE.UU., Inglaterra y Australia, tendencia notoria a partir de la década de 1970. Esto además es cierto para ciertos territorios en vías de desarrollo.



No obstante, las tasas de incidencia y mortalidad se mantienen en crecimiento en otros territorios en vías de desarrollo en África, Asia y Sudamérica, donde el principio del hábito tabáquico fue subjetivamente tardío.

Etiología

Tabaquismo como componente de peligro de más grande relevancia para el cáncer de pulmón.

En más del 80% de los casos en hombres y el 50% de los casos en féminas, el tabaco es la causa del desarrollo de CP4. Esta agrupación ha sido implantada en 1964 por el Surgeon General's Report, con un efecto conveniente en salud pública.

Se cree que 1,300 millones de individuos en torno al mundo fuman. Esta adicción tiene un comportamiento descendiente en territorios desarrollados; no obstante, se preserva o inclusive ha incrementado en territorios en vías de desarrollo.

Se han caracterizado bastante más de 8,000 compuestos en el tabaco y el humo que éste crea, de los cuales 70 son clasificados como carcinógenos de acuerdo con la International Agency for Research on Cancer. Los más relevantes son los hidrocarburos aromáticos policíclicos, las aminas aromáticas, las nitrosaminas volátiles, aldehídos e hidrocarburos volátiles, metales (níquel, arsénico y cromo), el radioelemento 210Po y otros recursos orgánicos. La pieza clave en las carcinogénesis por tabaco son los aductos de ADN formados.

Éstos usualmente son acabados por los sistemas enzimáticos reparadores de bases de ADN. No obstante, si éstos son ineficientes o sobrepasados, los aductos de ADN provocan codificación equivocada, con mutación de genes supresores tumorales como TP53, RASSF1A y FHIT. En este proceso además tienen la posibilidad de intervenir ciertos epigenéticos que favorecen la transformación maligna. Otros componentes de peligro para cánceres de pulmón diversos al tabaquismo: exposición a biomasa, polución aérea y exposición a radón.

Hay otros componentes de peligro que tienen que tenerse en mente en pacientes no fumadores con CP. La concentración de dichos contaminantes en el medio ambiente, entre los que se cuentan el ozono, dióxido de nitrógeno, dióxido de azufre y la materia particulada (PM) («particulate matter»), es dependiente del parque vehicular, las emisiones de fábricas y la dirección de las corrientes aéreas.

Dichos contaminantes fueron asociados a peligro incrementado de diversos tipos de cáncer. Se considera que, en todo el mundo, el 19% de cada una de las neoplasias son atribuibles al medio ambiente, lo cual produce alrededor de 1,3 millones de defunciones anuales.

Otro elemento de peligro asociado a CP es la exposición al radón, un gas inerte producido de la desintegración del uranio y una causa ambiental fundamental de CP. El radón está presente en el suelo, las piedras y las aguas subterráneas, y se puede juntar en los domicilios. Los productos de desintegración del radón, el polonio 218 y el polonio 214, son capaces de producir partículas α , unas

partículas de alta energía y alta masa que constan de 2 protones y 2 neutrones que ocasionan mutaciones de bases de ADN y roturas de la cadena cromosómica, lo que está ligado a su potencial carcinogénico

Referente a los componentes de los genes del CP destaca el análisis EAGLE, en el cual el peligro relativo de CP asociado con una historia familiar positiva, ajustado por edad, sexo, residencia, enseñanza y tabaquismo, ha sido de 1.57 (IC 95%: 1.25-1.98). En pacientes no fumadores con CP se ha sugerido un locus de susceptibilidad. Los sitios ubicados como posibles son los cromosomas 6q, 5p15. (TERT), 13q31. (GPC5), 15q25 y 6p215.

Cuadro clínico del cáncer de pulmón

Los indicios más comunes del CP son extenuación generalizada, fatiga, pérdida de peso, tos, expectoración hemoptoica y disnea, todos ellos indicios involucrados al aumento local de la neoplasia. Otros pacientes van a tener indicios respecto a los sitios de patología metastásica, como dolor óseo, cefalea o síndrome de vena cava preeminente, entre otros. Al final, ciertos pacientes tienen la posibilidad de manifestarse con síndromes paraneoplásicos. Hasta el 10% de los pacientes tienen la posibilidad de estar asintomáticos.

Diagnóstico y etapificación del cáncer de pulmón

El CP representa un desafío diagnóstico que usualmente inicia con una masa o nódulo pulmonar en una placa de tórax. El análisis subsecuente indicado es una tomografía de tórax, que posibilita evaluar la expansión local de la

patología y el viable involucramiento mediastinal. Luego es preciso el diagnóstico histológico. Para éste es determinante la localización de la tumoración. En la situación de heridas periféricas se prefiere la biopsia guiada por ultrasonido o tomografía para toma de tru-cut.

La broncoscopia es de elección para heridas centrales. La etapificación del mediastino es importante. El estándar de oro es la mediastinoscopia; no obstante, además puede utilizarse la tomografía con emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-CT). Si la tomografía y la PET son negativas, puede obviarse la mediastinoscopia; no obstante, todo resultado anormal por imagen debería confirmarse por enfermedad. Aunque no se haga mediastinoscopia, los ganglios del mediastino tienen que ser valorados a lo largo del método quirúrgico. En pacientes de bajo peligro de patología mediastinal con ganglios N1 (hiliares y peribronquiales ipsilaterales) puede utilizarse el ultrasonido endobronquial. La tomografía o resonancia de cráneo permanecen recomendadas en pacientes con ganglios positivos o con indicios de sistema nervioso central.

TRATAMIENTO DE FASES LOCALIZADAS Y LOCALMENTE AVANZADAS

Tratamiento del cáncer de pulmón en fases clínicas I y II

Alrededor de un 30% de los pacientes con CP se muestran en estas fases, cuyo procedimiento inicial se basa en la cirugía con intento curativo, siendo de elección la lobectomía, la cual demostró menores tasas de recurrencia local y mayor supervivencia.

Además, debería integrar disección ganglionar que integre ganglios bronquiales, hiliares y mediastinales según ubicación y lateralidad. No obstante, a pesar del procedimiento quirúrgico un número relevante de pacientes van a tener recurrencia y de vez en cuando fallecerán por la patología, por lo cual un plan adyuvante con quimioterapia nace como una maniobra para incrementar la supervivencia.

Para los periodos inteligencia artificial de CP la quimioterapia siguiente a la cirugía no demostró beneficio y se ha asociado a peor supervivencia, y para los periodos IB la quimioterapia adyuvante (QA) solamente demostró beneficio en el subgrupo de pacientes con tumores ≥ 4 centímetros. Actualmente la recomendación es dar QA con esquemas basados en platinos (mejores resultados con vinorelbina-cisplatino) en pacientes con fases clínicas II y IIIA enteramente resecados.

Etapa III

El procedimiento de la fase III irreseccable se basa en la quimiorradioterapia (QTRT) concomitante definitiva, en la que la radioterapia da control local, y la quimioterapia (esquema con base en platino), funcionamiento de la patología micrometastásica y además sirve de radiosensibilizador.

El beneficio absoluto demostrado de la QTRT concomitante en la supervivencia universal (SG) es del 4.5% a 5 años y del 6.1% en la progresión local regional a 5 años. Con el propósito de incrementar el control sistémico de la patología se planteó la quimioterapia de inducción o de consolidación en sociedad con la QTRT, obteniendo resultados negativos en supervivencia e incrementando la toxicidad.

La patología resecable se refiere, generalmente, a la fase IIIA no grande, cuyo procedimiento es controvertido empero dirigido al control local (cirugía y/o radioterapia) y después funcionamiento sistémico con quimioterapia. Las probables combinaciones integran cirugía seguida de QA con o sin radioterapia, quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía y QTRT. No obstante, hasta entonces no se demostró superioridad de un plan local sobre la otra en la SG. En caso de descubrimiento de N2 siguiente a la cirugía se ofrece QA seguida de radioterapia adyuvante.

Procedimiento del cáncer de pulmón metastásico

Uno de los tópicos más dinámicos en el temario del CP es claramente el procedimiento de la patología avanzada. En las últimas 2 décadas hemos observado la transición de tratamientos no personalizados de tipo quimioterapia citotóxica a terapias dirigidas a sitios puntuales de vías de señalización celulares, es decir, terapias blanco (TB), para luego volver a tratamientos no personalizados que activan las células T para que sean éstas las que tengan un impacto sobre las células neoplásicas, en otros términos, la inmunoterapia (IT).

La IT no únicamente difiere en los mecanismos de acción, sino además en el perfil de actitudes adversas que necesitan monitoreos especiales y entendimiento por el personal que labora con enfermos con cáncer. Este apartado es una revisión histórica breve en la terapéutica del CP metastásico.

Papel de la quimioterapia en el procedimiento del cáncer de pulmón metastásico

La finalidad del procedimiento en pacientes con CP avanzado es mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia. Los estudios con 2 fármacos de quimioterapia, que en el CP integran continuamente un platino, presentan tasas de contestación de la patología que van del 17 al 32%.

Los cambios adversos son diversos entre los diferentes esquemas de quimioterapia accesibles, por lo cual se propone ajustar a las preferencias, edad y comorbilidades del paciente.

Terapia blanca en el procedimiento del cáncer de pulmón avanzado

El desarrollo de la TB tiene como conjetura que el CP es una patología heterogénea, subcategorizada por mutaciones driver que predicen contestación a la TB. Las mutaciones más relevantes por su frecuencia y por la disponibilidad de fármacos contra ellas son EGFR y ALK.

Para los pacientes con adenocarcinoma de pulmón con mutación de ALK, presente en el 2-7%, crizotinib, alectinib y ceritinib han mostrado superiores desenlaces oncológicos sobre la quimioterapia común y conforman en la Inmunoterapia en cáncer de pulmón avanzado

El sistema inmune (SI) juega un papel fundamental en el control del cáncer. Los escenarios probables de la relación tumor-sistema inmunológico son la supresión, equilibrio, huya y evasión a la devastación inmune. Las células tumorales manifiestan diferentes mecanismos que evitan la autoinmunidad en células clásicos y se piensan mecanismos de evasión.

CAPÍTULO:

5

MORBI-MORTALIDAD SUPERIOR: CANCER DE COLORRECTAL.

El cáncer de colon y recto ocupa el tercer sitio a nivel mundial, con alrededor de 1.2 millones de nuevos casos, estando por detrás del cáncer de pulmón y mama. Todos los años, el cáncer de colon y recto es responsable de poco bastante más de 600,000 muertes en el planeta.

ETIOLOGÍA

Estudios epidemiológicos sugieren que el cáncer colorrectal se debería, en especial, a componentes dietéticos. Se ha señalado que la grasa participa en la promoción de la carcinogénesis, y que el tipo y la calidad son importantes. La población que consume enormes porciones de grasa tiene más grande secreción de sales biliares y más grande incidencia de cáncer colorrectal. Otros componentes como el elevado consumo de alcohol, tabaquismo y obesidad además aumentan el peligro de



cáncer colorrectal. En contraparte, otros componentes, como la exuberante ingesta de fibras, calcio, vitaminas C y E, selenio y antiinflamatorios no esteroideos disminuyen el peligro.

Por sus propiedades clínicas, epidemiológicas y genéticas, del cáncer colorrectal se distinguen los próximos tipos: esporádico (70-80% de los cánceres del colon y recto), familiar, hereditario y referente con patologías inflamatorias, como la colitis ulcerativa crónica inespecífica (CUCI) y la patología de Crohn.

El cáncer hereditario se subdivide en 2 monumentales síndromes:

- El vinculado con la poliposis (como la poliposis adenomatosa familiar y los síndromes de poliposis hamartomatosa, como el síndrome de Cowden y sus versiones –síndrome de Bannayan-Riley-Rubalcaba, síndrome de poliposis juvenil y síndrome de Peutz-Jeghers–).
- El que carece de aquellos pólipos. Este último síndrome sin poliposis se transmite de manera autosómica dominante y explica el 2-10% de las neoplasias colorrectales. Hay una excepción entre los síndromes de Lynch I (cáncer colorrectal aislado) y Lynch II (cáncer colorrectal vinculado con cáncer de estómago, intestino delgado, endometrio, ovario, urotelio, hígado y vías biliares).

Cerca del 5% poblacional menor de 50 años tiene pólipos adenomatosos en el colon o recto, y luego de los 70 años esta frecuencia se incrementa al 30%. Se ha notificado la sucesión

o progresión del adenoma al carcinoma. Actualmente se conocen otras rutas de carcinogénesis, como la de novo y la del pólipo plano o invertido. Se demostró que la resección de los pólipos reduce la posibilidad de desarrollar cáncer colorrectal. Las magnitudes del pólipo y la existencia de anormalidades cromosómicas influyen en su capacidad para malignizarse. Un enorme conjunto de genes participa en la carcinogénesis y se refiere a un desequilibrio entre genes supresores y oncogenes.

PREVENCIÓN

La primordial medida de prevención primaria podría concretarse por medio de la modificación de los componentes dietéticos, con baja ingesta de grasas y alta ingesta de fibras de frutas y vegetales, además de ejercicio físico rutinario. La prevención secundaria está dirigida a enfermos con presencia de heridas premalignas para minimizar el peligro de su conversión a la malignidad.

Desempeño médico con suplementos con calcio y vitamina D, o antiinflamatorios como la aspirina o celecoxib han demostrado reducción del peligro en pacientes con adenoma, o el procedimiento quirúrgico como la polipectomía, colectomía total o proctocolectomía en sujetos con poliposis adenomatosa familiar y colectomía total en los portadores de las mutaciones en el síndrome de cáncer colorrectal hereditario sin poliposis.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Un 95% de las neoplasias malignas corresponden a adenocarcinomas. Otras neoplasias poco usuales son el

tumor neuroendocrino, sarcomas, linfomas y tumor del estroma gastrointestinal. 2 tercios de los casos ocurren en el colon izquierdo y una tercera parte en el derecho. Cerca del 20% se desarrollan en el recto, aunque en años actuales se ha visto un crecimiento en el número de casos localizados en el recto, logrando ser hasta del 50%.

CUADRO CLÍNICO

Si bien el intestino grueso es una sola composición, los indicios y pronóstico son diferentes dependiendo de la ubicación del cáncer. Los tumores malignos del colon derecho crecen a grado local hasta conseguir enormes magnitudes sin provocar obstrucción intestinal, como resultado hay heces líquidas y enorme distensibilidad de este segmento de colon. Los indicios son dolor abdominal vago, fatiga y pérdida de peso, y diversos meses luego se palpará masa y datos clínicos de síndrome anémico.

Los tumores del colon izquierdo se muestran frecuentemente con protestas propias de obstrucción intestinal parcial o completa, como dolor profundo de tipo cólico, disminución del calibre de las heces y hematoquecia. De localizarse en el recto, el estreñimiento y sangrado van a ser los indicios más importantes, siendo inclusive accesible al estudio digital. De modo que, la era de evolución a partir de que se inician los indicios hasta el diagnóstico es menor en tumores del lado izquierdo.

Las metástasis a ganglios regionales permanecen presentes en el 40-70% de los casos en el instante de la resección, y la invasión venosa pasa hasta en el 60% de los casos. A menudo, las metástasis están afectando al hígado

(40-60%), cavidad peritoneal (30-40%) y pulmón (30%), consecutivos de las suprarrenales, ovarios y huesos.

Los cánceres del recto se esparcen por la vena cava inferior (en contraposición al drenaje venoso del colon, que tiene sitio por medio de la vena porta); por eso mismo, el cáncer de recto crea metástasis a los pulmones.

DIAGNÓSTICO

Además de la historia completa, las maniobras diagnósticas integran el tacto rectal, que resulta eficaz en la situación de los tumores localizados en el tercio distal del recto. La investigación física dejará conocer las propiedades del tumor, su interacción con la pelvis y los órganos vecinos, así como la probabilidad de documentar la existencia de actividad tumoral en el fondo del saco de Douglas. La colonoscopia es el análisis diagnóstico de elección. Con ella tienen la posibilidad de visualizar por completo el colon y el recto, y posibilita tomar biopsias del tumor e identificar tumores sincrónicos.

Como estudios de expansión se recomiendan una telerradiografía de tórax, tomografía computarizada de vientre y pelvis (incluir tórax en casos de cáncer de recto), resonancia magnética de hígado en caso de duda de heridas hepáticas y, recientemente, la utilización de tomografía computarizada con emisión de positrones en casos seleccionados. Debemos decidir los niveles del marcador tumoral antígeno carcinoembrionario (ACE) en sangre y otros estudios sanguíneos, como la biometría hemática y química de sangre completa.

ETAPIFICACIÓN

Luego de haberse hecho el diagnóstico histológico es imprescindible en la mayor parte de los pacientes establecer la expansión de la patología (también conocido como fases del cáncer). La etapificación se correlaciona de manera directa con el nivel de desarrollo de la patología y el pronóstico.

BIOMARCADORES MOLECULARES

Se fueron identificando diversas alteraciones moleculares en pacientes con cáncer colorrectal, siendo las primordiales mutaciones en los oncogenes KRAS, NRAS, BRAF, PI3KCA y MET e inestabilidad de microsatélite (MSI), HER2/neu, timidilato sintetasa, MET y DPD, entre otras.

Dichos biomarcadores se han reconocido y examinado en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Los que poseen utilidad práctica son, hasta ahora, la no mutación de KRAS y NRAS (predictor de contestación a la terapia antirreceptor del componente de aumento epidérmico [EGFR], presente en el 50% de los pacientes) y la decisión de la MSI (predictor de contestación a la inmunoterapia), esto en tejido tumoral (preferentemente en el tumor primario). La mutación en BRAF representa el peor componente de mal pronóstico, puesto que, pese a un procedimiento sistémico, su supervivencia media es inferior a 12 meses. Los biomarcadores que debemos decidir anterior a dictaminar el procedimiento sistémico oncológico en cáncer colorrectal metastásico son KRAS y NRAS.

TRATAMIENTO

Cirugía

El procedimiento oncológico es multidisciplinario, empero la mediación quirúrgica tiene diversos fines:

- **Diagnóstico:** una vez que no se puede tener muestra del tumor en el colon o es insuficiente, es preciso tomar biopsia por punción o abierta.
- **Terapéutica:** una vez que se reseca el tumor primario (resección intestinal de consenso al lugar del colon donde se encuentre el tumor).
- **Pronóstica:** de lograrse una resección completa, se tiene un mejor pronóstico.
- **Profiláctica:** en casos de presencia de heridas premalignas, como adenomas vellosos o en poliposos adenomatosas, entre otras, se debería hacer una resección intestinal profiláctica.

La operación sigue el control local persistente y el restablecimiento o conservación de la funcionalidad esfinteriana en casos en los cuales la localización del tumor está en la parte distal del recto. Para obtener el control local se necesita efectuar una resección intestinal con la completa disección del drenaje linfático y vascular, con ligadura de los pedículos vasculares, y disecar de forma idónea los planos entre el mesenterio y los muros de la pelvis o el retroperitoneo.

En los tumores localizados en el colon (ciego, colon ascendente, transverso, descendente y sigmoides), el abordaje inicial en la más grande parte de los pacientes es el quirúrgico. Inclusive en pacientes con patología

metastásica puede iniciarse el procedimiento con resección del tumor primario.

En tumores del colon, comúnmente el método quirúrgico se basa en la resección intestinal en la que se encuentre situado el tumor, con márgenes de 10 centímetros por encima y debajo, con una anastomosis colon-colon, y únicamente en casos seleccionados como perforación u obstrucción intestinal se tendrá que situar una ileostomía temporal para tumores derechos o colostomía para tumores en sigmoides. Los métodos quirúrgicos a hacer dependerán de dónde se encuentre localizado el tumor.

En tumores del recto el método quirúrgico es distinto según la ubicación del tumor. Generalmente, la longitud del recto es de 15 centímetros de promedio por encima de la línea pectínea. Recientemente se ha incorporado la cirugía transesfinteriana para intentar de mantener el esfínter anal en pacientes con tumores pequeños localizados en el tercio inferior del recto.

Análisis histológico poscirugía

Usualmente, en casi todos los casos se consigue el diagnóstico histológico previamente del procedimiento oncológico. Para todos los casos en fases O-III y menos de la mitad de los casos con fases IV la cirugía inicial es importante. Después es imprescindible disponer del estudio histopatológico de todo el tejido resecado, que tendrá que disponer de todos los próximos aspectos:

- Confirmar el tipo histológico.
- Confirmar el nivel de diferenciación (bien, moderado, poco diferenciado o indiferenciado. Los

pacientes con adenocarcinoma poco o indiferenciado poseen más maneras de recurrencia tumoral y peor pronóstico.

- Hondura de la invasión. Número de ganglios linfáticos disecados. Hace falta una disección de por lo menos 12 ganglios linfáticos para lograr detectar ganglios con metástasis.
- Número de ganglios linfáticos con metástasis. A más grande número de ganglios con metástasis, peor pronóstico. Bordes quirúrgicos, independiente o con presencia de células malignas. De estar presentes células malignas en alguno de los bordes quirúrgicos, entonces tiene elevado peligro de recurrencia.
- Infiltración de células malignas en vaso vascular, linfático o perineural. En caso de que se encuentre presente en ciertos de ellos o los 3, habrá más grande peligro de recurrencia.

Se tomarán presente todos los puntos de vista anteriores para entablar la fase final, combinando la hondura de la invasión (T), el número de ganglios linfáticos con metástasis (N) y con ayuda de los estudios de expansión para sitios de metástasis a distancia (M). Entonces debemos concluir la etapificación: pTNM (se pone el prefijo p para señalar que ha sido tratado al principio con cirugía)

Tratamiento sistémico (poscirugía radical) en fases O-III

El 15% de los pacientes son fase O-I, para lo que no necesitan ningún procedimiento oncológico adicional, sabiendo que entre el 85 y 90% de ellos estarán vivos a 5 y 10 años. La quimioterapia (QT) postoperatoria no proporciona ningún beneficio.

Etapa II

Entre el 25 y 30% de los casos van a ser fases II. La supervivencia a 5 años va del 60 al 85% luego de la cirugía extremista, identificándose un conjunto de pacientes que poseen elevado peligro de recurrencia tumoral ocasionándole el deceso por cáncer. No existe acuerdo en que dichos pacientes con fase II deban todos recibir QT postoperatoria (también llamada QT adyuvante). Cerca del 40-50% sí lo necesitarán, y para eso es imprescindible conocer si el paciente cuenta con ciertos de los componentes clínicos e histológicos de mal pronóstico.

Etapa III

Un 30-35% de los pacientes con cáncer colorrectal en el instante del diagnóstico van a ser fases III. En ellos la cirugía del tumor primario podría ser curativa, sin embargo, el 40-60% de los pacientes recaerán y fallecerán por patología metastásica.

La indicación de la QT adyuvante es básicamente en el 100% de los enfermos (a menos que exista alguna contraindicación específica). Las metas de la QT postoperatoria es la de eliminar la patología micrometastásica, minimizar las recurrencias locales y/o a distancia, alargar la supervivencia independiente de patología y aumentar la supervivencia universal (SG)

Actualmente hay 3 esquemas de QT adyuvante considerados como estándares, pudiéndose usar indistintamente ambos primeros con base a varios componentes, como gusto del paciente, disponibilidad, precios, etcétera.:

- FOLFOX-4: oxaliplatino, ácido folínico y 5-FU, todos por vía intravenosa, cada 14 días por 12 ciclos.
- XELOX: oxaliplatino intravenoso el día 1 y capecitabina vía oral por 14 días consecutivos con una semana de tiempo libre, cada 3 semanas por 8 ciclos.
- 5-FU-ácido folínico o capecitabina: una vez que el paciente sea más grande de 70 años de edad, tenga comorbilidades es decir considerado frágil físicamente, empero que sí puede tener una visión de vida mayor de 2 años.

En resumen, todos los pacientes con cáncer de colon fase III deberán recibir QT adyuvante a lo largo de 6 meses con alguna mezcla que integre oxaliplatino (FOLFOX o XELOX). En casos seleccionados que no logren recibir el oxaliplatino, deberán usar capecitabina o 5-FULV por 6 meses.

Etapa IV – patología metastásica

Del 30 al 40% de los pacientes con cáncer colorrectal son diagnosticados en fase IV, donde la primordial arma terapéutica es la QT y/o la terapia blanco, y recientemente la inmunoterapia. Sin embargo, hay situaciones donde el procedimiento quirúrgico es importante. En pacientes con metástasis a hígado o pulmón, la resección de las mismas puede desarrollarse inclusive como terapia inicial, y generalmente seguida a un procedimiento sistémico.

Quimioterapia para patología metastásica

Del 30 al 40% de los pacientes con cáncer colorrectal son diagnosticados en fase IV, donde la primordial arma terapéutica es la QT y/o la terapia blanco, y recientemente la inmunoterapia. Las ventajas del procedimiento sistémico son:

- Mejorar su calidad de vida con reducción en la magnitud de los indicios ocasionados por el cáncer. Se ha logrado mejoría de indicios hasta en un 60% de los enfermos, primordialmente en la pérdida de peso, astenia y dolor y aumento del grado de actividad.
- Aumentar la supervivencia independiente de progresión (SLP), que es el lapso que el paciente vive con buen control de indicios y la patología. Podría ser de entre 7 y 9 meses, lo que no puede obtenerse sin procedimiento oncológico sistémico.
- Mejorar la SG. De recibir el procedimiento sistémico puede lograrse una supervivencia media entre 18-24 meses, bastante mayor a los 6-8 meses de no recibir ningún procedimiento.

Los medicamentos de QT activos en pacientes con cáncer de colon y recto metastásico son: 5-FU, capecitabina, TAS 102, tegafur-uracilo, S1, oxaliplatino e irinotecan. Generalmente, tenemos la posibilidad de dialogar de las próximas combinaciones:

- Esquema de la Mayo: 5-FU y ácido folínico (este último para promover la efectividad del 5-FU).
- Capecitabina.
- FOLFOX: oxaliplatino, 5-FU y ácido folínico.
- FOLFIRI: irinotecan, 5-FU y ácido folínico.

- XELOX: capecitabina y oxaliplatino.
- XELIRI: capecitabina e irinotecan.
- FOLFOXIRI: oxaliplatino, irinotecan, 5-FU y ácido folínico.

Terapia blanco para patología metastásica

El progreso en el razonamiento de los diferentes mecanismos moleculares implicados en el cáncer permitió el desarrollo de blancos moleculares. Se han empleado distintas tácticas para generar blancos terapéuticos, siendo la angiogénesis y el EGFR los más estudiados en el cáncer colorrectal avanzado.

Antiangiogénesis

La angiogénesis (formación de nuevos vasos sanguíneos) fue importante en el aumento y diseminación tumoral. Hay diversos componentes relacionados, siendo el componente de incremento del endotelio vascular (VEGF) fundamental en el desarrollo tumoral. El VEGF es una glucoproteína con diferentes isoformas (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C y VEGF-D) unidas por 2 receptores de tirosina cinasa llamados VEGFR-1 y VEGFR-2. La alianza de la isoforma de VEGF a ambos receptores hace la activación de la cascada de señalización de la célula, con neovascularización, mitogénesis y eliminación de la apoptosis. En la actualidad se cuenta con 3 fármacos antiangiogénicos accesibles a usar en cáncer colorrectal metastásico: bevacizumab, ramucirumab y aflibercept.

Dichos medicamentos generalmente son bien tolerables, con efectos adversos controlables. Entre los más importantes de este conjunto se hallan la hipertensión

arterial, eventos tromboembólicos y proteinuria. No existe un biomarcador que logre pronosticar la contestación a esta terapia antineoplásica.

Terapia antirreceptor del componente de aumento epidérmico

El elemento de incremento epidérmico (EGF) es un ligando del EGFR, integrante de el núcleo familiar de receptores de tirosina cinasa (ErbB). Luego de la alianza del EGF al EGFR, desencadena una cascada de señalización intracelular estimulando el incremento tumoral y la progresión. Para contrarrestar esta vía de señalización contamos con 2 anticuerpos monoclonales: el cetuximab y el panitumumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que se une selectivamente al EGFR inhibiendo la señalización intracelular, y con ello la angiogénesis y la metástasis.

Hay en la actualidad biomarcadores determinados en tejido tumoral para establecer la sensibilidad a dichos anticuerpos: son los oncogenes KRAS y NRAS en estado salvaje (wild type [WT]), que son no mutados en alrededor de el 50% de los pacientes con cáncer colorrectal

Frente a la existencia de cáncer colorrectal metastásico, tienen que determinarse las mutaciones en RAS y BRAF, así como la MSI. En esquemas de primera línea debería considerarse por lo general QT en conjunción con un anticuerpo monoclonal.

Inmunoterapia

En pacientes con cáncer la contestación inmune citotóxica puede estar desregulada, lo cual puede influir al huésped. Se puede restaurar su funcionalidad bloqueando el receptor o sus ligandos. Esta línea de procedimiento, recientemente aceptada por la Administración de Alimentos y Medicamentos en pacientes con cáncer colorrectal metastásico multitratados, está indicada exclusivamente en pacientes que cuenten con un marcador de contestación, la MSI (prueba elaborada por inmunohistoquímica o por actitud en cadena de polimerasa) o deficiencia de gen reparador de errores, que va a estar presente en el 5-8% de los casos. Se dispone de pembrolizumab y de nivolumab, con los que en estudios iniciales se ha visto fundamental virtud en la supervivencia media.

VIGILANCIA-SEGUIMIENTO

Luego de haber culminado el procedimiento oncológico multidisciplinario, se tendrá que llevar un programa de seguimiento que se apoya en una evaluación médica con interrogatorio y investigación física cada 3 meses los primeros 2 años (después cada 6 meses), toma de marcador tumoral ACE cada 3-6 meses, tomografía computarizada de vientre y pelvis todos los años y colonoscopia cada 2 años, todo lo mencionado a lo largo de los primeros 5 años. Más adelante se van a poder espaciar las evaluaciones cada 2-3 años.

DETECCIÓN TEMPRANA

En población que cuente con componentes de peligro por sus condiciones clínicas como obesidad, sedentarismo,

diabetes mellitus, síndrome metabólico o dieta rica en grasas, se aconseja por lo menos desarrollarse decisión en base a sangre escondida en heces, en edad de más de 40 años. Si hay otros precedentes parientes, es imprescindible hacer colonoscopia en edades tempranas y la prueba genética mutacional específica de ser positiva en el familiar con cáncer de colon o recto.



Jose Manuel Rubio Machuca



Juan Carlos Calderón



Milton Fabricio Medina Quevedo



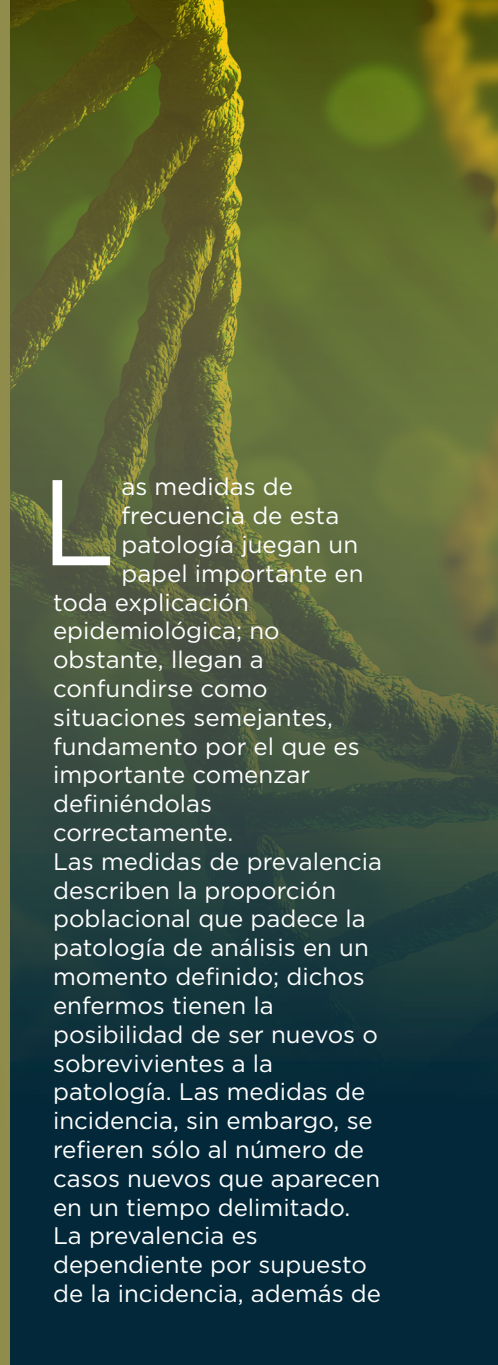
Erika Tatiana Muñoz Argudo



Lissette Del Pilar Yagual Bohórquez



Efraín Cristobal Bastidas Suarez.



Las medidas de frecuencia de esta patología juegan un papel importante en toda explicación epidemiológica; no obstante, llegan a confundirse como situaciones semejantes, fundamento por el que es importante comenzar definiéndolas correctamente. Las medidas de prevalencia describen la proporción poblacional que padece la patología de análisis en un momento definido; dichos enfermos tienen la posibilidad de ser nuevos o sobrevivientes a la patología. Las medidas de incidencia, sin embargo, se refieren sólo al número de casos nuevos que aparecen en un tiempo delimitado. La prevalencia es dependiente por supuesto de la incidencia, además de



Descárgalo GRATIS

Escaneando este código QR



GRUPO EDITORIAL NACIONES