





Actualidades en diagnóstico y tratamiento en Oncología

Tomo I

Instituto Mexicano del Seguro Social

Rafael Medrano Guzmán

COLECCIÓN MEDICINA DE EXCELENCIA

XVIII



GOBIERNO DE
MÉXICO





**Actualidades en diagnóstico y tratamiento en Oncología
Tomo I**

Primera edición, 2024

Instituto Mexicano del Seguro Social
Av. Paseo de la Reforma #476, Colonia Juárez,
C.P. 06600, Ciudad de México.

ISBN: 978-607-9464-94-3

Autor:
Rafael Medrano Guzmán

Compilador:
Rafael Medrano Guzmán

Coordinador editorial:
Felipe Cruz Vega

Coordinación Técnica de Difusión
Edición y corrección de estilo:
Jorge Carlos Lizcano Arias
Germán Romero Pérez
Gustavo Marcos Cazarín
Berenice Flores López
José Paiz Tejada

Diseño:
Rosaura Nieto
Editorial Alfíl, S. A. de C. V.
Luz del Carmen Granados Lince

Tipografías:
Monserrat y Constantia

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

El lenguaje empleado en esta publicación es conforme
a la Real Academia de la Lengua Española y no pretende discriminar
o marcar diferencias entre mujeres y hombres. Las referencias o
alusiones hechas en género masculino abarcan a ambos sexos.

Impreso y hecho en México.

DIRECTORIO

MTRO. ZOÉ ALEJANDRO ROBLEDO ABURTO
Dirección General

LIC. MARCOS BUCIO MÚJICA
Secretaría General

DRA. CÉLIDA DUQUE MOLINA
Dirección de Prestaciones Médicas

DR. MAURICIO HERNÁNDEZ ÁVILA
Dirección de Prestaciones Económicas y Sociales

MTRO. BORSALINO GONZÁLEZ ANDRADE
Dirección de Administración

MTRA. NORMA GABRIELA LÓPEZ CASTAÑEDA
Dirección de Incorporación y Recaudación

LIC. ANTONIO PÉREZ FONTICOPA
Dirección Jurídica

MTRA. CLAUDIA LAURA VÁZQUEZ ESPINOZA
Dirección de Innovación y Desarrollo Tecnológico

MTRO. MARCO AURELIO RAMÍREZ CORZO
Dirección de Finanzas

LIC. JAVIER GUERRERO GARCÍA
Dirección de Operación y Evaluación

DRA. ASA EBBA CHRISTINA LAURELL
Dirección de Planeación para la Transformación Institucional

LIC. SALIM ARTURO ORCÍ MAGAÑA
Órgano Interno de Control

DR. MANUEL CERVANTES OCAMPO
Programa IMSS-Bienestar

LIC. AMADEO DÍAZ MOGUEL
Unidad de Comunicación Social

MTRO. JORGE ARMANDO MARENGO CAMACHO
Secretaría Técnica para los 80 Años del IMSS

LIC. JORGE CARLOS LIZCANO ARIAS
Coordinación del Comité de Publicaciones de la Colección Medicina de Excelencia



AUTORES Y COLABORADORES

DR. JOSÉ ALBERTO ÁBREGO VÁZQUEZ

Cirujano Oncólogo de Cabeza y Cuello, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

Capítulo 1

DR. ÓSCAR MANUEL AGUILAR ARÁMBULA

Cirujano Oncólogo, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

Capítulo 6

DR. HÉCTOR ARIAS CEBALLOS

Cirujano Oncólogo de Cabeza y Cuello, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

Capítulo 1

DR. LEONARDO ALBERTO BARBA VALADEZ

Cirujano Oncólogo de Tórax, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

Capítulo 2

DR. SINUHÉ BARROSO BRAVO

Cirujano Oncólogo. Maestría en Alta Dirección. Maestría en Administración de Hospitales.

Capítulo 3

DR. JAIRO BODÁN

Cirujano Oncólogo de Cabeza y Cuello, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

Capítulo 1

DR. ISMAEL BRITO TOLEDO

Cirujano Oncólogo. Jefe del Servicio de Tumores de Colon y Recto del Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Capítulo 5

DRA. ARGELIA ELISA CAMARILLO QUESADA

Cirujano Oncólogo de Tumores Ginecológicos, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Capítulo 6

DR. SERGIO ADRIÁN CLETO GUTIÉRREZ

Hematólogo. Jefe del Servicio de Hematología del Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Capítulo 8

DR. ALEJANDRO CRUZ CAMARILLO

Cirujano Oncólogo de Tumores Ginecológicos, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Capítulo 6

DRA. ILIANA ESTEFANÍA DE LA TORRE VÉLEZ

Cirujano Oncólogo, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”,

Capítulo 6

DR. ALEJANDRO DURÁN MEJÍA

Cirujano Oncólogo de Tumores Ginecológicos, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Capítulo 6

DR. MIGUEL ÁNGEL ENCINAS MORENO

Participación en el 4° Congreso Nacional SOMOS y 3° Congreso Virtual con el cartel “Polimiositis como síndrome paraneoplásico de cáncer de vesícula biliar: Acapulco, Guerrero. Participación en el curso “Trato digno en los servicios de salud” llevado a cabo en 2024 por el Sistema Educativo de Salud para el Bienestar. Asistencia a la 7ª edición de *Best of San Antonio Breast Cancer Symposium Mexico*, 2024.

Capítulo 6

DE. JOSÉ FRANCISCO GALLEGOS HERNÁNDEZ

Cirujano Oncólogo. Jefatura de Cabeza y Cuello, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

Capítulo 1

DRA. ALINKA SOCORRO GARCÍA CAMACHO

Hematólogo, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”,

Capítulo 8

DR. EDGAR GARCÍA ESCORCIA

Cirujano Oncólogo, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

Capítulo 6

DR. LUIS ENRIQUE GARCÍA RÍOS

Cirujano Oncólogo. Médico adscrito al Departamento de Sarcomas y Tumores de Tubo digestivo Alto, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

Capítulo 4

DR. RAFAEL GERARDO JUÁREZ SOLÍS

Cirujano Oncólogo, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

Capítulo 6

DR. RENÉ ANTONIO GONZÁLEZ BARRETO

Cirujano Oncólogo, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

Capítulo 6

DR. JOSÉ GONZÁLEZ QUIROGA

Cirujano Oncólogo, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”,

Capítulo 2

DR. MANUEL GONZÁLEZ REYES

Cirujano Oncólogo de Cabeza y Cuello, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

Capítulo 1

DR. DOMINGO GONZÁLEZ RODRÍGUEZ

Cirujano Oncólogo. Jefe de Servicio del Departamento de Sarcomas y Tumores de Tubo Digestivo Alto, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

Capítulo 4

DR. MARTÍN HERNÁNDEZ SANJUAN

Cirujano Oncólogo de Cabeza y Cuello, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”,

Capítulo 1

DRA. ISABEL KATHERINE LASTRA GERMÁN

Hematólogo, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

Capítulo 8

DR. ELIMELEC LAZCANO

Cirujano Oncólogo de Tórax, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional "Siglo XXI".

Capítulo 2

DRA. ANA KARINA LEPE LEMUS

Cirujano Oncólogo, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional "Siglo XXI".

Capítulo 6

DR. JORGE ANTONIO LOMELÍ MUÑOZ

Residente de Cirugía Oncológica adscrito al Departamento de Tórax de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional "Siglo XXI",

Capítulo 2

DRA. MARISOL LUNA CASTILLO

Cirujano Oncólogo. Médico adscrito al Departamento de Sarcomas y Tumores de Tubo Digestivo Alto, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional "Siglo XXI".

Capítulo 4

DRA. MARTHA SUSANA MACÍAS GALVÁN

Cirujano Oncólogo, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional "Siglo XXI".

Capítulo 6

DR. OZNY NAHÚM MARCHAND FLORES

Especialista en Ginecología y Obstetricia, UNAM, UMAE Hospital de Gineco-Obstetricia N° 4 "Luis Castelazo Ayala". Médico Residente de 7º año de Ginecología Oncológica, IMSS, UMAE Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional "Siglo XXI".

Capítulo 6

DR. HÉCTOR MARTÍNEZ GÓMEZ

Cirujano Oncólogo. Jefe del Servicio de Tumores Ginecológicos del Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional "Siglo XXI", IMSS.

Capítulo 6

ACAD. DR. RAFAEL MEDRANO GUZMÁN

Cirujano Oncólogo. Director General de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional "Siglo XXI". Académico de la Academia de Cirugía General. Maestro en Ciencias de la Salud. Socio Numerario de la Academia Nacional de Medicina. de México.

Capítulo 4, Prólogo

DR. GERARDO GABRIEL MINAURO MUÑOZ

Cirujano Oncólogo de Cabeza y Cuello, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional "Siglo XXI".

Capítulo 1



DR. ALAN MARTÍN MONDRAGÓN LÓPEZ

Cirujano Oncólogo. Médico adscrito al Departamento de Sarcomas y Tumores de Tubo Digestivo Alto, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

Capítulo 4

DR. JOSÉ ROBERTO MONTES OCHOA

Cirujano Oncólogo de Tórax, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

Capítulo 2

DR. RICARDO NIÑO DE RIVERA LICÓN

Cirujano Oncólogo, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

Capítulo 6

DR. HAZAEL ORELLA NÁJERA

Cirujano Oncólogo, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

Capítulo 6

DRA. ALMA LILIA ORTIZ MALDONADO

Cirujano Oncólogo de Cabeza y Cuello, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

Capítulo 1

DRA. MAGALY DENISE PEÑA ARRIAGA

Cirujano Oncólogo de Tumores Ginecológicos, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Capítulo 6

DRA. ALEJANDRA B. PÉREZ LIZARDI

Hematólogo, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

Capítulo 8

DR. MARIO AQUILINO PÉREZ MARTÍNEZ

Médico especialista en Oncología Médica. Jefe de la División de Consulta Externa y Hospitalización, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Capítulo 7

DRA. PATRICIA PEREZCHICA MÁRQUEZ

Cirujano Oncólogo, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

Capítulo 6

DR. CARLOS EDUARDO QUINTERO RODRÍGUEZ

Subespecialidad en Cirugía Oncológica en la UNAM, Instituto Nacional de Cancerología. Diplomado de Cirugía Laparoscópica Avanzada, IMSS, avalado por la Sociedad Mexicana de Cirugía Endoscópica. Ganador del Primer Lugar del Premio Nacional en 2006 en el VIII Congreso Venezolano de Cirugía. Líneas de investigación de cánceres de cabeza y cuello del Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

Capítulo 1

DRA. DIANA PAOLA RAMÍREZ SALADO

Cirujano Oncólogo, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

Capítulo 6

DR. JAIME ALONSO RESÉNDIZ COLOSIA

Cirujano Oncólogo Diplomado en Investigación Clínica.

Capítulo 3

DR. MARIO ALBERTO ROBLES HERRERA

Cirujano Oncólogo, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

Capítulo 6

DR. CARLOS ABEL ROJAS AQUINO

Hematólogo, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

Capítulo 8

DRA. SINDY SALINAS AVENDAÑO

Hematólogo, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

Capítulo 8

DR. FERNANDO SÁNCHEZ CHIMALPOPOCA

Cirujano Oncólogo, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

Capítulo 6

DR. OMAR SÁNCHEZ COLIMA

Cirujano Oncólogo de Cabeza y Cuello, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

Capítulo 1

DR. GUSTAVO ARMANDO SANTILLÁN CISNEROS

Cirujano Oncólogo de Tórax, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

Capítulo 2

DR. CARLOS ALBERTO SERVÍN HERNÁNDEZ

Cirujano Oncólogo de Tumores Ginecológicos, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Capítulo 6

DR. LUIS GILBERTO SILVA MICHEL

Hematólogo, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

Capítulo 8

DRA. DANIELA ITZEL SUÁREZ RODRÍGUEZ

Cirujano Oncólogo, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

Capítulo 6

DRA. ARIZBETT URIBE JIMÉNEZ

Cirujano Oncólogo adscrita al Servicio de Tumores Colorrectales del Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Capítulo 5

DRA. MARTHA E. VALDÉS FLORES

Hematólogo, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

Capítulo 8

DRA. CIRIA GABRIELA VÁZQUEZ MACÍAS

Cirujano Oncólogo, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

Capítulo 6

DRA. MARINA DE JESÚS VERA HARO

Cirujano Oncólogo, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

Capítulo 6

DR. DAVID ZAMORA LEMUS

Cirujano Oncólogo de Tórax. Jefatura de Tórax, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

Capítulo 2

DR. GELASIO ZARCO ESPINOSA

Cirujano Oncólogo, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

Capítulo 4

DR. EVERETT ZAVALA HURTADO

Cirujano Oncólogo de Tórax, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

Capítulo 2



ÍNDICE

Prólogo	XVII	
Rafael Medrano Guzmán		
Cáncer de cabeza y cuello	1	I
José Francisco Gallegos Hernández, José Alberto Ábrego Vázquez, Gerardo Gabriel Minauro Muñoz, Alma Lilia Ortiz Maldonado, Martín Hernández Sanjuan, Héctor Arias Ceballos, Manuel González Reyes, Jairo Bodán, Omar Sánchez Colima, Carlos Quintero		
Introducción	3	
Etiología y patogenia	3	
Epidemiología	4	
Cuadro clínico	4	
Diagnóstico	5	
Tratamiento	7	
Factores que impactan en el pronóstico	9	
Seguimiento postratamiento	9	
Conclusiones	10	
Cáncer de tórax	13	II
David Zamora Lemus, Leonardo Alberto Barba Valadez, Gustavo Armando Santillán Cisneros, Elimelec Lazcano, José Roberto Montes Ochoa, Everett Zavala Hurtado, Jorge Antonio Lomelí Muñoz, José González Quiroga		
Cáncer broncogénico	15	
Mesotelioma	21	
Metástasis pulmonares	30	
Neoplasias del timo	37	
Detección precoz, diagnóstico y manejo oportuno del cáncer de mama: la diferencia en la supervivencia y la calidad de vida	51	III
Sinuhé Barroso Bravo, Jaime Alonso Reséndiz Colosía		
Introducción	53	
importancia de la prevención y la reducción de los factores de riesgo	54	
Detección precoz del cáncer de mama	55	
Cuadro clínico del cáncer de mama	56	
Diagnóstico por estudios de imagen	57	
Diagnóstico de patología	58	
Tratamiento	58	
Calidad de vida	60	
Conclusiones	61	
Tumores del sistema digestivo y sarcomas	65	IV
Marisol Luna Castillo, Rafael Medrano Guzmán, Luis Enrique García Ríos, Alan Martín Mondragón López, Domingo González Rodríguez, Gelasio Zarco Espinosa		
Perspectiva multidisciplinaria del diagnóstico y el tratamiento del hepatocarcinoma en México	67	
Sarcomas de tejidos blandos, de lo radical a lo conservador desde una perspectiva oncológica	88	
Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos	92	
Cáncer colorrectal en México	141	V
Ismael Brito Toledo, Arizbett Uribe Jiménez		
Cáncer de colon	144	
Cáncer de recto	148	
Tumores ginecológicos	155	VI
Héctor Martínez Gómez, Magaly Denise Peña Arriaga, Argelia Elisa Camarillo Quesada, Alejandro Durán Mejía, Alejandro Cruz Camarillo, Carlos Alberto Servín Hernández,		

	Fernando Sánchez Chimalpopoca, Óscar Manuel Aguilar Arámbula, Ricardo Niño de Rivera Licón, Ana Karina Lepe Lemus, Ciria Gabriela Vázquez Macías, Marina de Jesús Vera Haro, Martha Susana Macías Galván, Edgar García Escorcía, Patricia Perezchica Márquez, Diana Paola Ramírez Salado, René Antonio González Barreto, Hazael Orella Nájera, Mario Alberto Robles Herrera, Rafael Gerardo Juárez Solís, Iliana Estefanía de la Torre Vélez, Daniela Itzel Suárez Rodríguez, Ozny Nahúm Marchand Flores, Miguel Ángel Encinas Moreno
157	Experiencia Institucional Héctor Martínez Gómez
160	Cáncer de endometrio Óscar Manuel Aguilar Arámbula, Ozny Nahúm Marchand Flores, Ciria Gabriela Vázquez Macías, Héctor Martínez Gómez
163	Sarcoma uterino René Antonio González Barreto, Rafael Gerardo Juárez, Iliana Estefanía De la Torre Vélez, Carlos Alberto Servín Hernández
169	Cáncer de vulva Daniela Itzel Suárez Rodríguez, Martha Susana Macías Galván, Argelia Elisa Camarillo Quesada
176	Cáncer epitelial de ovario Ana Karina Lepe Lemus, Edgar García Escorcía, Magaly Denise Peña Arriaga
184	Cáncer de ovario germinal Patricia Perezchica Márquez, Héctor Martínez Gómez
187	Cáncer de ovario del estroma de los cordones sexuales Ricardo Niño de Rivera Licón, Hazael Orella Nájera, Carlos Alberto Servín Hernández
194	Tumores de ovario metastásicos Fernando Sánchez Chimalpopoca, Argelia Camarillo Quesada
195	Cáncer cervicouterino Diana Paola Ramírez Salado, Mario Alberto Robles Herrera, Magaly Denise Peña Arriaga
201	Metástasis de tumor primario no conocido en la mujer Alejandro Durán Mejía, Miguel Ángel Encinas Moreno, Héctor Martínez Gómez
206	Peritonectomía y quimioterapia intraperitoneal hipertérmica Fernando Sánchez Chimalpopoca, Héctor Martínez Gómez
VII	219 Cáncer de colon Mario Aquilino Pérez Martínez
221	Introducción
221	Epidemiología: incidencia y mortalidad
221	Factores de riesgo
222	Tamizaje
222	Factores pronósticos
222	Vigilancia postratamiento primario y supervivencia
223	Clasificación celular del cáncer de colon
223	Estadificación del cáncer de colon
224	Evaluación diagnóstica, etapificación, toma de decisiones y pronóstico
225	Aspectos generales de las opciones de tratamiento del cáncer de colon
235	Conclusión
VIII	239 Hematología Sergio Adrián Cleto Gutiérrez, Luis Gilberto Silva Michel, Alejandra B. Pérez Lizardi, Martha E. Valdés Flores, Isabel Katherine Lastra Germán, Carlos Abel Rojas Aquino, Alinka Socorro García Camacho, Sindy Salinas Avendaño
241	Trasplante de progenitores hematopoyéticos Sergio Adrián Cleto Gutiérrez, Luis Gilberto Silva Michel
250	Linfoma de Hodgkin Alejandra B. Pérez Lizardi, Martha E. Valdés Flores
257	Linfomas no Hodgkin Isabel Katherine Lastra Germán, Carlos Abel Rojas Aquino
266	Mieloma múltiple Alinka Socorro García Camacho, Sindy Salinas Avendaño
279 Índice alfabético	

PRÓLOGO

La Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI” del Instituto Mexicano del Seguro Social, representa el centro más importante para otorgar la atención del cáncer de México y se encuentra dentro de los primeros cinco hospitales de la región de Latinoamérica.

Nuestro querido hospital fue inaugurado en 1961, simultáneamente con el Hospital de Cardiología, como parte del incipiente complejo de hospitales que muy pronto llegaría a ser el Centro Médico Nacional (CMN). Desde su origen el CMN representa un conjunto hospitalario insignia y baluarte de la atención y el desarrollo de avances para la atención de nuestros pacientes derechohabientes, así como promotor incansable de la investigación y el mayor formador de recursos humanos especializados en oncología para el sistema de salud nacional y regional internacional. Desde su formación el Hospital de Oncología fue el más representativo como hospital monotemático, y único en su capacidad y estructura para apoyar a toda la red nacional de hospitales para derechohabientes del IMSS.

Rápidamente evolucionó como referente de la mejor atención médica, hasta convertirse en el mayor formador de especialistas oncólogos en sus respectivas ramas (Radiooncología, Cirugía Oncológica y Oncología Médica). Hasta 2022, ya se han formado más de 3000 médicos oncólogos en sus tres ramas. Por sus aulas e instalaciones han pasado grandes Maestros y Directores que establecieron los fundamentos de la disciplina y la doctrina que sería eje de prosperidad en nuestro hospital. Los éxitos y la solidez para asistir a nuestros derechohabientes no tuvieron límites.

Sin embargo, en su historia ninguna organización o país está exento de tragedias. El 19 de septiembre de 1985 enfrentamos, como todos en nuestro país, un gran sismo que devastó el centro de la Ciudad de México. La destrucción alcanzó a nuestro Centro Médico Nacional. El Hospital de Oncología no fue la excepción, y los médicos, las enfermeras y todo el personal operativo en todas las ramas y categorías enfrentaron valientemente esta catástrofe de la naturaleza. El Hospital de Oncología quedó seriamente dañado e inoperante. Independientemente de esta terrible situación, el Hospital de Oncología continuó prestando servicios y atención oncológica.

Apoyándose en los hospitales hermanos de la región, se distribuyeron los departamentos y los grupos de pacientes correspondientes a cada especialidad oncológica. Se inició rápidamente la reconstrucción del nuevo Centro Médico Nacional. A partir de 1988 y hasta 1992 se fueron inaugu-

rando las nuevas instalaciones de lo que es actualmente el nuevo Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional “Siglo XXI” del IMSS.

Nuestro gran hospital inició una nueva etapa en su evolución, la oncología del IMSS y del país. Se constituyó como el formador de recursos humanos especializados en oncología más importante de la nación. Continuando con su mística, visión y misión inquebrantables se posicionó como uno de los hospitales más emblemáticos de Latinoamérica.

Su nueva distribución fortaleció áreas específicas de atención, como el Departamento de Radioterapia. En octubre del año 2012 se adquirió el primer equipo de radioterapia robótica, denominado Cyberknife®. La modalidad de tratamiento que ofrece este nuevo equipo, único en todo el IMSS y el sector público de salud en el país, permite maximizar la eficiencia y la eficacia de la radioterapia, y en tumores específicos y pacientes seleccionados tiene una enorme utilidad. Actualmente el Departamento de Radiooncología tiene la productividad más alta en el país y Latinoamérica. Se otorgan 600 sesiones de radioterapia por día, a través de seis equipos de aceleradores lineales, más dos equipos de braquiterapia y el mismo equipo Cyberknife®.

Asimismo, debemos enfatizar que, de igual forma, los demás departamentos de nuestro hospital tienen una producción elevada de tratamientos. En la parte quirúrgica, en promedio se realizan 50 procedimientos quirúrgicos de alto impacto. En oncología médica se aplican aproximadamente 200 sesiones. Sin embargo, todas las demás áreas operativas de nuestro hospital funcionan a su más alto nivel y capacidad.

En el año 2019 se oficializó la especialidad de cuidados paliativos con la más amplia formación en equipamiento y capacidad operativa. Actualmente es la unidad formadora de recursos humanos del mayor activo de estas especialidades: el personal para el IMSS. Por otro lado, este hospital se ha caracterizado por desarrollar la investigación del más alto nivel. Se cuenta con un departamento de investigación básica de primer nivel, así como el de investigación clínica. Se han otorgado múltiples premios nacionales e internacionales a nuestros investigadores.

Pero, sobre todo, se ha establecido desde sus inicios la cultura organizacional para la mejora continua y la innovación en la investigación aplicada a nuestros pacientes y la mejora del entorno logístico. La revolución en la tecnología es actualmente todo un reto, y en los tres últimos años, de 2020 a 2023, se ha tenido una gran evolución en la adquisición de la última tecnología que pueda influir en la mejor atención a nuestros pacientes.

En el año 2020, se potencializaron la quimioembolización hepática, la infusión arterial, procedimientos diagnósticos, paliativos y terapéuticos guiados por imagen de alto impacto. Se concluyó la construcción y remodelación del Departamento de Oncopatología más potente del país, catalogando más de 270 nuevos reactivos, anticuerpos, inmunohistoquímica y biología molecular en todas sus modalidades, incorporándose equipamiento de última generación que permitió hacer más eficientes los procesos, a un nivel nunca antes visto. Se automatizaron los servicios integrales de patología, se aumentó la producción de procesos en 350% y se disminuyó el tiempo de reacción para procesar muestras y análisis específicos, reduciéndose el tiempo de semanas a días. En el camino actual de medicina personalizada nuestro Departamento de Patología es una muestra sustancial de innovación y eficacia, reproducible en otros hospitales hermanos. El gran acervo de grandes patólogos que han pasado por este glorioso departamento hace obligada la formación de nuevos oncopatólogos, con una nueva modalidad: *Fellow* en oncopatología, única en el IMSS.

La cirugía de mínima invasión en oncología llegó para quedarse. De esta manera, el desarrollo de nuevas tecnologías no se detiene, y nuestro hospital permanece a la vanguardia mundial en mínima invasión.

El 11 de octubre de 2022 se llevó a cabo en un hospital de oncología en México y en el IMSS la primera resección de un tumor del estroma gastrointestinal de intestino delgado, dirigida por acceso de mínima invasión, asistida por el robot Da Vinci®. La incorporación de esta nueva tecno-

logía potencializa el *expertise* (la pericia) de nuestros cirujanos oncólogos, si bien no sustituye a la cirugía abierta. En muchos casos magnifica la eficacia y disminuye la morbilidad y la mortalidad, incluso disminuyendo la cantidad de sangrado, con mayor posibilidad de disminuir la necesidad de transfusiones e incluir ciertos procedimientos quirúrgicos de alto impacto en pacientes que por sus creencias religiosas no aceptan las hemotransfusiones. Nuestro hospital, siendo totalmente incluyente y humanista, siempre apoyará a todos los pacientes sin importar origen étnico, credo, preferencias sexuales o religión. Actualmente este tipo de cirugía asistida por Da Vinci® es exclusiva del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, esperando que muy pronto pueda ser reproducible en los hospitales hermanos del IMSS.

La asistencia y el bienestar social en nuestros derechohabientes no tienen restricciones. El 15 de febrero de 2023 inauguró el Maestro Zoé Robledo Aburto el *Roof Garden* para pacientes hospitalizados. Este espacio abierto y rodeado de plantas naturales tiene como objetivo contribuir a la rehabilitación temprana y recuperación más oportuna de todos nuestros derechohabientes hospitalizados.

De igual forma, en comunicación con el Instituto Nacional de las Bellas Artes, se acordó realizar actividades culturales para nuestros pacientes, como son musicoterapia, artes plásticas, cuentacuentos y pequeñas escenas de teatro. Sin lugar a dudas, este espacio es único en su género y puede ser un modelo a seguir para otros hospitales.

Indudablemente la promoción de la salud en los derechohabientes y en todos los trabajadores ha sido prioridad de la actual administración del IMSS bajo el mando del Maestro Zoé Robledo Aburto.

En este sentido, el Hospital de Oncología es nuevamente innovador y precursor de acciones que mejoran el clima organizacional.

El 15 de febrero del año 2023 el Maestro Zoé Robledo Aburto inauguró el primer gimnasio para todos los trabajadores de nuestro hospital, con un módulo de SPPTIMSS integrado, el cual cuenta con el más moderno equipamiento y con el mayor énfasis en fomentar la salud entre nosotros y que de igual forma es un ejemplo reproducible para hospitales hermanos.

En conclusión, la evolución, el progreso, la innovación y el desarrollo del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional “Siglo XXI” del IMSS no tiene límites.

Pero al final todas estas acciones no tendrían ningún sentido sin la mejora continua en nuestros procesos de atención hacia los actores principales de nuestro hospital, nuestros pacientes. La satisfacción de los pacientes es el mejor parámetro de medición de nuestro trabajo.

Nuestro Director General, nos ha instruido enfáticamente dos acciones que engloban todo nuestro trabajo: oportunidad y calidad. En lo particular, agrego y promuevo fehacientemente cuatro más: doctrina, disciplina, asistencia y humanismo.

Este libro narra gran parte de la historia de esta grandioso y generoso hospital. Un esfuerzo conjunto de todos mis compañeros y colegas. Sin lugar a duda, refleja nuestra mística, visión y misión. Mi agradecimiento a todos nuestros pacientes que han pasado por nuestro hospital. Desde mi personal punto de vista, son extensión de nuestra familia. De igual forma, agradezco enfáticamente a todos los trabajadores de todas las áreas operativas de nuestro hospital. Todos son elementos valiosos y, si falta alguno, fracasaría la labor cotidiana que ejercen tan responsablemente.

En este nuestro 80 aniversario del IMSS sólo me resta decir:

Aquí en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional “Siglo XXI” del IMSS: nadie se rinde.

RAFAEL MEDRANO GUZMÁN





CAPÍTULO I

Cáncer de cabeza y cuello

José Francisco Gallegos Hernández, José Alberto Ábrego Vázquez, Gerardo Gabriel Minauro Muñoz,
Alma Lilia Ortiz Maldonado, Martín Hernández Sanjuan, Héctor Arias Ceballos,
Manuel González Reyes, Jairo Bodán, Omar Sánchez Colima, Carlos Quintero



INTRODUCCIÓN

Los tumores que se originan en el área de la cabeza y el cuello implican para el cirujano un reto no sólo por la variedad de orígenes que pueden tener, sino por la localización anatómica; la resección de estos tumores implica la posibilidad de secuelas importantes para la calidad de vida y para las funciones vitales, como la ventilación y la deglución.

Cualquier estructura del área de la cabeza y el cuello puede ser el origen de tumores en esta área; sin embargo, los tumores malignos más frecuentes son los originados en las mucosas que recubren las vías aerodigestivas superiores. El tipo de tumor más frecuente es el carcinoma epidermoide; a este tipo de neoplasias se les conoce como “cáncer de cabeza y cuello”, de tal manera que este término se refiere al carcinoma epidermoide originado en las mucosas que recubren esta área anatómica; las demás neoplasias (osteosarcomas, sarcomas de partes blandas, cáncer de tiroides, etcétera) se reportan en forma específica e individualizada, y no se incluyen en el término “cáncer de cabeza y cuello” aunque estén localizadas en dicha zona anatómica, debido a que su etiología y comportamiento son diferentes.

El cáncer de cabeza y cuello tiene una causa común, un comportamiento parecido y en general una terapéutica similar, aunque con variaciones dadas por el subsitio anatómico del cual se originan. Aunque comparten la misma etiología, cada subsitio del área cervicofacial tiene características especiales que influyen en el método diagnóstico, la biología tumoral y, en consecuencia, el tratamiento a ofrecer.¹

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La causa más frecuente del cáncer de cabeza y cuello (CACYC) es el consumo inmoderado de alcohol y tabaco; las personas fumadoras incrementan su riesgo hasta seis veces más que las que no fuman. La asociación alcohol-tabaco es la segunda causa de esta neoplasia, principalmente de la que se origina en la orofaringe y la hipofaringe.

La tercera causa en frecuencia es la infección por el virus del papiloma humano (VPH). El VPH-16 es reconocido por la Organización Mundial de la Salud como un carcinógeno tipo 1 que se asocia a carcinomas orofaríngeos principalmente, aunque hasta un tercio de los pacientes con tumores en otras localizaciones (cavidad oral, laringe e hipofaringe) pueden tener dicha infección.



La infección por VPH es una enfermedad de transmisión sexual, y las personas en riesgo de contraerla son las que tienen prácticas sexuales no seguras y con múltiples compañeros.

De acuerdo con la experiencia, en una serie de pacientes con cáncer oral (principalmente de lengua) la presencia de VPH fue de 32.7%, de tal manera que podría no sólo ser una asociación al azar o una “infección de paso hacia la orofaringe”, como algunos autores han reportado, sino tener una relación causa-efecto, aunque esto aún no ha sido demostrado, y se requieren más estudios para conocer si tiene algún valor pronóstico, como sucede en la orofaringe.²

La presencia de placa dentobacteriana es otro agente causal; su rol más importante es en el origen del cáncer de la cavidad oral, sobre todo del piso de la boca y de la lengua.³ Se la ha asociado como cofactor probablemente relacionado con la presencia de VPH de alto riesgo, principalmente VPH-16, y de *Helicobacter pylori*⁴ como generador de neoplasia oral, principalmente en la encía.

EPIDEMIOLOGÍA

Los carcinomas del área de cabeza y cuello son más frecuentes en los hombres en la quinta década de la vida, aunque recientemente la Organización Mundial de la Salud reportó un incremento importante de la prevalencia de esta neoplasia en las mujeres jóvenes menores de 45 años de edad no fumadoras ni bebedoras, probablemente debido a la presencia del VPH.³ Existen áreas endémicas en el mundo con CACYC, como el sur de Asia, India y Pakistán, en donde la prevalencia de cáncer oral es la mayor del mundo, asociada a la utilización de sustancias irritantes de la mucosa, como la nuez de betel o nuez de areca, fruto de la palmera *Areca catechu*; la nuez se mastica, se chupa y en ocasiones se deglute, sea sola o en combinación con tabaco e hidróxido de calcio (cal) con hoja de betel, a lo que se le llama “quid” o gutka; este hábito causa deterioro de los órganos dentarios, y su utilización frecuente induce displasia de la mucosa oral, pudiendo condicionar carcinoma de la mucosa oral. Este hábito es tradicional y representa un grave problema de salud. En América no se mastica areca; sin embargo, se ha reportado que la masticación en América del Sur de “chimó”, mezcla de sal de urao (variedad de sosa) con tabaco curado y de “acullico”, bolo de hojas de coca, con o sin nervadura, promueve las lesiones preneoplásicas, principalmente eritroplasia, y podría asociarse a cáncer oral sobre todo en la mucosa del carrillo y el piso de la boca.

CUADRO CLÍNICO

Los tumores del área cervicofacial tienen diversas manifestaciones clínicas que dependen del sitio de origen. Una manifestación común es la aparición de una masa en el cuello; el sitio o nivel en el cual se encuentre dicha adenopatía puede orientar hacia el sitio en el cual se originó.

A continuación se describen las neoplasias más frecuentes y sus manifestaciones:

- **Cavidad oral:** la presentación más frecuente es la lesión ulcerada o submucosa en la boca; cualquier lesión ulcerada fácilmente sangrante en la cavidad oral que no desaparece con tratamiento sintomático en una semana debe ser motivo de consulta y eventual biopsia; son datos de alerta la movilidad dental sin causa justificada, la disartria, el dolor en la irradiación de la primera rama del nervio trigémino, la dificultad para movilizar la lengua (en etapas avanzadas) y el sangrado de la cavidad oral.

Cuando se presentan ganglios metastásicos originados de los tumores orales el sitio más afectado es el triángulo supraomohioideo, en las regiones submaxilar y submentoniana, y los niveles yugulares superior y medio; cuando el tumor primitivo rebasa la línea media las adenopatías metastásicas pueden ser bilaterales.⁵

- **Orofaringe:** suele ser la causa más frecuente de un tumor primario oculto que se manifiesta como tumor en el cuello, pero la presencia del tumor primario no es fácil de localizar; en ocasiones se requiere una amigdalectomía para identificarlo. Otras manifestaciones son voz gan-gosa o apagada, otalgia, disartria, disfagia, odinofagia y evidencia de tumor amigdalino.^{1,5}

- **Laringe-hipofaringe:** los tumores de esta área tienen una gran diversidad de manifestaciones que dependen principalmente del subsitio anatómico en el que se encuentren; los tumores glóticos son los que suelen manifestarse rápidamente y se localizan en una o ambas cuerdas vocales. Los primeros signos son disfonía verdadera (disfonía que una vez presentada no desaparece), estridor laríngeo y dificultad ventilatoria; usualmente estos tumores no producen dolor y rara vez (sólo en etapas avanzadas) se asocian a adenopatías cervicales; cuando se originan en la parte alta de la laringe o la supraglotis las manifestaciones son más parecidas a las de los tumores orofaríngeos (otalgia, voz gangosa, disfagia, odinofagia, falsa ruta a la deglución), La disfonía suele presentarse en etapas avanzadas.

Por estar localizados en la parte alta del esófago cervical, los tumores de la hipofaringe se manifiestan inicialmente con disfagia, odinofagia y sensación de cuerpo extraño cervical; las adenopatías cervicales son frecuentes, suelen estar en los niveles yugulares medios e inferiores, y ser voluminosas.⁵

- **Macizo centrofacial:** son neoplasias de manifestación tardía; su cuadro puede semejar sinusitis crónica y ser evidentes ya en etapas avanzadas, en las que se manifiestan con bloqueo nasal, aumento del volumen de la cara, movilidad dental superior, abombamiento del paladar duro, epistaxis, epífora y diplopía. El *trismus* (imposibilidad para abrir la boca) suele ser un signo tardío; implica casi siempre un tumor avanzado e irresecable que ha invadido la región pterigoidea y la base del cráneo. Otros signos de los tumores originados en el macizo centrofacial son alteraciones en los pares craneales III, IV y VI por invasión del seno cavernoso en la base del cráneo, sobre todo en los tumores originados en el etmoides.^{6,7}
- **Glándulas salivales:** la mayoría de las neoplasias originadas en las glándulas salivales son benignas (90%). La más frecuente de las neoplasias malignas (10%) es el carcinoma mucoepidermoide, que en 80% de los casos se localiza en la glándula parótida, seguida de las glándulas submaxilares, accesorias (distribuidas en la mucosa de cabeza y cuello) y sublinguales en orden de presentación. Independientemente del sitio, su primera manifestación es una masa en el sitio de origen; la afección de los nervios cercanos a ellas no es signo patognomónico de malignidad, así como la ausencia de afección de estos nervios, por ejemplo del nervio facial, no excluye la posibilidad de malignidad. La mayoría de estas neoplasias se manifiestan sólo en el sitio primario y rara vez se acompañan de metástasis ganglionares palpables.¹

DIAGNÓSTICO

La base para el diagnóstico de los tumores del área de la cabeza y el cuello es la fundamentación histológica; con base en ella se puede efectuar la estadificación y, en consecuencia, diseñar el tratamiento a seguir.¹

Al efectuarse la biopsia se debe evitar interferir con el tratamiento posterior, lo cual es fundamental para el pronóstico del paciente. Existen conductas que se deben obviar durante el proceso diagnóstico:

1. Escindir una masa cervical sin haber efectuado un análisis completo del paciente; esto evita la correcta estadificación, fundamento del tratamiento.
2. Efectuar incisiones en el cuello que compliquen la cirugía cervical posterior en caso de ser necesaria; las incisiones cervicales se deben situar en el sitio en el que, si fuese necesario, quedaría la incisión para realizar la disección radical del cuello.
3. Hacer diseminación tumoral cervical al resecar en forma parcial un tumor cervical. Esto sucede cuando la incisión del tumor implanta la neoplasia en los tejidos blandos al seccionarla parcialmente.
4. Resechar en su totalidad un tumor de la cavidad oral sin tener la posibilidad de ofrecer terapia inmediata, ya que el sitio de resección se pierde y la cirugía suele ser aún más mutilante.



5. Retirar o extraer un órgano dentario aledaño a un tumor bucal. La integridad dental es una barrera para la diseminación tumoral hacia la mandíbula; la extracción de una pieza dental rompe esta barrera, facilita la invasión tumoral ósea y condena al paciente a sufrir resección mandibular, que de otra manera no hubiese sido necesaria.
6. Remover un tumor de cuerda vocal sin haber efectuado un análisis adecuado de la movilidad cordal y del aritenoides.
7. Iniciar un tratamiento no quirúrgico, sea quimioterapia o radioterapia, o ambas, sin haber antes etapificado adecuadamente al paciente, ya que el riesgo de un tratamiento inadecuado es mayor y el rescate en caso de persistencia o recurrencia es mucho más difícil de lograr y realizar.
8. Decidir un tratamiento sin una consulta multidisciplinaria. Los carcinomas originados en la cabeza y el cuello son de terapéutica compleja, de tal manera que la mejor evolución del paciente se logra cuando la decisión terapéutica la toma un comité multidisciplinario formado por cirujanos oncólogos especialistas en el área, radiooncólogos y oncólogos médicos.
9. Violar estructuras anatómicas sanas para efectuar una biopsia, lo cual facilita la diseminación tumoral a sitios que no estarían comprometidos de otra forma, por ejemplo, tomar una biopsia del antro maxilar vía palatina o de la glándula submaxilar vía oral.
10. Remover en su totalidad un ganglio cervical sin adecuada etapificación previa o, peor aún, sin análisis histopatológico.

Las conductas ante la presencia de un tumor del área de la cabeza y el cuello en el que se sospecha clínicamente malignidad implican que en caso de masa cervical el método diagnóstico inicial es la biopsia de mínima invasión, que puede ser por aspiración con aguja fina de preferencia guiada por ultrasonido; las biopsias así tomadas tienen una prevalencia menor de falsos negativos, ya que la aguja es dirigida al sitio que por imagen es más sospechoso de ofrecer la citología real, evitando áreas de necrosis.

La biopsia de mínima invasión se puede realizar también con aguja de corte (*tru-cut*); este tipo de biopsia se prefiere cuando la masa cervical es voluminosa o cuando se sospecha clínicamente un linfoma, ya que la citología ofrece pocas posibilidades de hacer el diagnóstico de un proceso linfoproliferativo y no es útil para la adecuada inmunoetapificación de esta neoplasia.

Sólo si estos métodos no son diagnósticos y no hay tumor evidente en otro sitio se efectuará una biopsia abierta cervical, evitando la sección de la masa y colocando la incisión en un área en la cual pudiese ser incluida, en caso de requerirse, una disección radical del cuello.

Los tumores de la cavidad oral serán diagnosticados con biopsia incisional, con *punch* o con citología en caso de lesiones ulceradas; se debe evitar reseca la totalidad de la lesión como diagnóstico; la biopsia debe llegar hasta la muscular subyacente al tumor, ya que de esta forma se puede conocer el espesor tumoral, uno de los factores pronósticos y terapéuticos más importantes en el cáncer de la cavidad oral.

Los tumores orofaríngeos pueden ser diagnosticados con biopsia incisional o con amigdalectomía si el tumor se origina de la amígdala palatina.

Los tumores nasofaríngeos, laríngeos e hipofaríngeos son diagnosticados con biopsia durante una endoscopia de preferencia con fibra flexible; en particular la mucosa nasofaríngea puede ser sometida a cepillado cuando el tumor no es evidente endoscópicamente y sólo se manifiesta como una mucosa irregular y/o granular. La endoscopia puede ser también directa con instrumentos rígidos; sin embargo, ello implica para el paciente un ingreso al quirófano y un procedimiento anestésico que de otra manera —con la fibra óptica— pueden evitarse.

La evaluación endoscópica es fundamental en el diagnóstico del CACYC, ya que permite conocer la extensión del tumor y la movilidad de diversas estructuras, como la laringe y el muro faringola-

ríngeo, lo cual implica la magnitud de la infiltración en el espesor de estos órganos. Además, es útil para diagnosticar probables segundos tumores primarios en otras áreas mucosas de la cabeza y el cuello, los cuales se pueden presentar hasta en 15% de los pacientes, o identificar sitios de origen neoplásico en los casos en los que la única manifestación es una metástasis de carcinoma epidermoide del cuello, fenómeno conocido como metástasis de tumor primario en estudio o de tumor primario desconocido.^{8,9}

Existen tumores en los que por su localización el diagnóstico clínico puede sólo ser hecho iconográficamente, como en el caso de los tumores del macizo centrofacial (antro maxilar y etmoidal); la sintomatología de estas neoplasias suele confundirse con sinusitis crónica, y casi nunca se asocian a metástasis ganglionares cervicales. La tomografía axial computarizada simple y contrastada con cortes axiales y coronales permite identificar un tumor en esta área, así como su infiltración a las estructuras vecinas (órbita, cavidad oral, fosa nasal y base del cráneo).⁶

La evaluación histológica debe incluir la tinción con hematoxilina-eosina, la cual la mayoría de las veces es suficiente para hacer el diagnóstico del tumor más frecuente en esta localización: el carcinoma epidermoide.

Sin embargo, en caso de tumores de origen no epitelial (linfoides o mesenquimatosos) se requieren diversas tinciones de inmunohistoquímica; durante la biopsia se debe evitar la realización de estudios histológicos transoperatorios que no tengan el objeto de saber si el tejido es suficiente y tumoral, debido a que el proceso implica congelación y pérdida de tejido para la evaluación en definitiva. Esto es importante cuando la cantidad obtenida es escasa, además de que no hace cambiar de conducta en el momento del procedimiento. La decisión terapéutica debe ser tomada una vez que se tiene el resultado definitivo del tumor, lo que evita falsos negativos y positivos.

No existen marcadores tumorales histológicos que deban ser solicitados en forma rutinaria en el tejido de biopsia; sin embargo, recientemente se reconoció al VPH como un factor determinante no sólo para el pronóstico, sino para el tratamiento. Se sugiere determinar la presencia del virus del papiloma humano mediante reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscripción o por inmunohistoquímica de p16 en pacientes con carcinoma epidermoide de las mucosas de la cabeza y el cuello, principalmente los originados en la orofaringe y la cavidad oral.^{2,10-12}

La determinación de p16 en las metástasis ganglionares de carcinoma epidermoide es fundamental para hacer el diagnóstico de carcinoma originado en la orofaringe.

TRATAMIENTO

El tratamiento de los tumores malignos de la cabeza y el cuello es multidisciplinario y depende principalmente de dos factores:

1. La etapa del tumor.
2. El estado funcional y general del paciente.

En forma general, con base en la etapa, los pacientes pueden ser divididos en tres grupos:

- a. Etapa inicial.
- b. Etapa local o locorregionalmente avanzada.
- c. Enfermedad sistémicamente avanzada. En el país la mayoría de las veces se diagnostica en etapas avanzadas.

En etapas iniciales generalmente una sola variedad terapéutica es suficiente para obtener la curación, sea cirugía o radioterapia; en estos pacientes la función orgánica es muy importante, por lo que la decisión se debe basar siempre en el procedimiento que mejor resultado funcional ofrezca; así, en los pacientes con cáncer laríngeo en etapa inicial la radioterapia o la resección por vía oral generalmente con láser son los dos procedimientos que ofrecen un excelente control oncológico y



una adecuada funcionalidad orgánica. En los pacientes con tumores de la cavidad oral la resección por vía bucal y la disección cervical son el tratamiento inicial y eventualmente el único si no existen factores de riesgo asociados.

En etapas localmente avanzadas o con metástasis ganglionares una sola variedad terapéutica no es útil; el tratamiento suele ser combinado y asociar generalmente la cirugía a la radioterapia o la quimioterapia a la radioterapia, ya sea que no se efectúe la conservación orgánica o bien que se considere que el paciente es candidato a esta variedad terapéutica. La decisión de la secuencia terapéutica debe tener en cuenta múltiples factores; los más importantes son la localización del tumor, el tamaño del tumor primario, el volumen de las metástasis ganglionares en el cuello y la posibilidad de recurrencia o persistencia tumoral; en los pacientes en quienes se prevé una alta posibilidad de persistencia después de la quimioterapia o la radioterapia, y que son resecables quizá la mejor alternativa inicial sea la resección tumoral.

En etapas locorregionalmente avanzadas la cirugía por lo general no tiene utilidad en forma inicial y queda relegada al papel de rescate (si es posible); el pronóstico de estos pacientes es malo, con una supervivencia a cinco años que difícilmente rebasa 20%; en ellos es muy importante poner en la balanza el costo biológico vs. el beneficio terapéutico y decidir si son candidatos a la asociación de quimiorradiación, radioterapia exclusiva con intento paliativo o sólo tratamiento de soporte médico.

En el grupo de pacientes con enfermedad sistémica identificada cuando se hace el diagnóstico el tratamiento suele ser sólo de soporte médico y paliativo; la posibilidad de metástasis sistémicas en el momento del diagnóstico es escasa, pero cuando se presenta hace prever un mal pronóstico en corto tiempo.

El origen del tumor es fundamental para la decisión terapéutica; existen dos grupos de neoplasias en las que con base en el sitio de origen del tumor se puede decidir el tratamiento:

1. **Tumores candidatos a cirugía inicial:** son los originados en la cavidad oral, en las glándulas salivales, la laringe, la hipofaringe y el macizo centofacial. En todos ellos será finalmente la etapa la que determine si efectivamente pueden ser resecados inicialmente o no.
2. **Tumores no candidatos a cirugía inicial:** son los que se localizan en la orofaringe y la nasofaringe; son neoplasias candidatas a ser tratadas con radioterapia o bien con la asociación de quimiorradiación. La cirugía tiene su papel más importante como rescate en caso de recurrencia tumoral.¹³ En este grupo de pacientes la etapa determina el tipo de tratamiento y su combinación; por ejemplo, en los tumores orofaríngeos la radioterapia es suficiente como tratamiento único; si la etapa es locorregionalmente avanzada, se requiere la asociación de quimioterapia y radioterapia, o bien la quimioterapia de inducción seguida de radioterapia.

Las neoplasias originadas en las mucosas de las vías aerodigestivas superiores tienen una gran capacidad de diseminación ganglionar cervical que puede ser evidente o no en el momento del diagnóstico; la posibilidad de metástasis a los ganglios del cuello depende de la etapa, pero sobre todo del sitio de origen. Se estima que los carcinomas epidermoides de la cavidad oral tienen hasta 30% de posibilidades de metástasis ganglionares cervicales aunque éstas no sean palpables, y los de la orofaringe hasta 70%.

Los sitios de drenaje se dividen en cinco niveles. La diseminación metastásica ganglionar suele ser ordenada; los carcinomas de la cavidad oral drenan a los niveles I, II y III, los de la orofaringe a los niveles II, III y IV, los de la laringe supraglótica y de la hipofaringe a los niveles I, II, III y IV, y los de la nasofaringe a los niveles II, III, IV y V; las neoplasias parotídeas y dérmicas faciales envían metástasis a los ganglios periparotídeos II, III, IV y V. Debido a la gran posibilidad de metástasis ganglionares en el cuello, el tratamiento debe siempre incluir las áreas ganglionares, sea quirúrgicamente o con radiación; el tratamiento quirúrgico estándar es la disección radical del cuello, cuya

extensión y radicalidad dependerán del sitio de origen del tumor y del estado ganglionar cervical (cN) en el momento del diagnóstico.¹⁴

En los pacientes sin metástasis ganglionares (cNo) la disección se puede limitar al sitio de mayor riesgo de tenerlas, y pueden conservarse las tres estructuras no ganglionares (vena yugular interna, nervio accesorio espinal y músculo esternocleidomastoideo); a este tipo de disección cervical se le conoce como disección electiva y selectiva del cuello. Así, en el cáncer de la cavidad oral se efectuará la disección de los niveles I, II y III (supraomohioidea), en los de la orofaringe, la laringe y la hipofaringe se efectuará la disección de tipo lateral (II, III y IV); y en las neoplasias de otras localizaciones la disección será de los cinco niveles.

En los pacientes con metástasis ganglionares palpables la disección debe incluir los cinco niveles cervicales; la extirpación de alguna o de todas las estructuras no ganglionares dependerá del volumen de las metástasis; en general con un volumen tumoral menor de 4 cm la preservación de estas estructuras es posible, no así en los tumores con mayor volumen o con evidente infiltración de los tejidos blandos o de las estructuras anatómicas en cuestión.¹³ La resección de los ganglios clínicamente evidentes está contraindicada, debido al riesgo de dejar metástasis ganglionares que clínicamente no son evidentes, pero están presentes.

FACTORES QUE IMPACTAN EN EL PRONÓSTICO

Los factores que tienen impacto en el pronóstico pueden ser divididos en dos: los asociados al paciente y los asociados al tumor.^{11,15}

- 1. Factores de pronóstico asociados al paciente:** la evolución de un paciente con cáncer originado en las mucosas del área cervicofacial depende de la edad, el estatus genial y la intensidad de la intoxicación alcohol-tabaco, así como su continuación durante el tratamiento o después de él. Los pacientes menores de 40 años de edad suelen tener peor pronóstico y presentarse con neoplasias más avanzadas en el momento del diagnóstico; un grupo aparte podría ser el asociado a la presencia del VPH, el cual se sabe que tiene un mejor pronóstico cuando no hay consumo tabaco ni alcohol. El estado general del paciente influye en el pronóstico, igual que la continuación del alcoholismo-tabaquismo; se sabe que los pacientes que continúan fumando y bebiendo después del tratamiento tienen una tasa mayor de recaída y una menor supervivencia.
- 2. Factores asociados al tumor:** incluyen principalmente el grado nuclear. El pronóstico es peor en los tumores poco diferenciados; la invasión linfovascular influye nocivamente en el pronóstico, la etapa —principalmente el estado ganglionar— y la expresión o no del virus del papiloma humano. Existe suficiente evidencia que muestra que el pronóstico en los pacientes VPH(+) es mejor que en los que no lo expresan. Sin duda, el factor pronóstico más importante es el estado ganglionar; la supervivencia empeora de manera importante en los pacientes con metástasis ganglionares (N+), en comparación con los pacientes sin metástasis cervicales (No).

SEGUIMIENTO POSTRATAMIENTO

El seguimiento postratamiento es parte fundamental de la terapéutica, pues tiene el objeto de diagnosticar recaídas tempranas o tardías, o la presencia de segundos tumores primarios; se estima que la tasa de segundos tumores primarios puede llegar a ser de 35%.¹⁶ Hasta 80% de las recurrencias ocurren en los dos primeros años después del tratamiento, por lo que en esta fase la evaluación clínica del paciente se debe realizar entre cada tres y cuatro meses. El diagnóstico oportuno de una recaída favorece el pronóstico.



En general los estudios de imagen más utilizados son la tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada y la telerradiografía de tórax. En los pacientes con tumores de origen laríngeo e hipofaríngeo la videoendoscopia es fundamental.

CONCLUSIONES

Se denomina cáncer de cabeza y cuello a las neoplasias originadas en la mucosa que recubre el área cervicofacial; el tumor más frecuente es el carcinoma epidermoide, cuyos agentes etiológicos son el consumo inmoderado de alcohol, el tabaco en cualquiera de sus usos, la presencia crónica de placa dentobacteriana y el virus del papiloma humano, principalmente el tipo 16.

El sitio de origen más frecuente es la cavidad oral, principalmente la lengua y el piso de la boca, seguida de la orofaringe, la laringe, la hipofaringe y las glándulas salivales, sobre todo la parótida.

Su prevalencia se ha incrementado en todo el mundo en los 20 últimos años, por lo que la Organización Mundial de la Salud estima que los cánceres oral y orofaríngeo ocupan ya el sexto lugar en frecuencia de todas las neoplasias.

El diagnóstico se basa en la corroboración histológica; se debe evitar al máximo que el proceso diagnóstico interfiera con el tratamiento definitivo.

El tratamiento es multidisciplinario y está basado en el sitio del tumor y su etapa; en general las etapas iniciales pueden ser tratadas con una sola variedad terapéutica y las local o regionalmente avanzadas requieren la asociación de dos o más tratamientos.

La conservación orgánica se puede lograr en forma quirúrgica o no quirúrgica, lo cual depende del estado funcional del órgano a conservar antes del tratamiento; es una decisión que debe ser tomada en forma multidisciplinaria y que depende principalmente de la extensión del tumor en el momento del diagnóstico.

El pronóstico de los pacientes con CACYC depende de los factores de pronóstico inherentes al propio paciente o al tumor en sí mismo.

El seguimiento debe ser estricto, sobre todo los dos primeros años después del tratamiento, plazo en que ocurren 80% de las recurrencias locales y regionales, o se diagnostican segundos tumores primarios en el área cervicofacial.

REFERENCIAS

1. **Shah JP, Patel S, Singh B:** En: *Jatin Shah's head and neck surgery and oncology*. 4ª ed. Filadelfia, Elsevier Mosby, 2012:838.
2. **Gallegos HJF, Barba L, Piña P, Ábrego VJA, Mantilla MA et al.:** *Carcinome épidermoïde de la cavité orale et son association avec HPV*. 54^{ème} Congrès de la Société Française de Carcinologie Cervico-Faciale. Lille, 2022
3. **Gallegos HJF:** El cáncer de cabeza y cuello. Factores de riesgo y prevención. *Cir Ciruj* 2006;74:287-293.
4. **Soussan I, Alireza ME, Farahnaz BZ:** Detection of *Helicobacter pylori* in oral lesions. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects* 2013;7:230-237.
5. **Gallegos HJF, Ortiz MAL, Cruz EI:** Carcinoma epidermoide de la cavidad oral y orofaringe. En: Herrera GA, Granados GM (eds.): *Manual de oncología. Procedimientos médico-quirúrgicos*. 2ª ed. México, McGraw-Hill, 2013:339-355.
6. **Gallegos HJF, Arias CH, Mora MH:** Cáncer de los senos paranasales y de la base anterior del cráneo. En: Barrera FJL, Gallegos HJF, Granados GM et al.: *Cáncer de cabeza y cuello*. 2ª ed. México, Alfil, 2015:87-100.
7. **Guinto BG, Gallegos HJF:** Abordajes cráneo-faciales. En: Rodríguez Cuevas SA: *Tumores de cabeza y cuello*. 2ª ed. México, El Manual Moderno, 2003:49-65.
8. **Maghami E, Ismaila N, Álvarez A, Chernock R, Duvvuri U et al.:** Diagnosis and management of squamous cell carcinoma of unknown primary in the head and neck: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 2020;23:2570-2596.

9. **Gallegos HJF:** Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from unknown primary. Current diagnostic and therapeutic approach. *Ann ORL Mex* 2016;61:57-65.
10. **Wang MB, Liu IY, Gombein JA, Nguyem CT:** HPV-positive oropharyngeal carcinoma: a systematic review and treatment prognosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;153:758-769.
11. **Llewellyn CD, Johnson NW, Warnakulasuriya KAAS:** Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral cavity in young people-a comprehensive literature review. *Oral Oncol* 2001;37:401-418.
12. **Aydil U, Duvvuri U, Kizil Y, Köybasioglu A:** Tumor-node metastasis staging of human papillomavirus negative upper aerodigestive tract cancers: a critical appraisal. *J Laryngol Otol* 2015;18:1148-1155.
13. **Na'ara S, Amit M, Billan S, Cohen JT, Gil Z:** Outcome of patients undergoing salvage surgery for recurrent nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2014;21:3056-3062.
14. **Gallegos HJF, Minauro MGG, Ortiz MAL, Luna CM:** Disección radical de cuello. En: Barrera FJL, Gallegos HJF, Granados GM *et al.*: *Cáncer de cabeza y cuello*. 2ª ed. México, Alfil, 2015:45-54.
15. **Gallegos HJF:** Factores que impactan en el pronóstico de los pacientes con carcinoma epidermoide de la cavidad oral. *GAMO* 2010;9:110-116.
16. **Chung CS, Lo WC, Lee YC, Wu MS, Wang HP *et al.*:** Image-enhanced endoscopy for the detection of second primary neoplasms in patients with esophageal and head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Head Neck* 2015;38:E2343-E2349.



CAPÍTULO II

Cáncer de tórax

David Zamora Lemus, Leonardo Alberto Barba Valadez, Gustavo Armando Santillán Cisneros, Emimelec Lazcano, José Roberto Montes Ochoa, Everett Zavala Hurtado, Jorge Antonio Lomelí Muñoz, José González Quiroga



CÁNCER BRONCOGÉNICO

Introducción

El cáncer de pulmón (CP) es la principal causa neoplásica de muerte en el mundo y una de las enfermedades de origen respiratorio que más mortalidad causan.¹ Dicha enfermedad representa un problema de salud pública, y es también la primera causa de muerte por cáncer en México.² A pesar de la gran cantidad de avances que se han registrado en las últimas décadas, sólo entre 5 y 21% de los pacientes logran sobrevivir cinco años. Un gran reto clínico es realizar el diagnóstico temprano, el cual sólo ocurre en aproximadamente 10% de los pacientes, ofreciendo la posibilidad de curación; por desgracia, 90% de los casos son diagnosticados en etapas más avanzadas o metastásicas.³

La Organización Mundial de la Salud divide el cáncer de pulmón en dos clases principales de acuerdo con su biología, tratamiento y pronóstico: cáncer pulmonar de células no pequeñas (CPCNP) y cáncer pulmonar de células pequeñas. El CPCNP representa más de 80% de todos los casos de cáncer de pulmón, e incluye dos tipos principales:

1. No epidermoide, como el adenocarcinoma, el carcinoma de células grandes y otros subtipos.
2. Carcinoma epidermoide (de células escamosas). El adenocarcinoma es el subtipo más frecuente de cáncer de pulmón en EUA, y constituye también la histología más común en las personas que no son fumadoras.⁴

Diagnóstico y evaluación preoperatoria

La estrategia de diagnóstico tiene que decidirse en un contexto multidisciplinario. Las decisiones acerca de la idoneidad de una biopsia (incluido qué tipo de biopsia) o una escisión quirúrgica dependen de varios factores, ya que incluso puede ser adecuada una biopsia preoperatoria si un diagnóstico intraoperatorio parece difícil o muy arriesgado (como una lesión pequeña y central donde es difícil hacer una resección en cuña o hacer una biopsia con aguja gruesa intraoperatoria).

La técnica de biopsia preferida depende de la localización de la enfermedad y de las características del paciente.⁵

Las pruebas de imagen de tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) con tomografía computarizada (TC) son útiles antes de seleccionar un lugar de biopsia, porque es



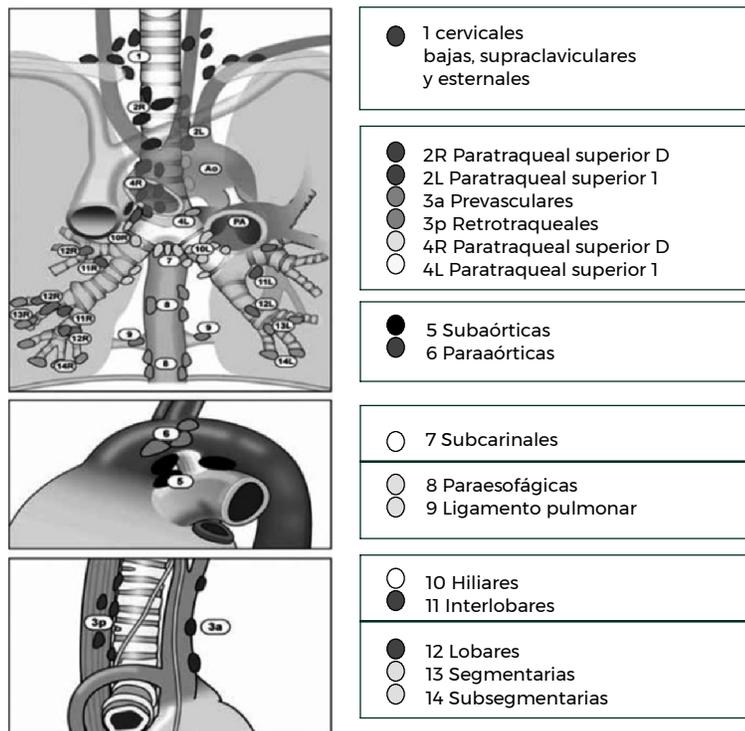


Figura II-1. Representación de los niveles ganglionares mediastínicos.

mejor biopsiar el lugar que conferirá el estadio más alto. En pacientes con sospecha de enfermedad ganglionar es vital la evaluación de los ganglios linfáticos mediastínicos patológicos con métodos de estadificación no invasivos o invasivos, incluida la aspiración con aguja fina endoscópica guiada por ecografía, la aspiración con aguja transbronquial guiada por ultrasonido endobronquial (EBUS), la broncoscopia navegacional, la broncoscopia robótica o idealmente la mediastinoscopia. La EBUS proporciona acceso a las estaciones ganglionares 2R/2L, 4R/4L, 7, 10R/10L y otras estaciones ganglionares hiliares⁶ (figura II-1).

Como se ha indicado, la evaluación de los ganglios mediastínicos es un paso fundamental en la estadificación detallada del paciente. Pueden utilizarse estudios como el PET/TC con fluorodesoxiglucosa como evaluación inicial de los ganglios hiliares y mediastínicos (es decir, para determinar si los ganglios N₁, N₂ o N₃ son positivos para cáncer, lo que es un factor determinante clave de la enfermedad en estadio II y en estadio III); sin embargo, los estudios de TC tienen limitaciones conocidas para la evaluación de la extensión de la afectación de los ganglios linfáticos en el cáncer de pulmón.⁷ En comparación con los métodos de estadificación no invasivos (EBUS), la estadificación quirúrgica con mediastinoscopia es más adecuada en determinados contextos cuando se evalúan los ganglios mediastínicos; sin embargo, los clínicos utilizan ambos métodos al estadificar a los pacientes. Así pues, se anima a realizar mediastinoscopia como parte de la evaluación inicial, en especial si los resultados de las pruebas de imagen no son concluyentes y la probabilidad de la afectación mediastínica es elevada (de acuerdo con el tamaño y la localización del tumor). Por tanto, la mediastinoscopia es adecuada en pacientes con lesiones de T₂ a T₃, incluso si la PET/TC con fluorodesoxiglucosa no sugiere afectación de los ganglios mediastínicos.⁸

Hoy existen normas internacionalmente aceptadas para la valoración preoperatoria de estos pacientes; las guías de la *European Respiratory Society*, de la *European Society of Thoracic Surgeons* y del *American College of Chest Physicians* son similares, ya que usan las pruebas funcionales descritas y valores de corte similares para definir un paciente de alto riesgo, pero el orden en que se realiza el abordaje es diferente:

1. La guía de la *European Respiratory Society* y la *European Society of Thoracic Surgeons* recomienda realizar la prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PECP) a todos los pacientes con una función pulmonar basal menor de 80% de la predicha (sea volumen espiratorio forzado en un segundo o capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono), y sugiere contraindicar la cirugía si la cantidad máxima de oxígeno ($VO_{2máx}$) es menor de 10 mL/kg/min.⁹
2. La guía del *American College of Chest Physicians* clasifica a los pacientes de acuerdo con la función pulmonar residual (figura II-2):
 - Paciente de bajo riesgo: la función pulmonar es mayor de 60% de la predicha.
 - Paciente de alto riesgo: la función pulmonar es menor de 30% de la predicha, por lo que es candidato a realizarse una PECP; de acuerdo con el $VO_{2máx}$ obtenido, el paciente es reestratificado en cuanto al riesgo.
 - Con una función pulmonar de entre 30 y 60% del valor predicho se sugiere realizar pruebas de ejercicio de bajo costo (como caminar o subir escaleras), aunque no son estandarizadas y el $VO_{2máx}$ es calculado. Además, en caso de tener una capacidad funcional baja por estas pruebas, el paciente tendría que ser llevado a la PECP para medir con precisión el $VO_{2máx}$.
 - La guía no contraindica la intervención cuando el $VO_{2máx}$ es menor de 10 mL/kg/min, y recomienda la evaluación de otras opciones de manejo y de los riesgos en el posquirúrgico a largo plazo. El equipo médico junto con el paciente toman una decisión bajo una información fundamentada.

El sistema de estadificación del cáncer de pulmón fue revisado por la *International Association for the Study of Lung Cancer* y fue adoptado por el *American Joint Committee on Cancer*. La enfermedad en estadio temprano consta de los estadios I y II con ganglios negativos (No), y la enfermedad localmente avanzada consiste en los estadios II y III con ganglios positivos (N+); la enfermedad avanzada o metastásica corresponde al estadio IV.¹¹

Tratamiento

La cirugía, la radioterapia y el tratamiento sistémico son las tres modalidades utilizadas con más frecuencia para tratar a los pacientes con CPCNP. Pueden utilizarse solas o en combinación, dependiendo del estado de la enfermedad. Se planteará el tratamiento de esta enfermedad por etapas, pero antes vale la pena dejar claro que se determina que un tumor es resecable cuando técnicamente es posible su remoción de forma completa.¹² Un paciente es operable cuando se sabe que podrá tolerar la anestesia y los cambios metabólicos o vasculares que pueden aparecer durante y después de la cirugía, así como cuando podrá vivir con los déficit funcionales posoperatorios que puede producir la resección con los márgenes suficientes.

Una vez comprobada la operabilidad del paciente la extensión local es la que va a dictar el procedimiento a seguir. En general la cirugía proporciona la mayor probabilidad de curación en los pacientes con enfermedad en estadios I o II; cualquier resección tumoral (neumonectomía, lobectomía o segmentectomía) se debe acompañar de una linfadenectomía mediastínica reglada, haya o no sospecha preoperatoria de afectación tumoral.¹³

Etapa temprana

La resección sublobular, sea la segmentectomía (preferida) o la resección en cuña, es adecuada en pacientes seleccionados:



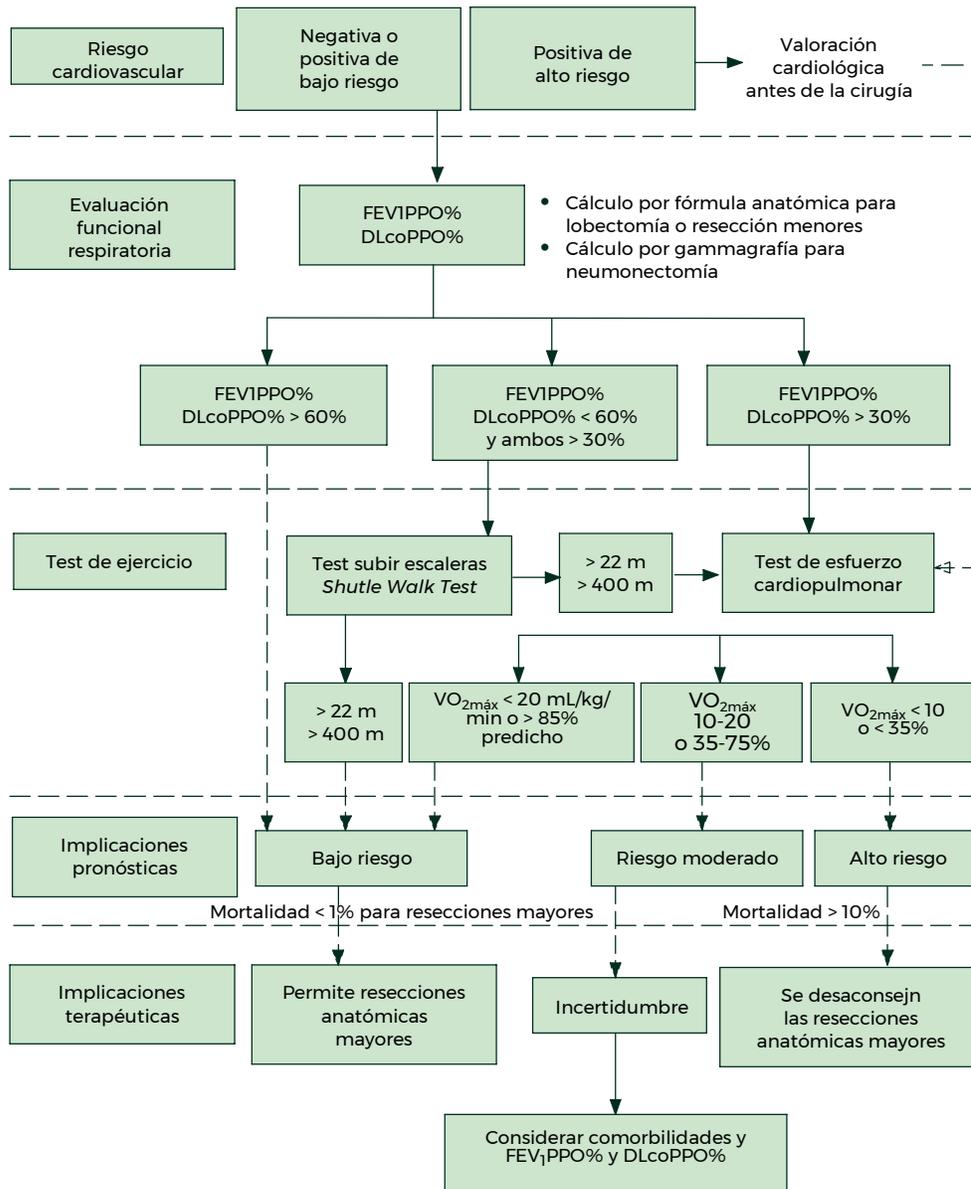


Figura II-2. Algoritmo de valoración preoperatoria recomendado por la guía del *American College of Clinical Pharmacy* 2013. FEV1: volumen espiratorio forzado en un segundo; DLcoPPO%: porcentaje de la capacidad de difusión de monóxido de carbono posoperatorio.

1. Los que no son elegibles para lobectomía.
2. Los que tienen un nódulo periférico de 2 cm o menos con características de muy bajo riesgo.

La segmentectomía o la resección en cuña deben alcanzar márgenes de resección parenquimatosos que sean:

1. De 2 cm o más.

2. Del tamaño del nódulo o mayor.

Los pacientes con CPNM en estadio precoz médicamente inoperable podrían ser candidatos para radioterapia definitiva, también conocida como radioterapia estereotáctica corporal.¹⁴

Para la estadificación del mediastino existen dos técnicas: el muestreo mediastinal y la disección mediastinal sistemática. Es indispensable obtener ganglios del mediastino en todo paciente sometido a cirugía para resección de cáncer de pulmón. Los resultados oncológicos son similares para ambas técnicas. Un muestreo mediastinal debe incluir todos los ganglios linfáticos mayores de 1 cm que se observen al momento de la cirugía, y además ganglios de tres estaciones N2 que se consideren en riesgo de acuerdo a la localización anatómica del tumor; se deben obtener por lo menos dos ganglios por cada estación (esto es, un mínimo de seis ganglios para considerar un muestreo adecuado). Para tumores del lóbulo superior derecho y el lóbulo medio se deben muestrear las estaciones 2R, 3R, 4R y 7. Para tumores del lóbulo superior izquierdo se deben muestrear las estaciones 5, 6 y 7. Para tumores de lóbulos inferiores se deben muestrear las estaciones 7, 8 y 9. Una disección mediastinal sistemática requiere la remoción de todo el tejido adiposo y linfático de las estaciones 2R, 3R, 4R, 7, 8, 9, 10 y 11 para los tumores del pulmón derecho, y de las estaciones 5, 6, 7, 8, 9, 10 y 11 para los tumores de pulmón izquierdo.¹⁵ En el ensayo aleatorizado ACOSOG Z0030 se comparó el muestreo sistemático de los ganglios linfáticos mediastínicos con la linfadenectomía completa durante la resección pulmonar en pacientes con CPCNP que tenían enfermedad No (sin metástasis demostrables en los ganglios linfáticos regionales) o N1 (metástasis en los ganglios linfáticos de la región peribronquial o hiliar ipsilateral, incluida la extensión directa). En los pacientes con CPCNP en estadio temprano que tenían ganglios negativos mediante la disección sistemática de ganglios linfáticos la disección completa de los ganglios linfáticos no mejoró la supervivencia.¹⁶

Se prefiere realizar la lobectomía por mínima invasión, ya que algunos estudios han reportado que es tan efectiva como la lobectomía por toracotomía para el tratamiento del CPCNP en etapas tempranas; se han reportado mejores resultados perioperatorios en términos de menores pérdida de sangre, tiempo de drenaje pleural, estancia hospitalaria y porcentaje de complicaciones, en comparación con la toracotomía.¹⁷

No se sugiere la radioterapia convencional en pacientes en etapa I; lo ideal es brindar tratamiento con radioterapia estereotáctica corporal. En los pacientes inoperables o con alto riesgo quirúrgico para lobectomía se puede considerar la radioterapia estereotáctica corporal de elección, que tiene una supervivencia global a cinco años de 72% y control local de 92%. Se pueden utilizar diversos fraccionamientos con base en la localización tumoral (de 45 a 60 Gy en tres a cinco fracciones para lesiones periféricas o de 60 a 70 Gy en 8 a 10 fracciones para lesiones centrales).¹⁸ La irradiación mediastinal no está indicada una vez confirmada la etapa I sin evidencia de afectación ganglionar; los estudios demuestran que es deletérea para este grupo de pacientes en términos de supervivencia global e incremento de la toxicidad; de igual manera, no existe beneficio de la radioterapia o la quimioterapia posoperatorias en los tumores tempranos completamente resecaados. La adyuvancia con quimioterapia sólo se recomienda en pacientes con CPCNP en etapa clínica IB y factores de mal pronóstico (sometidos a resección quirúrgica amplia, presencia de invasión vascular, involucro de la pleura visceral, histologías agresivas y desconocimiento del estado ganglionar).¹⁹

Etapas localmente avanzada

Las principales controversias en el CPCNP están relacionadas con el manejo de los pacientes con enfermedad en estadio IIIA. Se pueden utilizar las tres modalidades de tratamiento: resección quirúrgica, quimioterapia y radioterapia; sin embargo, el debate constante se centra en qué modalidades utilizar y en qué secuencia.²⁰

Albain y col. publicaron un estudio clínico aleatorizado que encontró que el periodo libre de progresión era mayor en los pacientes que eran sometidos a resección después de la terapia neoadyu-



vante con quimiorradioterapia, en comparación con los que recibían tratamiento definitivo de hasta 61 Gy de quimiorradiación. Además, encontraron que en los pacientes en etapa clínica mediastinal No tras toracotomía la supervivencia global aumentaba significativamente; lo anterior sustenta el uso de quimiorradioterapia concomitante preoperatoria, debido a que aumenta las tasas de resecabilidad de 30 a 70%, aumentando las tasas de lobectomía en pacientes que de otra forma hubieran sido candidatos a neumonectomía.²¹

El papel de la cirugía como primera opción en CPCNP y etapa clínica IIIA (N₂) potencialmente resecables tiene un papel controversial; sin embargo, en pacientes con respuesta al tratamiento de quimioterapia de inducción la cirugía puede considerarse como parte del tratamiento multimodal siempre y cuando se tenga la posibilidad de una resección completa, ya que ofrece ventajas en la sobrevida libre de progresión. Esta información contrasta en algunos estudios en los que el tratamiento multimodal se considera como la mejor opción combinando la quimioterapia con la cirugía y/o la radioterapia. Un ensayo clínico aleatorizado ya clásico con pacientes con CPCNP y etapa clínica IIIA (N₂) comparó el uso de cirugía y de radioterapia después de quimioterapia de inducción, teniendo como objetivo principal la supervivencia global, la cual fue de 16.4 meses para el grupo de cirugía vs. 17.5 meses para el grupo de radioterapia. La supervivencia a cinco años fue de 15.7 vs. 14%, respectivamente (cociente de riesgos [HR, por sus siglas en inglés] 1.06; intervalo de confianza [IC] 95% de 0.84 a 1.35; p = 0.6). La supervivencia libre de progresión para el grupo quirúrgico vs. radioterapia fue similar (HR 1.06; IC 95% de 0.85 a 1.35; p = 0.605). En los pacientes sometidos a procedimiento quirúrgico la extensión y el tipo de resección fueron factores pronósticos (lobectomía vs. neumonectomía [HR 0.59; IC 95% de 0.40 a 0.87], resección completa vs. resección incompleta [HR 0.46; IC 95% de 0.32 a 0.67]). En pacientes con CPCNP etapa IIIA (N₂) corroborado por patología y que tuvieron respuesta a la quimioterapia de inducción la cirugía no fue mejor que la radioterapia en términos de supervivencia global y supervivencia libre de progresión. A pesar de estos y otros datos controversiales, el tratamiento quirúrgico con lobectomía más disección mediastinal ha sido la piedra angular en los pacientes con cáncer de pulmón resecable y potencialmente resecable.²²

En los pacientes con enfermedad irresecable o los pacientes inoperables en estadio IIIB o IIIC el tratamiento de modalidad combinada a razón de quimiorradioterapia concomitante es más eficaz que la radioterapia sola, y la quimiorradioterapia concurrente es más eficaz que la quimiorradioterapia secuencial. Sin embargo, los esquemas secuenciales de quimioterapia seguida de radioterapia pueden utilizarse como tratamiento definitivo en pacientes que no son elegibles para tratamientos concomitantes (p. ej., pacientes ancianos, comorbilidades médicas, mal estado funcional, pérdida de peso).

Etapa avanzada

En general, se recomienda el tratamiento sistémico en los pacientes con enfermedad metastásica. Además, durante la evolución de la enfermedad podría ser necesario el tratamiento paliativo, incluida la radioterapia (RT), para tratar los síntomas localizados, las metástasis cerebrales difusas o las metástasis óseas.

El derrame pleural o pericárdico es un criterio para enfermedad en estadio IV, M_{1a}; T₄ con derrame pleural se clasifica como estadio IV, M_{1a}. Todos los derrames pleurales o pericárdicos, sean malignos o no, se asocian a enfermedad irresecable en 95% de los casos. En pacientes con derrames que son positivos para malignidad se define el tumor como M_{1a} y se trata con terapia local (esto es, drenaje ambulatorio con catéter pequeño, pleurodesis y ventana pericárdica), además del tratamiento según la enfermedad en estadio IV. El manejo de los pacientes con metástasis a distancia en localizaciones limitadas (es decir, estadio IVA, M_{1b}) y buen estado funcional depende de la localización y el número de las metástasis.²³

Los datos demuestran que la terapia de combinación basada en platino es superior al mejor tratamiento de apoyo en pacientes con enfermedad avanzada incurable que no son elegibles para terapia dirigida o inmunoterapia. El cisplatino y el carboplatino han demostrado ser eficaces en combinación con muchos de los siguientes agentes: docetaxel, etopósido, gemcitabina, paclitaxel (y paclitaxel unido a albúmina), pemetrexed y vinorelbina. Se recomienda realizar un estudio molecular para los genes EGFR, ROS 1, BRAF y ALK en todos los pacientes con adenocarcinoma pulmonar y tumores pulmonares mixtos con componente de adenocarcinoma metastásico/inoperable candidatos a tratamiento sistémico. Se recomienda realizar un estudio molecular para EGFR en pacientes seleccionados con estirpe epidermoide²⁴ (figura II-3).

En la actualidad está indicado el tratamiento dirigido con un solo fármaco en pacientes con mutaciones impulsoras sobre las que se puede actuar o en pacientes con otras mutaciones conductoras emergentes. Se recomiendan las pautas de quimioterapia más inmunoterapia en los pacientes sin alteraciones genómicas somáticas que pueden servir de diana. Se recomiendan pautas de quimioterapia/inmunoterapia —como pembrolizumab/carboplatino (o cisplatino)/pemetrexed— en pacientes con CPCNP no escamoso metastásico y resultados negativos en las pruebas para detectar mutaciones conductoras. En los pacientes con escala ECOG 3 o 4 no hay evidencia que demuestre que se benefician de recibir un tratamiento activo. En el caso de estados funcionales limítrofes (ECOG 2) los esquemas combinados basados en platinos (se prefiere carboplatino) mejoran la supervivencia global, la supervivencia libre de progresión y las tasas de respuesta.²⁵

Conclusiones

La única opción de curación de un paciente con carcinoma broncogénico siempre incluye la cirugía. Sin embargo, dadas las consecuencias funcionales y la posible morbimortalidad posoperatoria, no se puede ofrecer a cualquier paciente de forma indiscriminada. La correcta estadificación preoperatoria y tumoral debe marcar la pauta para ofrecer la mejor oportunidad de tratamiento a los pacientes con esta enfermedad.

MESOTELIOMA

Introducción

Es una neoplasia maligna que se genera en las superficies serosas, la pleura, el corazón y los testículos. Fue descrito por primera vez en 1960 por J. C. Wagner, quien estableció la relación de la exposición al asbesto con dicha patología tras examinar 33 casos, todos relacionados con la exposición a niveles climáticamente significativos de asbesto.²⁷ Aunque su uso ha sido prohibido en algunos países como resultado de la relación directa con mesotelioma, la minería continúa con la exportación para su uso en economías en desarrollo, lo que se espera que perpetúe la incidencia global de exposición.³²

A pesar de haber identificado al asbesto como la principal causa de mesotelioma, los mecanismos precisos de la enfermedad siguen sin estar claros.²⁹

Epidemiología

En EUA la mortalidad ajustada por edad se ha reducido de casi 14 muertes por millón de personas en 2000 a 11 muertes por millón de personas en 2015; Gran Bretaña e Inglaterra tienen esta tasa en declive.²⁸⁻³⁰

El diagnóstico ocurre entre la quinta y la séptima décadas de vida; generalmente los reportes de exposición ocupacional son directamente proporcionales entre los hombres y las mujeres, con afectación de las personas del sexo masculino en una proporción de 4:1. El grado de importación y el uso de asbesto en un país están estrechamente relacionados con la incidencia del mesotelioma; su incidencia en el mundo occidental es de 1 a 20/millón de habitantes (media: de 1 a 2/millón), pero hay





Figura II-3. Opciones de tratamiento en enfermedad metastásica con mutaciones diana.

reportes de hasta 365/millón en regiones del suroeste de China. Noruega tiene un sólido registro de cáncer y estadísticas de asbesto, y ejemplifica que el punto del pico de importación de asbesto fue de 1970 a 1975, así como que el pico aparente de mesotelioma se presenta en la actualidad, 40 años después.³⁶

Además de ser causante de mesotelioma el asbesto puede ser causante de cáncer de pulmón; se estima que puede producir cada año hasta 20,000 casos de cáncer de pulmón y 10,000 casos de mesotelioma.³¹ Lastimosamente, no se cuenta con registros que utilizan asbesto en América del Sur, África y parte de Asia. La Organización Mundial de la Salud calcula que aproximadamente 125 millones de personas están expuestas a asbesto en su lugar de trabajo; actualmente la incidencia de enfermedad sigue aumentando alrededor del mundo; por desgracia, en países en los que no se ha establecido un control adecuado del uso del asbesto se espera un aumento importante de la incidencia del mesotelioma y sus enfermedades asociadas.

Además, la Organización Internacional del Trabajo recomienda que el uso del asbesto sea sustituido, siempre que sea posible, y señala que el asbesto es definitivamente carcinogénico para los humanos, sin ningún límite seguro de exposición.

Patología

Tradicionalmente se han reconocido tres subtipos histológicos distintos de fenotipos de mesotelioma pleural: mesotelioma epitelioide (que representa de 50 a 60% de los casos), que se asocia al pronóstico más favorable; mesotelioma sarcomatoide (10% de los casos), que es altamente invasivo y resistente a los medicamentos; y mesotelioma bifásico (de 30 a 40% de los casos); este último es un mosaico de los otros dos subtipos. Los conocimientos recientes revelan una fuerte correlación con los marcadores moleculares de la transición mesenquimatoso epitelial. Las principales características pronósticas del resultado de patología son inflamación, diversidad celular y vacuolización del estroma. La secuenciación genómica integral del mesotelioma ha revelado una gran heterogeneidad entre los pacientes que presentan fracaso terapéutico. Otro dato importante que ha arrojado la genómica es que el intervalo prolongado entre la exposición y el diagnóstico sugiere que el mesotelioma, al igual que el cáncer de mama y el cáncer del cuello uterino, tiene un estado premaligno.⁴⁸

El tipo epitelial consiste en grandes células esféricas dispuestas en masas y columnas que se forman principalmente en el sistema linfático. Estas células también pueden formar estructuras glandulares que se asemejan al adenocarcinoma. Este tipo es el más frecuente; se estima que se encuentra aproximadamente en 60 a 70% de los casos. El tipo sarcomatoso se origina de la capa media del tejido conectivo mesotelial. Estos tumores se caracterizan por células de ovoides a fusiformes, semejantes a las células vistas en los fibrosarcomas.³⁸⁻⁴¹

Los genes supresores desempeñan un papel fundamental del ciclo celular a las respuestas de las lesiones en el DNA; la pérdida de las funciones de estos genes es uno de los factores patológicos más importantes en la generación de tumores en el cuerpo humano. El mesotelioma tiene una característica peculiar; al parecer presenta una falta de mutaciones frecuentes en dos de los más importantes genes supresores de tumores, que son el p53 y el pRB. Se han estudiado los mecanismos más importantes en la inactivación del p53 en el mesotelioma, señalando que la pérdida de p14ARF pierde su incapacidad para inhibir el MDM2, lo que permite que ya no se pueda inhibir la detección del ciclo celular y la muerte programada.^{33,34}

Otro mecanismo importante y similar al p53 es el pRb; se reporta que aproximadamente 80% de los mesoteliomas malignos se han asociado a una alteración del pRb. Los factores de crecimiento pueden estimular varias vías proliferativas mediante su contacto con los receptores de la membrana; además, se ha demostrado que pueden actuar en las células del estroma; es así como las células endoteliales proliferan durante el proceso de angiogénesis que, por consiguiente, crea un ambiente favorable para el crecimiento tumoral.³¹



Factor de crecimiento del endotelio vascular

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés) es un péptido angiogénico que es un factor pronóstico independiente en el mesotelioma. Se encontraron niveles elevados de factor de crecimiento de endotelio vascular en el derrame pleural de pacientes con esta enfermedad; en relación con su nivel en los derrames de pacientes con enfermedad pleural no maligna, el factor de crecimiento del hepatocito tiene muchos papeles posibles en la patogénesis del mesotelioma pleural maligno. Puede estimular cambios morfológicos, promover el crecimiento celular y la migración, e inducir la angiogénesis por sí mismo o por medio de un aumento de la producción del VEGF. Parece ser que la infección por SV40 induce la estimulación de dichos factores de crecimiento.^{36,37}

SV40

El SV40 es un poliomavirus de los monos, con doble cadena circular de DNA. Puede actuar en diversas formas, como a través de SV40Tag, que puede unirse a genes supresores de tumores e inhibir el p53 y el pRb. La infección por el SV40 también puede aumentar la señalización autocrina y paracrina mediante una variedad de vías del factor de crecimiento e inducir la expresión de la telomerasa. Otro posible papel del SV40 en el mesotelioma es que la infección por el SV40 puede aumentar la transcripción y la activación de la Notch-1, que puede tener un papel importante en la transformación y en la proliferación de células neoplásicas.⁴¹

La etiología del mesotelioma requiere la asociación de múltiples factores (amianto, radiaciones ionizantes, virus, factores genéticos y hasta la dieta) que pueden actuar aisladamente o en conjunto para activar los procesos moleculares que son necesarios para la carcinogénesis. Sin embargo, descubrir la temporalidad de estas etapas ha sido difícil. Aunque muchas técnicas experimentales hayan sido utilizadas, el estudio del mesotelioma es complicado por su diagnóstico en una fase tardía y por su rareza.³⁴

Diagnóstico

El diagnóstico del mesotelioma es difícil, ya que en etapas tempranas el cuadro puede ser asintomático; con el desarrollo del tiempo se pueden presentar síntomas como derrame pleural, dolor torácico debido a la invasión de la pared torácica o al mediastino; la fatiga, la anorexia, la pérdida de peso, la sudoración y el malestar también pueden estar presentes y volverse más frecuentes a medida que avanza la enfermedad.

La dificultad respiratoria es el síntoma más frecuente, debido a la presencia de derrame pleural; sin embargo, es un hallazgo inespecífico. Durante la exploración física se pueden encontrar todos los datos clínicos que concuerden con el derrame pleural, como disminución del murmullo vesicular, frémito toracovocal y matidez a la percusión. El dato más importante para sospechar en un diagnóstico de mesotelioma es la exposición a asbesto.²⁷⁻³³

En la radiografía de tórax se podrá evidenciar un derrame pleural libre o loculado; la tomografía computarizada con contraste de tórax es el método inicial de investigación, ya que permite la evaluación integral del mediastino, las adenopatías y la pared torácica alrededor del parénquima pulmonar, encontrando como hallazgos patognomónicos el engrosamiento pleural mayor de 1 cm y el realce con la administración del medio de contraste.

La resonancia magnética puede proporcionar una mayor definición de los tejidos blandos, ofreciendo información más detallada acerca de los focos aislados de enfermedad, invasión de la pared torácica o infiltración en las estructuras circundantes y a los grandes vasos, especialmente si el estudio se realiza con gadolinio.²⁸⁻³⁰ Se ha demostrado que la PET/TC agrega un valor diagnóstico cuando los resultados de la TC son inciertos respecto a un proceso maligno, aunque los hallazgos de la PET/TC deben interpretarse con precaución, ya que las áreas de alta actividad metabólica pueden representar infección o inflamación.³¹

Cuando el diagnóstico sigue siendo incierto las técnicas más invasivas de mediastinoscopia, laparoscopia endobronquial, ultrasonografía y ultrasonografía endoscópica se utilizan ocasionalmente si un resultado positivo influiría en el tratamiento. Varios estudios de biomarcadores basados en suero y líquido pleural, como el péptido relacionado con la mesotelina soluble y la osteopontina, ofrecen poca evidencia de su uso en el diagnóstico de malignidad pleural, mesotelioma o monitoreo de los efectos del tratamiento.⁴⁵

La biopsia pleural suele ser el método de diagnóstico preferido; sin embargo, el examen del líquido pleural también es un método de diagnóstico aceptable para el mesotelioma pleural epitelioide. La sensibilidad diagnóstica varía ampliamente, y las tasas más altas de diagnósticos exitosos se encuentran en los centros que se especializan en la evaluación citológica del derrame pleural.

Los estudios auxiliares son clave para respaldar un diagnóstico histopatológico de mesotelioma pleural maligno. Los paneles inmunohistoquímicos para muestras de biopsia o bloques de células derivadas citológicamente suelen incluir al menos dos marcadores mesoteliales (p. ej., calretinina, citoqueratina 5/6, antígeno del tumor de Wilms 1 o D2-40) que deben ser positivos, y dos marcadores de adenocarcinoma (como factor de transcripción tiroideo 1, antígeno carcinoembrionario o Ber-EP4) que deben ser negativos.³¹

Estadificación

Se han propuesto varias iteraciones de sistemas de estadificación para el mesotelioma pleural maligno; la más reciente es la octava edición del sistema de clasificación de tumores, ganglios y metástasis (TNM, por sus siglas en inglés) (cuadros II-1 y II-2).

Tratamiento

El tratamiento del mesotelioma ha evolucionado lentamente durante los últimos 20 años. Si bien la cirugía como tratamiento independiente ha perdido popularidad, la importancia del tratamiento multimodal, que consiste en combinaciones de quimioterapia, radioterapia y cirugía, se ha vuelto más común en los pacientes operables y aptos.⁴⁹

Los resultados están relacionados con el estadio en el momento de la presentación de la enfermedad, el estado funcional y la respuesta a la quimioterapia. También se ha demostrado que los detalles del tumor, como el número de sitios del tumor y su volumen, son factores pronósticos.

La principal dificultad en el tratamiento quirúrgico de la enfermedad está en función de la anatomía pleural; es muy difícil respetar la pleura con un verdadero margen microscópico negativo. Esta anatomía hace que la resección esté potencialmente comprometida con altas tasas de recurrencia.⁴²

Papel de la quimioterapia

Actualmente la única terapia comprobada para aumentar la supervivencia en el mesotelioma pleural maligno de cualquier etapa es la quimioterapia. En los últimos 20 años ningún tratamiento había demostrado de manera convincente la prolongación global de la supervivencia. En 2003 Vogelzang y col. publicaron los primeros datos para respaldar un régimen de tratamiento del mesotelioma que prolonga la supervivencia general. Compararon el pemetrexed más cisplatino o carboplatino con una monoterapia basada en platino.³² Se seleccionó el grupo de platino del estudio porque era el único agente activo conocido en el mesotelioma en ese momento. El ensayo fue positivo para el criterio principal de valoración de la supervivencia global y para los criterios de valoración adicionales de supervivencia libre de progresión y función pulmonar. El estudio demostró que la mediana de supervivencia con el régimen de medicamentos combinados fue de 12.1 vs. 9.3 meses para la monoterapia con platino. Más adelante se comprobó que esta combinación de agentes terapéuticos aumenta la supervivencia libre de progresión y la supervivencia general, en comparación con la terapia basada en platino solo con o sin bevacizumab. Este ensayo demostró que la adición de bevacizumab a la terapia de referencia produjo una mediana de supervivencia general más larga, de 18.8 vs.



Cuadro II-1. Estadificación TNM para mesotelioma maligno, octava edición

Tumor primario

TX: el tumor primario no se puede evaluar

T0: sin evidencia de tumor primario

T1: tumor limitado a la pleura parietal ipsilateral con o sin involucro en:

- Pleura visceral
- Pleura mediastínica
- Pleura diafragmática

T2: tumor que afecta a cada una de las superficies pleurales ipsilaterales (parietal, pleura mediastínica, diafragmática y visceral) con al menos una de las siguientes características:

- Afectación del músculo diafragmático
- Extensión del tumor de la pleura visceral a la pulmonar subyacente, parénquima

T3: tumor localmente avanzado, pero potencialmente resecable

Tumor que afecta a todas las superficies pleurales ipsilaterales (parietal, mediastinal, pleura diafragmática y visceral), con al menos una de las siguientes características:

- Afectación de la fascia endotorácica
- Extensión a la grasa mediastínica
- Foco de tumor solitario, completamente resecable, que se extiende hacia el tejido blando y los tejidos de la pared torácica
- Compromiso no transmural del pericardio.

T4: tumor técnicamente no resecable localmente avanzado

Tumor que afecta todas las superficies pleurales ipsilaterales (parietal, mediastinal, pleura diafragmática y visceral) con al menos una de las siguientes características:

- Extensión difusa o masas multifocales de tumor en la pared torácica, con o sin destrucción costal asociada
 - Extensión transdiafragmática directa del tumor al peritoneo
 - Extensión directa del tumor a la pleura contralateral
 - Extensión directa del tumor a los órganos mediastínicos
 - Extensión directa del tumor a la columna vertebral
 - Tumor que se extiende hasta la superficie interna del pericardio con o sin derrame pericárdico, o tumor que involucra el miocardio
-

Nódulos linfáticos

NX: los linfáticos regionales no pueden ser evaluados

N0: sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales

N1: metástasis en los ganglios linfáticos broncopulmonares, hiliares o mediastínicos ipsilaterales (incluidos los ganglios linfáticos mamarios internos, peridiafragmáticos, pericárdicos o intercostales)

N2: metástasis en el mediastino contralateral, ipsilateral o ganglios linfáticos supraclaviculares contralaterales

Metástasis a distancia

M0: sin metástasis a distancia

M1: metástasis a distancia presente

16.1 meses, y una supervivencia libre de progresión de 9.2 vs. 7.3 meses.⁴ En combinación, estos ensayos demostraron que el tratamiento podría conducir a mejoras en la supervivencia, aunque modestas, y en la actualidad estos regímenes de quimioterapia siguen siendo la piedra angular del tratamiento para el mesotelioma pleural.

Cuadro II-2. Estadios clínicos

Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T2	N0	M0
Estadio II	T1-T2	N1	M0
Estadio IIIA	T3	N1	M0
Estadio IIIB	T1-T3	N2	M0
	T4	Cualquier N	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Papel de la cirugía: MARS 1, MARS 2

El papel de la cirugía ha sido un debate durante las últimas décadas; el principal tema de discusión es si el margen oncológico quirúrgico y microscópico negativo es aplicable al mesotelioma maligno. Se ha descrito como una resección completa macroscópica con menos de 1 cm de enfermedad residual visible. Una neumonectomía extrapleural (EPP, por sus siglas en inglés) implica la resección del pulmón con su pleura visceral asociada, así como el hemidiafragma, el pericardio y la pleura parietal restante. Luego se desarrollaron opciones de preservación pulmonar, como la extirpación macroscópica de la enfermedad mediante pleurectomía y decorticación (P/D).⁴¹

En estudios previos se ha valorado el papel de la EPP con tasas de recurrencia de hasta 40% en algunas series.³⁶ En la actualidad se recomienda la citorreducción quirúrgica máxima para pacientes con enfermedad en etapa temprana que pueden tolerar una operación quirúrgica.³¹ Sin embargo, la selección de pacientes es de suma importancia para minimizar la morbilidad, y sólo se debe ofrecer a quienes cumplan con los criterios específicos respecto a la función cardiopulmonar preoperatoria y el estadio y la extensión de la enfermedad. En series retrospectivas se ha observado una mejor supervivencia en histologías tipo epitelioide.⁴² Al contrario, las histologías no epitelioides se han asociado a un mal pronóstico, y muchos programas no ofrecen una opción quirúrgica para estos pacientes, aunque hay alguna evidencia de que los pacientes bifásicos pueden ser candidatos operativos idóneos.

En una revisión sistemática se compararon la morbilidad y la mortalidad de la P/D y la EPP, y se observó que la morbilidad y la mortalidad perioperatorias fueron significativamente más bajas en el grupo de P/D (2.9 vs. 6.8% de mortalidad; 27.9 vs. 62% de morbilidad); los datos de la base de datos STS compararon la morbilidad mayor después de EPP vs. P/D, definida como síndrome de dificultad respiratoria aguda, reintubación, reoperación y sepsis. La P/D tuvo una morbilidad mayor perioperatoria menos frecuente que la EPP (3.8 vs. 24.2%). Destacó que la mortalidad por EPP fue mayor cuando se realizó en instituciones de bajo volumen, en comparación con los centros de alto volumen.

En general, la mortalidad también fue significativamente menor (3.1 vs. 10.5%) para P/D vs. EPP. Cabe mencionar que todos los datos enumerados provienen de series retrospectivas, por lo que interpretar estos datos hace que sea un poco arriesgado llegar a conclusiones (cuadro II-3).

Hasta hace poco no había ensayos clínicos aleatorizados completos que compararan la cirugía con ninguna intervención quirúrgica para el mesotelioma pleural maligno en pacientes con terapia multimodal. Uno de estos estudios fue el ensayo MARS, publicado en 2011, que comparó la EPP con otras técnicas en pacientes con mesotelioma que son candidatos quirúrgicos.³⁸ El ensayo MARS2 es un estudio similar que evaluó los resultados de la P/D en lugar de la EPP.

El ensayo MARS comparó pacientes con mesotelioma sin afectación de los ganglios linfáticos mediastínicos y/o enfermedad a distancia después de que fueron aleatorizados entre EPP y ninguna EPP en el contexto de la terapia trimodal, que consiste en quimioterapia neoadyuvante y radiación adyuvante. En este ensayo 50 pacientes fueron seleccionados aleatoriamente para EPP (n = 24) vs.



Cuadro II-3. Neumonectomía extrapleural vs. pleurectomía/decorticación

Neumonectomía extrapleural		Pleurectomía y decorticación
	<ul style="list-style-type: none"> • Resección en bloque de pulmón, pleura y pericardio • Permite la resección completa macroscópica (R1) con una eliminación de enfermedades teóricamente mejorada • No se puede realizar en pacientes con mala reserva cardiopulmonar 	<ul style="list-style-type: none"> • Extirpación de la pleura parietal y visceral con preservación del pulmón • Permite la resección completa macroscópica (R1) • No se puede realizar en pacientes con enfermedad pulmonar invasiva voluminosa o fisurado
Superior	Resección más completa para la enfermedad intrafisural e intraparenquimatosa	
Superior	Tolerancia a la radiación hemitorácica adyuvante (menor riesgo de neumonitis)	
Superior	Supervivencia libre de enfermedad	Igual
Igual	Sobrevivencia promedio riesgo de recurrencia	Igual
Igual	Morbilidad y mortalidad (perioperatoria)	Superior
	Calidad de vida	Superior
	Reserva cardiopulmonar	Superior
	Tolerancia de las terapias adyuvantes para la recurrencia	Superior

sin EPP (n = 26); los pacientes fueron sometidos a tres ciclos de quimioterapia con la consiguiente estadificación por TC para evaluar la progresión de la enfermedad.³⁸ Los pacientes sin evidencia de enfermedad irreseccable o metástasis a distancia y que se consideraron lo suficientemente aptos para someterse a cirugía fueron evaluados por un equipo multidisciplinario para determinar la candidatura para la inscripción. Luego fueron asignados al azar a EPP, seguida de radioterapia radical vs. ningún manejo quirúrgico. El ensayo se diseñó originalmente como un ensayo de viabilidad, pero no cumplió con su criterio principal de valoración de inscribir a 50 pacientes en un año.³⁶ A pesar de esto, los autores de MARS informaron criterios de valoración clínicos, incluida la finalización de la terapia trimodal, la mortalidad perioperatoria, la calidad de vida, la supervivencia global, la supervivencia libre de progresión o recaída, y la muerte por cualquier causa. De 24 pacientes seleccionados para EPP sólo 16 tuvieron una operación quirúrgica completa. Ocho de los 16 pacientes operados recibieron radioterapia radical (33.3% completaron la terapia trimodal). Hubo tres muertes perioperatorias (15.8%), y de los 16 que habían terminado las operaciones hubo al menos una complicación posoperatoria en 11 pacientes (68.8%). Un paciente del grupo sin cirugía murió después de recibir EPP fuera del ensayo. Al comparar la supervivencia, 52.2% del grupo EPP estaban vivos a los 12 meses, en comparación con 73.1% del grupo sin EPP. El cociente de riesgos instantáneos ajustado para los factores pronósticos preespecificados fue de 2.75 (de 1.21 a 6.26; p = 0.016). La mediana de supervivencia fue de 14.4 meses para EPP y de 19.5 meses para ningún EPP. No hubo diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones de calidad de vida. Los autores concluyeron que los datos sugirieron que la cirugía radical en forma de EPP no ofrece ningún beneficio terapéutico y, de hecho, puede dañar a los pacientes. La mediana de supervivencia general no sólo fue más corta en el grupo quirúrgico (14.4 vs. 19.5 meses), sino que la morbilidad fue significativamente mayor. Aunque el cociente de riesgos instantáneos ajustado para la neumonectomía extrapleural en comparación con la ausencia de neumonectomía extrapleural fue muy alto (2.75; p = 0.02), se ha argumentado que este estudio negativo no tuvo el poder estadístico suficiente.

El ensayo MARS2 se está realizando actualmente y tendrá el objetivo de evaluar los resultados primarios y secundarios similares al ensayo MARS original, pero para P/D extendida en lugar de

EPP. La elección del abordaje quirúrgico es motivo de controversia, ya que muchos cirujanos abogan por un abordaje menos radical que un EPP.

Radioterapia

Hasta la fecha la evaluación aleatorizada y controlada de la radioterapia no ha mostrado ninguna mejora en la supervivencia asociada. Aunque se realizó sólo como una investigación de fase 2, el SAKK 17/04 es probablemente el estudio más importante a destacar. Los pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante y neumonectomía extrapleurales en los que se logró la eliminación macroscópica de la enfermedad se asignaron aleatoriamente a radioterapia de dosis alta o vigilancia. El ensayo no cumplió con su punto final primario de supervivencia libre de recaída locorregional; sin embargo, este resultado se vio empañado por el lento reclutamiento de pacientes que se sometieron a neumonectomía extrapleurales y por una depuración macroscópica deficiente, con sólo un tercio de los pacientes reclutados originalmente asignados al azar a radioterapia hemitorácica u observación.³⁶ El beneficio individual de la radioterapia es difícil de determinar en un enfoque trimodal tanto de quimioterapia neoadyuvante como de cirugía radical. El uso de la radioterapia convencional con dosis de entre 40 y 60 Gy ha sido limitado, debido a la necesidad de evitar elevadas dosis de radiación sobre el pulmón subyacente y otras estructuras nobles en el campo de irradiación (corazón, hígado, riñón, médula, etcétera); las dosis convencionales pueden ser empleadas en un intento de tratamiento paliativo. Mediante técnicas de radioterapia moderna, como radioterapia modulada por imagen y radioterapia guiada por imagen, se pueden emplear elevadas dosis de radioterapia con intención curativa de forma adyuvante al tratamiento quirúrgico sin los riesgos de efectos colaterales y toxicidad; hay incluso la posibilidad de programación guiada por PET/TC. La radioterapia profiláctica ha demostrado reducir la incidencia de metástasis en sitios de puertos quirúrgicos, pero aún se necesita la validación mediante nuevos estudios.

Tratamiento trimodal

El tratamiento trimodal, más comúnmente en forma de quimioterapia neoadyuvante, resección quirúrgica y radiación adyuvante, se ha convertido en el enfoque preferido en muchos centros para pacientes operables y aptos con enfermedad localizada. Este concepto de tratamiento fue iniciado por Valerie Rusch y su equipo en el *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* en Nueva York.⁸ Aunque no fue aleatorizado, realizaron un ensayo prospectivo de factibilidad y eficacia en el que los pacientes elegibles fueron sometidos a quimioterapia neoadyuvante y resección quirúrgica con EPP, seguida de radioterapia de haz externo al hemitórax ipsilateral. Los pacientes incluidos se encontraban en estadio T1-3 No-2 Mo y estaban fisiológicamente en forma. Todos los pacientes tuvieron EPP de tres a ocho semanas después de completar la quimioterapia, seguida de radioterapia de 4 a 12 semanas después de la cirugía. De 72 pacientes originales que comenzaron la quimioterapia, 40 pacientes completaron el régimen de terapia trimodal. La supervivencia general para los grupos fue de 29.1 meses para los que completaron la RT, 21.9 meses para los pacientes que completaron EPP y 16.8 meses para la población por intención de tratar. La supervivencia al año fue de 65.2% en la población por intención de tratar vs. 90% en los pacientes que completaron el tratamiento, con una supervivencia a los dos años de 37.2 y 61.2%, respectivamente. De todos los pacientes que tenían PPE, 40% padecían enfermedad recurrente, con una mediana de tiempo hasta la recaída de 18.3 meses. Las tasas libres de recaída fueron de 63.8% a un año y de 38.9% a los dos años.

Inmunoterapia

El ensayo Lume-Meso examinó el nintedanib, un inhibidor del factor de crecimiento derivado de plaquetas/factor de crecimiento de endotelio vascular/factor de crecimiento endotelial dirigido, pero los investigadores no pudieron demostrar una diferencia de la supervivencia libre de progresión para los pacientes que recibieron nintedanib. El ensayo DETERMINE, que estudió el tremeli-



mumab, un inhibidor de CTLA-4, no logró mostrar un aumento de la supervivencia general en comparación con el placebo en pacientes con enfermedad avanzada. El ensayo DREAM fue un ensayo prometedor no aleatorizado de durvalumab como tratamiento de primera línea, con una supervivencia global al año de 65%; se espera que esto se traduzca en un ensayo de fase III. Los resultados provisionales han alcanzado el criterio principal de valoración para la supervivencia general y muestran mejores resultados que los regímenes de quimioterapia estándar.

Conclusiones

El mesotelioma sigue siendo una enfermedad difícil de tratar, con malos resultados a pesar de la terapia agresiva. Si bien los nuevos agentes inmunoterapéuticos y dirigidos pueden cambiar el panorama del tratamiento, la cirugía sigue siendo la piedra angular de la terapia. Los ensayos en el tratamiento del mesotelioma han establecido la quimioterapia como la columna vertebral del tratamiento en los pacientes no quirúrgicos, pero no han podido delinear claramente la quimioterapia, la cirugía, la radiación y otras modalidades, así como su cronograma de implementación, que son de claro beneficio para los pacientes.

El papel y el tipo de cirugía siguen siendo objeto de acalorados debates. El tratamiento multimodal en pacientes bien seleccionados sigue siendo el enfoque estándar. Sin duda, a cualquier paciente con mesotelioma se le debe ofrecer tratamiento en una institución de alto volumen con experiencia en el tratamiento y la paliación de la enfermedad. Además, cualquier paciente tratado por mesotelioma idealmente debería ser tratado con un protocolo de investigación, dado lo poco que se sabe con certeza acerca de la enfermedad.

METÁSTASIS PULMONARES

El cáncer de pulmón es el segundo cáncer más común diagnosticado a nivel mundial y es la primera causa de muerte a nivel mundial originada por cáncer, por encima de los de mama, de colon, de próstata y de páncreas. Según las cifras de GLOBOCAN, en 2020 murieron cerca de 1.8 millones de personas con cáncer. La Sociedad Americana de Cáncer reportó una incidencia de 236,000 nuevos casos en 2022.⁵³

El panorama global de supervivencia de los pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón es de 10 a 20% del total de diagnosticados. Generalmente ha sido aceptado el uso de tomografía de bajas dosis en algunos países y en pacientes con alto riesgo de tabaquismo, con una supervivencia a 10 años de 24% en los hombres y de 33% en las mujeres.⁵⁴

La mejora continua acerca del conocimiento biológico de la enfermedad y la aplicación de biomarcadores predictivos ha tenido como resultado la transformación de resultados oncológicos a su favor en muchos pacientes.

Una de las características importantes en cuanto al comportamiento actual de la enfermedad es la disminución del tabaquismo en las mujeres y el retraso del consumo en los hombres con el paso del tiempo.⁵⁵ La incidencia del cáncer de pulmón es mayor en las mujeres que en los hombres no fumadores; no está claro el papel del sexo ligado a incidencia de la enfermedad o a la relación con el tabaquismo pasivo.

La biología del cáncer de pulmón es distinta en los pacientes fumadores y los no fumadores (figura II-4). La mayoría de las neoplasias tempranas que ocurren en los pacientes no fumadores son adenocarcinomas bien diferenciados con características broncoalveolares con mejor pronóstico en relación con los pacientes que fuman.⁵⁶

Los estudios y la información actual comprueban la mejor respuesta de los pacientes no fumadores a los tratamientos dirigidos al factor de crecimiento epidérmico (EGFR) mediante inhibidores de tirosinasa con acción en el dominio cinasa del gen EGFR. La mutación en KRAS es frecuente en los pacientes fumadores, contrario a los que no fuman, y es un factor de pobre respuesta.⁵⁷

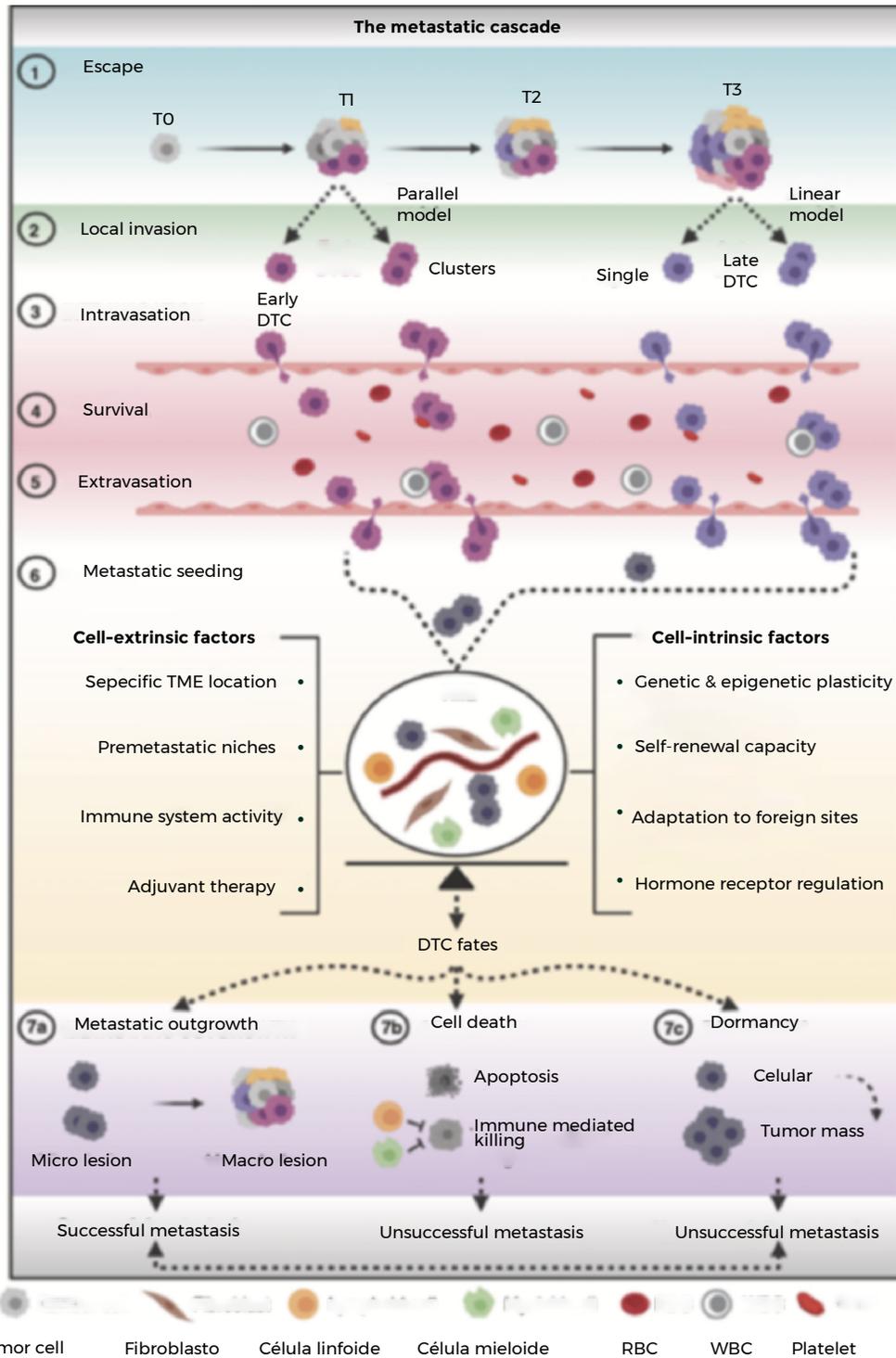


Figura II-4. La cascada metastásica. Tomada de Piñero R: *Circulating tumor cells in breast Cancer metastatic disease, advances in experimental medicine and biology. Springer Nature, 2020;1:11.*

Estadificación

Una adecuada estadificación del cáncer es el pilar para el mejor tratamiento posible. Los estudios de imagen, tanto la tomografía de alta resolución como la tomografía por emisión de positrones con 18-fluorodesoxiglucosa y la resonancia magnética, tienen un papel para la evaluación correcta complementaria de estos pacientes. Los estudios complementarios, como la mediastinoscopia y el ultrasonido endobronquial con toma de biopsia, deberán ser considerados en caso de ser posible.⁵⁸

Cáncer como enfermedad metastásica pulmonar

La palabra cáncer puede ser descrita como cientos de padecimientos en los que el crecimiento celular acelerado carece de un control en el ciclo celular, originando neoplasias que con el paso del tiempo pueden provocar una enfermedad sistémica.

Hasta 90% de las muertes por cáncer son causadas por enfermedad metastásica; la mayoría de las neoplasias son originadas de la línea epitelial; la presentación avanzada invade el mesodermo y el endodermo, con la posterior diseminación generalizada.

Generalmente las metástasis se consideran un fenómeno tardío en el cáncer; sin embargo, los estudios de expresión genética molecular demuestran que la capacidad del potencial metastásico de cada neoplasia es intrínseca y puede desarrollarse en cualquier momento de la génesis del tumor, incluso se ha demostrado la presencia de células con potencial de desarrollar clonas tumorales exclusivas.⁵⁹

Desde 1889 Stephen Paget presentó su teoría del “campo y la semilla”, en la que postulaba la hipótesis en la cual cada célula tumoral ya contaba con un sitio específico de siembra a nivel sistémico. Más adelante Rodolfo Virchow, James Ewing y Sugar Baker, y Hart en 1980, conformaron de manera más precisa el proceso de lesión tumoral con invasión al sistema vascular, pero con diseminación organoespecífica.⁶⁰

El proceso de metástasis

Solamente 1% de la totalidad de las clonas de tumor tienen la capacidad de generar enfermedad metastásica, desprendimiento de células epiteliales de la matriz extracelular, invasión celular al sistema circulatorio y transporte a través de él, supervivencia de clonas circulatorias, extravasación de las mismas y siembra metastásica a la cual contribuyen factores intrínsecos celulares, como la plasticidad genética, la capacidad de renovación celular, la adaptación a sitios distantes del tumor primario y la regulación hormonal específica.

Entre los factores extrínsecos celulares que contribuyen al proceso de enfermedad metastásica están la localización específica de la transición epitelio-mesenquimal, los nichos de células premetastásicos, la actividad inmunitaria celular y la terapia adyuvante. Luego cada una de las siembras de tumor puede permanecer con crecimiento paulatino subclínico, apoptosis o un periodo de latencia en la que no se desarrolla metástasis clínica.

La presencia de enfermedad ganglionar inicial es una de las características de mayor importancia acerca del pronóstico en los pacientes con cáncer y de alta probabilidad de desarrollar metástasis a distancia durante el diagnóstico o el tratamiento⁶¹ (figura II-5).

Generalmente una tercera parte de las lesiones metastásicas de pulmón se presentan de manera aislada. El pulmón es el sitio por excelencia de la presencia de metástasis, debido a factores fisiológicos de importancia, como alto gasto cardíaco, mayor red capilar y linfática, alto consumo e intercambio de oxígeno y el doble aporte arterial, bronquial y pulmonar.

Los órganos con una gran red capilar, por ejemplo, el hígado, los huesos y los pulmones, tienen la capacidad de atrapar clonas tumorales por mecánica de vasos pequeños. Existe diferencia en ciertos órganos en los cuales hay predilección por la angiogénesis, que es el proceso vital para el desarrollo de metástasis.

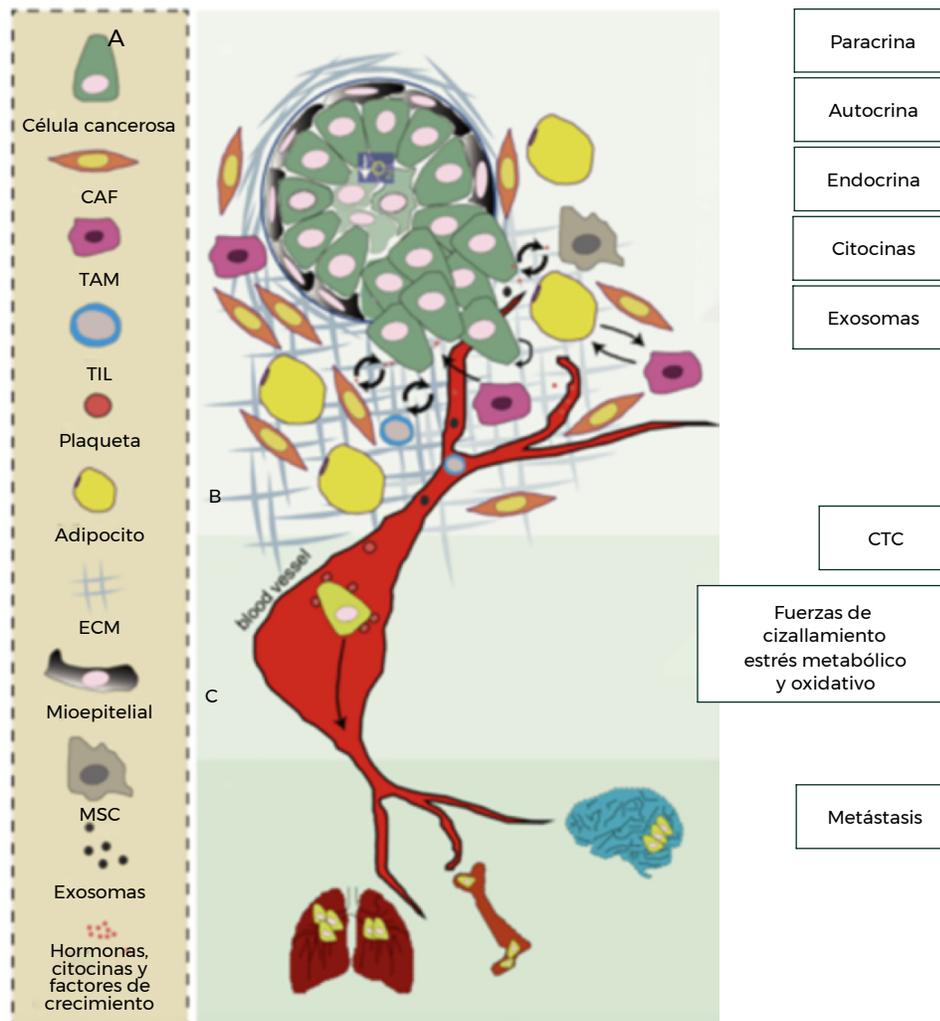


Figura II-5. Proceso de metástasis con interacción celular y transformación de epitelio mesenquimal. CAF: fibroblastos asociados al cáncer; TAM: macrófagos asociados a tumores; TIL: linfocitos infiltrantes de tumor; ECM: matriz extracelular; CTC: células tumorales circulantes. Tomada de Redig AJ, McAllister SS: Breast cancer as a systemic disease: a view of metastasis. *J Intern Med* 2013;274(2):113-126.

Existen dos vías mediante las cuales el tumor puede desarrollar metástasis; la primera de ellas es en crecimiento lineal, en la cual el crecimiento es paulatino como evento tardío por células que sobreviven en sitios distantes mediante los clones de tumor primario y son reactivadas; el segundo modelo es paralelo y conlleva una diseminación temprana con crecimiento simultáneo, sea lento o acelerado, con clones distintos del tumor primario.⁶² Cada clon de tumor referido como una célula metastásica puede proliferar desde 1 mm en diámetro; al inicio obtienen nutrientes por difusión facilitada y luego por procesos mediados de angiogénesis, como el factor de crecimiento fibroblástico, el factor de crecimiento endotelial, la angiogenina, la interleucina 8, el factor de necrosis tumoral beta y los factores de crecimiento transformante alfa y beta, siendo la angiogénesis la principal interacción entre el huésped y el cáncer, comenzando la cadena de la cascada inflamatoria con

ruptura de membranas basales mediante metaloproteinasas, serinproteasas, cisteinproteasas, migración celular, adhesión por fibrina de células tumorales, transporte por penetración a pequeños capilares y conductos linfáticos, posterior afectación de los ganglios linfáticos, embolismo tumoral con entrada de células malignas a la circulación, generación de metástasis a partir de metástasis con hiperfunción de cadherinas, integrinas, selectinas e inmunoglobulinas con secuestro de células en capilares, extravasación a través de membrana basal y proliferación sistémica.⁶²

Transición epitelio-mesénquima como un mecanismo de metástasis

Las células embrionarias forman complejas conexiones intercelulares. Varios procesos celulares, como la granulación y los eventos posteriores en etapas de organogénesis, dependen de varios procesos mediados dentro de la célula; uno de ellos es la transición del epitelio-mesénquima, en la cual las células adherentes desintegran los contactos celulares mencionados, organizan sus componentes —que confieren movilidad celular— y posteriormente se dirigen a nuevos sitios anatómicos en desarrollo (figura II-6).

La transición epitelio-mesénquima origina células mesenquimales transitorias que se diferencian en fibroblastos y miofibroblastos o se derivan en aporte nutricional para los distintos linajes celulares. Este proceso es guiado de entrada por factores de señalización, como el factor de crecimiento transformante beta, provocando un cambio en la expresión génica celular, además de que reprograma las funciones de las proteínas epiteliales. La transición epitelio-mesénquima puede contribuir a la progresión del cáncer, generando células transitorias de linaje similar al del tumor que permiten el crecimiento y desarrollo del mismo. Con el fin de realizar metástasis, las células pulmonares requieren cambiar su fenotipo de epitelial a mesenquimal, debido a que estas últimas poseen capacidad para migrar y realizar la invasión de otros sitios.⁶³

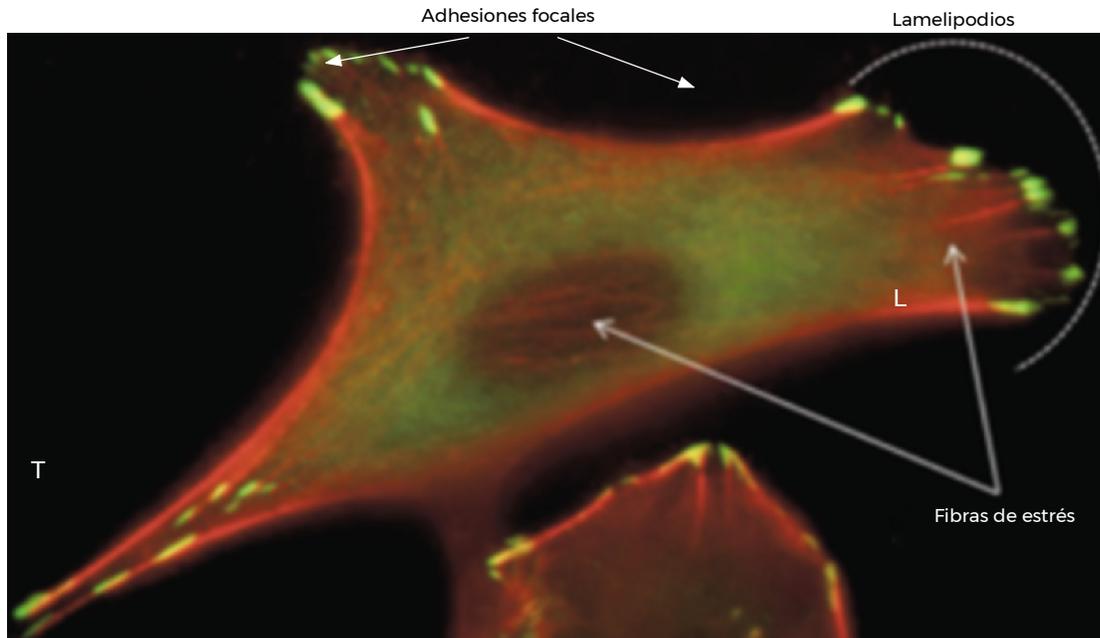


Figura II-6. Estructura de una célula con capacidad metastásica con extensiones dendríticas que son utilizadas como sistema de motilidad. Tomada de Ngber DE et al.: Cell shape, cytoskeletal mechanics, and cell cycle control in angiogenesis. *J Biomech* 1995;28(12):1471- 1484.

Metástasis pulmonares

La enfermedad metastásica pulmonar se evidencia en los pacientes con tumor primario conocido; más adelante es vigilado en el seguimiento clínico. El uso de radiografía de tórax y tomografía axial computarizada en la actualidad permite la detección temprana y determinar el abordaje abierto o por toracoscopia. Las resecciones pulmonares fueron descritas inicialmente por Weinlechner en 1882, que realizó una metastasectomía en un paciente con diagnóstico de sarcoma en la extremidad; en 1885 Sellidot realizó resección pulmonar por sarcoma de la pared torácica; en 1927 Divis realizó el primer procedimiento de resección aislada pulmonar; en 1930 Franz Torek fue el primer estadounidense en reportar casos de cirugía pulmonar; en 1939 Barney y Churchill realizaron la primera lobectomía por cáncer renal; y en 1947 John Alexander y Cameron reportaron 24 casos de metastasectomía con una sobrevida de 14 años, y fueron los primeros en acuñar criterios de selección quirúrgica. En 1950 Seller reportó en una revisión de casos de la Clínica Mayo 10% de mortalidad por metastasectomía. En 1995 Thomford reportó una actualización de la Clínica Mayo, con seguimiento a 21 años de un total de 221 cirugías, reportando una sobrevida global de 77, 39 y 30% al primero, tercero y quinto años.⁶⁵

Las autopsias demuestran que un tercio de los pacientes con cáncer primario mueren con metástasis pulmonares, pero es poco frecuente que la enfermedad esté confinada al pulmón; generalmente las lesiones aisladas tienen un origen osteogénico o de sarcomas de tejidos blandos. La selección quirúrgica en los pacientes con metástasis múltiples debe ser minuciosa y el intento debe tener un objetivo curativo si es posible.

Las maneras en que las clonas tumorales provocan metástasis pulmonares son múltiples; entre ellas están la proliferación de la señal sostenida, la evasión de genes supresores de crecimiento celular, la resistencia a la muerte celular, la inducción de angiogénesis, la inestabilidad genómica, la mutación somática, la evasión de la destrucción mediada por el sistema inmunitario y la inflamación crónica protumoral sostenida.⁶⁶ Se ha demostrado que las células tumorales provocan clonas con características únicas, capaces de modificar el comportamiento inmunitario, provocando una disminución de linfocitos CD4 y CD8, los cuales se correlacionan con la cantidad de metástasis, motivo de proponer cirugía en el contexto metastásico con el fin de mejorar la sobrevida global (figura II-7).

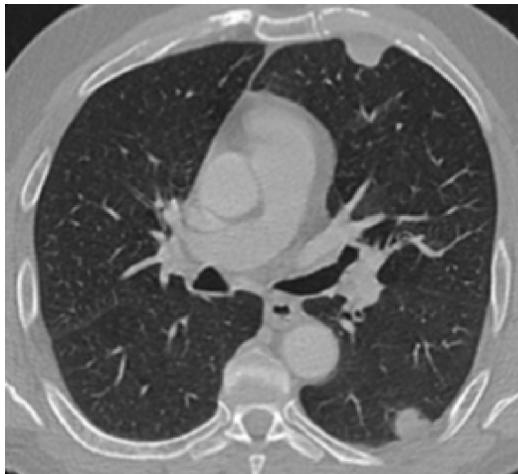


Figura II-7. Paciente con mixofibrosarcoma del miembro pélvico inferior con lesiones metastásicas en contacto cercano con la pared torácica. Tomada de Putnam JB Jr, Roth JA: Prognostic indicators in patients with pulmonary metastases. *Semin Surg Oncol* 1990;6(5):291- 296.



Una de las características de las células tumorales con potencial de realizar metástasis es su particular latencia sistémica, sea tumoral o celular. La primera consiste en un equilibrio entre la angiogénesis y la apoptosis; no existe una demostración franca de tumor, al menos clínica. La segunda guía a la célula a quiescencia, senescencia, diferenciación o incluso poca capacidad para adaptarse a la matriz extracelular con una señal reducida en la fosfatidilinositol 3 cinasa.⁶⁷

Una de las claves para el éxito quirúrgico es la correcta selección del paciente. La calidad de vida y la mejora en la supervivencia global han demostrado el beneficio de la resección; se ha llegado a considerar que, a menos que la enfermedad sea irresecable, el resto de los casos pueden ser llevados a cirugía siempre y cuando cumplan con criterios quirúrgicos específicos y la adecuada tolerancia del paciente. La tomografía con emisión de positrones usada para descartar enfermedad extratorácica es un punto útil en la actualidad antes de la cirugía.⁶⁸

Cirugía de metástasis

La correcta selección del paciente para cirugía pulmonar es el principal factor de evolución clínica posquirúrgica. La evaluación previa a la cirugía se deberá realizar con un estudio de extensión de máximo cuatro semanas de antigüedad; los cortes deberán ser de 1 mm y es necesario valorar el periodo libre de enfermedad, la histología del tumor y sobre todo la posibilidad de resección completa.

Es importante, por ejemplo, que en la metástasis del cáncer de colon se mencione que tiene características únicas importantes a valorar; los factores que modifican el pronóstico de estos pacientes son un tiempo o periodo corto libre de enfermedad, dos o más lesiones pulmonares por metástasis, independiente de su tamaño y localización, afectación ganglionar mediastinal, parahiliar y antígeno carcinoembrionario elevado antes de la metastasectomía, el cual indica pobre pronóstico.

El número de lesiones iniciales en el momento de la valoración también es importante, con disminución en periodo libre de enfermedad y supervivencia global en pacientes con más de dos lesiones. Hasta 10% de los pacientes con cáncer de colon presentan metástasis en algún momento de la enfermedad, y sólo 3% pueden ser llevados a cirugía. En 15 a 18% de los pacientes con cáncer de recto y en 5 a 6% de los pacientes con cáncer de colon se presentan metástasis pulmonares.⁶⁹ La probabilidad de que una lesión menor de 1 cm sea maligna es de 73%, pero cuando la lesión se encuentra por arriba de 3 cm es de 91%.⁷⁰

Es importante el uso de sistemas multidisciplinarios de salud para la correcta evaluación y el tratamiento óptimo en cada uno de los pacientes. Hay que tomar en cuenta que no todos los pacientes con PET positiva extratorácica son descartados para metastasectomía; tampoco tiene una alta sensibilidad para determinar las lesiones metastásicas del tumor primario pulmonar, pues la lesión requiere un tamaño de al menos 11 mm para poder alcanzar una sensibilidad cercana a 93%, incluso determinar la enfermedad mediante biopsia por algún medio previo a cirugía sería lo ideal. El uso de terapia sistémica es útil para el manejo de la enfermedad micrometastásica y podría ser considerado en pacientes con gran volumen tumoral; es posible considerar la resección secundaria o terciaria cuando es factible, debido a la mejoría de la supervivencia global y el periodo libre de enfermedad.⁶⁹

Criterios para metastasectomía

Uno de los principios básicos en la cirugía pulmonar es la selección quirúrgica. Los criterios establecidos por Alexander y Haight indican que el tumor primario debe estar controlado y no tener evidencia de actividad extrapulmonar, los pacientes deben ser candidatos funcionales a cirugía y la enfermedad extrapulmonar presente debe ser tratada o resecable.

No es válido ofrecer manejo quirúrgico en los pacientes con un alto riesgo en enfermedad R2 residual. Las lesiones deben ser evaluadas por tamaño, número, histología y periodo libre de enfermedad; siempre que sea posible se deberá llevar a cabo la resección anatómica, debido a los mejores resultados oncológicos.

Un periodo corto libre de enfermedad no es contraindicación para cirugía; el periodo libre de enfermedad en pacientes con cirugía pulmonar presenta una mejoría de la supervivencia global de 46 vs. 35%.⁷⁰

El abordaje quirúrgico puede ser variable desde la esternotomía media, toracotomía tipo *clams-hell*, toracotomía lateral y cirugía toracoscópica asistida por video (VATS). Una de las desventajas de los abordajes abiertos es la morbilidad posquirúrgica con dolor e incomodidad; es recomendable la disección ganglionar mediastinal en los tumores con afección evidente o alto riesgo de enfermedad regional. Hasta 80% de las lesiones únicas son llevadas a resección; sin embargo, en todas las lesiones técnicamente posibles de reseccionar se deberá realizar.⁷¹ Los pacientes candidatos a reintervención cumplen con los mismos criterios que en la cirugía de primera instancia; de 39 a 72% de la totalidad de los pacientes con diagnóstico de cáncer pueden desarrollar metástasis por segunda ocasión; sin embargo, sólo 50% son llevados a resección.

NEOPLASIAS DEL TIMO

Introducción

El timo se origina del endodermo del tercero y posiblemente del cuarto arco branquial durante la sexta semana de gestación; en la sexta y séptima semanas de gestación los timos se alargan en sentidos caudal y anterolateral, culminando en la fusión de ellos por arriba del arco aórtico. Al final de dicha fusión el timo se adhiere al pericardio, lo cual determina la posición permanente de la glándula en el mediastino anterosuperior. El timo adquiere su mayor peso en la pubertad y después sufre una involución, con pérdida de parénquima y reemplazo por tejido adiposo.⁷²

El timo se localiza en el mediastino anterosuperior; es una glándula rosácea y lobulada con peso de 35 a 45 g en la pubertad, el cual decrece a 25 g a los 25 años y a 15 g a los 60 años de edad. Mide 5 cm de largo, 4 de ancho y 6 mm de grosor; los tumores de timo son las neoplasias más frecuentes de todos los tumores de mediastino anterior, seguidos por los tumores del tejido linfóide y los del tejido germinal, con variaciones de acuerdo con la edad y el sexo.⁷³ Los timomas y el carcinoma tímico son neoplasias infrecuentes, derivadas del epitelio tímico (también llamadas tumores epiteliales tímicos); el timo es el sitio de maduración de las células T, con un rol central en la inmunidad adquirida, por lo que algunos síndromes autoinmunitarios, como miastenia *gravis*, aplasia de células rojas, adenoma paratiroideo e hipogammaglobulinemia usualmente se asocian a tumores epiteliales tímicos.⁷⁴

Epidemiología y factores de riesgo

Los tumores epiteliales del timo son raros, con aproximadamente 1,000 casos por año en Europa,⁴ con una incidencia promedio de 1.7 casos por millón. La incidencia es mayor en las personas de más de 65 años de edad (4.2), en comparación con las de 25 a 64 años (1.9) y los adolescentes (0.4). Las cifras de incidencia menores se presentan en el norte y el este de Europa, y las mayores en el centro y el sur de Europa.⁵

La supervivencia de los tumores epiteliales malignos de timo es de 84% a un año y de 64% a los cinco años.

La supervivencia a cinco años es mayor en el timoma (69%) que en el carcinoma de células escamosas (36%), el carcinoma poco diferenciado (12%) y el adenocarcinoma (34%). Los carcinomas linfóepiteliales tienen una supervivencia intermedia de 50% a los cinco años. Los pacientes con timomas muestran un riesgo aumentado de desarrollar segundas neoplasias, con una frecuencia que va de 8 a 28%. No existen factores de riesgo asociados a este tipo de neoplasias.

Algunas publicaciones relacionan las infecciones virales, como las ocasionadas por el virus linfotrópico de células T humanas tipo 1 y el virus de Epstein-Barr; además, se sugiere la predisposición genética.^{77,78}

Cuadro II-4.

Tipo	Descripción histológica
A	Tumor blando/células epiteliales ovoides con pocos linfocitos o ninguno. Timoma medular
AB	Mezcla de un componente de timoma tipo A pobre en linfocitos y un tipo más rico en linfocitos componentes tipo B: timoma mixto
B1	Aspecto histológico del timo normal, compuesto predominantemente por áreas que asemejan una corteza con células epiteliales diseminadas en una población predominante de linfocitos inmaduros y áreas de diferenciación medular. Timoma predominantemente cortical rico en linfocitos
B2	Grandes células tumorales poligonales con nucleolos vesiculares y células T inmaduras. Timoma cortical
B3	Células predominantemente medianas redondas o poligonales con ligera atipia, mezcladas con un componente menor de linfocitos intraepiteliales. Carcinoma tímico bien diferenciado.
C	Tumor que muestra una atipia citológica bien definida y carece de linfocitos inmaduros. Carcinoma tímico

Clasificación histológica

La mayoría de los tumores tímicos tienen células epiteliales tímicas no malignas mezcladas con una proporción de linfocitos; este tipo de neoplasias son motivo de controversia debido a la dificultad para predecir el pronóstico y el comportamiento, por lo que se han desarrollado múltiples clasificaciones a lo largo del tiempo.

En 1961 Bernatz propuso la primera clasificación histológica del timoma y describió los tipos linfocítico, de predominio epitelial, mixto y linfoma de células fusiformes. Esta clasificación no brindaba información del pronóstico.⁷⁹ En 1978 Levine y Rosai distinguieron entre neoplasias benignas y malignas, subdividiendo las malignas en tipos I y II dependiendo de la atipia.⁸⁰ En 1985 Marino y col. clasificaron estas neoplasias en medulares y corticales de acuerdo con la arquitectura celular. La clasificación más reciente, propuesta en 1999 por la Organización Mundial de la Salud, cataloga estas neoplasias en seis diferentes tipos (A, AB, B1, B2, B3 y C).⁸¹

Los tumores tipos A, AB y B1 tienen una supervivencia de 90 a 95% a los 10 años. Los tipos B2, B3 y C tienen una supervivencia a cinco años de 75, 70 y 48%, respectivamente. Los tipos más frecuentes (de 20 a 35%) son los subtipos AB y B2 de acuerdo con algunas series;⁸² los subtipos A y B1 son los menos frecuentes (de 5 a 10%) (cuadro II-4).

Signos y síntomas

La distribución por sexo de los pacientes con tumores tímicos es similar en la literatura, con un pico de incidencia entre los 30 y los 40 años en los pacientes con asociación a miastenia *gravis* vs. 60 a 70 años ante la ausencia de miastenia *gravis*.⁸³⁻⁸⁵ Estas neoplasias se detectan 30% de las veces como hallazgo incidental; en el momento de la presentación cerca de 40% son etapa I, 25% son etapa II o III, 10% son etapa IVA y sólo de 1 a 2% son etapa IVB.⁸⁶ Es raro que el paciente debute con enfermedad metastásica, siendo la enfermedad pleural la más frecuente, presente en más de 10% de los casos; esto es más frecuente en los pacientes con carcinoma tímico. Alrededor de un tercio de los pacientes con tumores del timo cursan asintomáticos; la presencia de síntomas se debe a compresión local del tumor o a su asociación a síndromes paratímicos. En los pacientes sintomáticos lo más frecuente es la presencia de dolor torácico, tos, disnea, disfagia y síndrome de vena cava superior en raras ocasiones.⁸⁷

Los tumores epiteliales del timo se asocian a múltiples síndromes, generalmente autoinmunitarios. La miastenia *gravis* es el más común y ocurre en 45% de los casos con timomas; sin embargo, sólo de 10 a 15% de los pacientes con miastenia *gravis* tienen timomas. El segundo síndrome más

frecuente en cuanto a incidencia es la hipogammaglobulinemia, que ocurre en 2 a 5% de los pacientes. Otros trastornos menos comunes incluyen colitis ulcerosa crónica idiopática, lupus eritematoso sistémico, sarcoidosis, esclerodermia, síndrome de Cushing, síndrome de Sjögren y anemia hemolítica.⁸⁸

Diagnóstico

La tomografía con contraste intravenoso es el estudio más recomendado (evidencia tipo C) para evaluar las lesiones del mediastino anterior, ya que otorga información de la densidad, el tamaño y la relación con estructuras circundantes, además de identificar si existe enfermedad metastásica, principalmente pleural. Los tumores tímicos usualmente son lesiones ovaladas, de bordes bien definidos, localizadas en sentido anterior a los grandes vasos y el corazón, por debajo de la vena innominada izquierda.⁸⁹

Se ha reportado que una lesión de contornos bien definidos sugiere un tumor tipo A; los márgenes irregulares y las adenopatías sugieren carcinoma tímico, y las calcificaciones sugieren B₁, B₂ y B₃. El rol de la PET en estas neoplasias no es un estándar.

El grado de avidéz depende del tipo de tumor, con máximos SUV_{max} en pacientes con lesiones tipo B₂ y B₃, en comparación con A o AB; tiene utilidad en la identificación de lesiones metastásicas.⁹⁰

Biopsia

Un diagnóstico histológico definitivo no es un estándar, pero es necesario en situaciones en las que existe duda del diagnóstico por imagen, cuando los pacientes requieren un tratamiento inicial no quirúrgico o quimioterapia o quimiorradioterapia preoperatoria, y cuando existe sospecha diagnóstica de linfoma.⁹¹

La biopsia no debe violar el espacio pleural, debido al riesgo de diseminación pleural en las neoplasias del timo. La biopsia guiada por tomografía es el método menos invasivo, con tasas de sensibilidad de 60%.

Cuando este método no es diagnóstico se puede optar por opciones quirúrgicas con sensibilidades mayores de 90%; para las lesiones grandes infiltrativas el procedimiento de Chamberlain es considerado la mejor opción; la VATS es útil en los casos de enfermedad pleural.⁹²

Estadificación

Existen múltiples escalas de estadificación; sin embargo, el sistema de clasificación más aceptado para el manejo y el establecimiento del pronóstico para los timos y los carcinomas tímicos es el propuesto por Masaoka, que posteriormente fue modificado por Koga en 1994; fue inicialmente propuesto en 1981 con base en la extensión de la enfermedad, enfocándose en la integridad de la cápsula del timo, la presencia o ausencia de invasión a estructuras adyacentes y la presencia de metástasis.⁹³

Otras escalas son las propuestas por el *International Thymic Malignancy Interest Group* y la *International Association for the Study of Lung Cancer*; estos sistemas se usaron para establecer el sistema TNM del *American Joint Committee on Cancer*.⁹⁴ Los pacientes con estadios I a III tienen una sobrevida a cinco años de 85%, en comparación con 65% de los que están en estadio IV. En aproximadamente 50% de los pacientes la mortalidad no está relacionada con el timoma. La mortalidad está asociada a la miastenia *gravis* en 20% de los pacientes.^{95,96}

Existe correlación entre el tipo histológico (Organización Mundial de la Salud) y el comportamiento biológico (Masaoka). Los timomas A y AB sólo infiltran los tejidos circundantes en 6% de los casos, los timomas B invaden de forma moderada los órganos vecinos y los carcinomas tímicos infiltran los órganos vecinos y los tejidos circundantes en 89.3% de los casos (cuadros II-5 y II-6).

Cuadro II-5.

Estadio	Criterios de diagnóstico
I	Encapsulación macroscópica y microscópica completa, sin invasión a través de la cápsula
IIA	Invasión microscópica a través de la cápsula
IIB	Invasión macroscópica de la grasa adyacente
IIIa	Invasión macroscópica de órganos vecinos, pericardio o pleura, pero no de los grandes vasos
IIIB	Invasión macroscópica de órganos vecinos que incluye los grandes vasos
IVA	Diseminación pleural o pericárdica
IVB	Metástasis linfáticas o hematógenas

Tratamiento

Cirugía

La cirugía es el tratamiento inicial en los pacientes con neoplasias del timo; su resecabilidad depende de la experiencia del cirujano; cuando el tumor es resecable no es necesaria la obtención de una biopsia. La cirugía logra tasas de supervivencia a cinco años de 93% con timomas y de 67% con carcinomas tímicos.⁹⁷

Cuadro II-6. Definiciones de la clasificación TNM

Tumor primario (T)		AJCC Prognostic groups			
TX	Tumor primario que no puede ser evaluado	Estadio I	T1a,b	NO	MO
TO	Sin evidencia de tumor primario	Estadio II	T2	NO	MO
T1	Tumor encapsulado o que se extiende a la grasa mediastinal; puede envolver la pleura mediastinal	Estadio IIIA	T3	NO	MO
T1a	Tumor que no envuelve la pleura mediastinal	Estadio IIIB	T4	NO	MO
T1b	Tumor con invasión directa a la pleura mediastinal	Estadio IVA	Sólo T	N1	MO
T2	Tumor con invasión directa al pericardio (parcial o de todo el espesor)		Sólo T	NO-N1	M1a
T3	Tumor con invasión directa de cualquiera de estos sitios: pulmones, vena braquiocefálica, vena cava superior, nervio frénico, pared torácica o arterias o venas pulmonares extrapericárdicas	Estadio IVB	Sólo T	N2	MO-M1a
T4	Tumor que invade cualquiera de estos sitios: aorta (ascendente, arco aórtico, o descendente), vasos del arco aórtico, arteria pulmonar intrapericardial, miocardio, tráquea, esófago		Sólo T	Sólo N	M1b
Ganglios linfáticos regionales (N)					
NX	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados				
NO	Sin metástasis a los ganglios linfáticos regionales				
N1	Metástasis en los ganglios linfáticos anteriores (pretímicos)				
N2	Metástasis en los ganglios linfáticos intratorácicos profundos o cervicales				
Metástasis a distancia (M)					
MO	Sin metástasis pleurales, pericárdicas ni a distancia				
M1	Metástasis pleurales, pericárdicas y a distancia				
M1a	Uno o más nódulos pleurales o pericárdicos separados				
M1b	Nódulo pulmonar intraparenquimatoso o metástasis en órganos a distancia				

AJCC: American Joint Committee on Cancer.

Aunque la timectomía radical o extendida se consideraba el tratamiento estándar, múltiples estudios han investigado que la timomectomía logra adecuados resultados oncológicos. Los estudios retrospectivos demuestran que no existe diferencia en la supervivencia a cinco años en los pacientes sometidos a timectomía radical vs. tumorectomía (97.3 vs. 96.4%), y que las tasas de recurrencia son las mismas (3.1 vs. 5.4%), además de que la tumorectomía brinda menores tasas de complicaciones; sin embargo, el control o la mejoría de la miastenia *gravis* son mejores en los pacientes con timectomía radical que en los que fueron sometidos a timomectomía (91.6 vs. 50%).⁹⁸

Aunque exista involucro de las estructuras vecinas, la resección quirúrgica que logra Ro brinda buenos resultados y tasas de supervivencia a 10 años de 51.6% en Masaoka III, estableciendo que la cirugía con márgenes negativos es un factor independiente para la supervivencia de estos pacientes. Cuando el tumor infiltra el nervio frénico es viable su resección quirúrgica con preservación del nervio, además de que contribuye al control local de la enfermedad, seguida de radioterapia. Existe poca evidencia del beneficio de la cirugía en los pacientes con carcinoma tímico en estadio IV.

Los procedimientos de mínima invasión actualmente no son considerados un estándar. Sin embargo, varios estudios han demostrado adecuadas tasas de control local y supervivencia en centros de alta experiencia. Una revisión sistemática de 1,061 pacientes con tumores reporta una supervivencia a cinco años de 83 a 100% con VATS vs. 79 a 98% abierta, y tasas de recurrencia similares (89 vs. 93%); además, existen metaanálisis que demuestran que la VATS es segura y otorga las mismas tasas de supervivencia que la cirugía abierta.⁹⁹

Las adenopatías sospechosas deben ser removidas, considerando el riesgo de 2% de metástasis linfática en los timomas y de hasta 25% en los carcinomas tímicos y los carcinoides tímicos; por esta razón, el *International Thymic Malignancy Interest Group* sugiere la linfadenectomía mediastinal y el muestreo a nivel paratraqueal subcarinal en los pacientes en estadio III.¹⁰⁰

Las tasas de recurrencia después de la cirugía son de 3% en estadio I, de 11% en estadio II y de 30% en estadio III; los sitios más frecuentes de esta recurrencia son el mediastino, la pleura y el diafragma. En algunos casos la recurrencia puede ser considerada candidata a tratamiento quirúrgico, mostrando adecuados resultados en beneficio de la supervivencia global.¹⁰¹

Radioterapia

Se toman tres factores importantes para valorar la adyuvancia con radioterapia: la resección completa (Ro), la etapa clínica y el grado histológico; en casos de resección incompleta la radioterapia se otorga con el fin de reducir la progresión mediastinal. El uso de RT adyuvante después de lograr Ro es más controvertido; los pacientes en estadios I y II con tipos A, AB y B₁ no se benefician de la radioterapia adyuvante; en los pacientes con tipos B₂, B₃ y C se podría considerar la radioterapia adyuvante después de hacer una evaluación multidisciplinaria.¹⁰²

En los timomas se puede proponer la adyuvancia con RT en los pacientes en estadio II con márgenes positivos o cercanos; debido a la invasión a estructuras adyacentes y al alto riesgo de márgenes positivos o cercanos; en el estadio III algunos grupos proponen otorgar radioterapia adyuvante; en el carcinoma tímico, que tiene un comportamiento más agresivo, se debe considerar la radioterapia adyuvante en los estadios II y III con resección Ro, mientras que los estadios IV se deben manejar con una terapia multimodal.^{103,104}

Quimioterapia

Perioperatoria

Algunos estudios han evaluado la quimioterapia adyuvante; un estudio retrospectivo chino no mostró diferencia en la supervivencia a cinco años en los pacientes en estadio III o IV con o sin quimioterapia adyuvante; sin embargo, la ESMO sugiere quimioterapia adyuvante en los carcinomas tímicos II a IV; generalmente se otorgan cuatro ciclos, con inicio a las 8 a 12 semanas de la cirugía.¹⁰⁵



La quimioterapia preoperatoria es viable en los pacientes con tumores no resecales en el momento del diagnóstico. Un estudio fase 2 mostró tasas de resección Ro en 77% de los pacientes que fueron sometidos a quimiorradioterapia preoperatoria (dos ciclos con cisplatino y etopósido combinados con una dosis de 45 Gy). Otro estudio fase 2 mostró tasas de Ro en 77% de los pacientes a los que se les otorga quimioterapia de inducción con tres ciclos de cisplatino y docetaxel.¹⁰⁶

Enfermedad avanzada

Las combinaciones basadas en platino son el estándar de manejo. Un ensayo clínico del *Eastern Cooperative Oncology Group* investigó el esquema CAP (cisplatino de 50 mg/m², doxorubicina de 50 mg/m² y ciclofosfamida de 500 mg/m², administrado cada tres semanas) en 30 pacientes, y experimentó tasas de respuesta de 50%; la media de duración de la respuesta fue de 11.8 meses y la supervivencia global fue de 37.7 meses.¹⁰⁷ Kim y col. utilizaron un régimen similar añadiendo prednisona al manejo (100 mg por día) en los días 1 a 5 (llamado esquema CAPP) en 22 pacientes con timoma localmente avanzado, logrando tasas de respuesta de 77%; los pacientes que respondieron fueron sometidos a cirugía seguida de radioterapia.¹⁰⁸

Las segundas líneas de tratamiento no son un estándar de manejo y deben ser ofrecidas en el contexto de ensayos clínicos. Los agentes utilizados son etopósido, ifosfamida, pemetrexed, 5-fluorouracilo, gemcitabina y paclitaxel. Los estudios en fase II con capecitabina (1,300 mg/m² días 1 a 14) y gemcitabina (1,000 mg/m² los días 1 a 8) cada tres semanas en 15 pacientes previamente tratados mostraron tasas de respuesta de 40% con aceptable toxicidad, y tasas de supervivencia a dos años de 67%.¹⁰⁹

Terapia blanco

- **Inhibidores EGFR.** La baja frecuencia de mutaciones en EGFR en las neoplasias del timo explica la poca respuesta a ellos. En un estudio fase II con gefitinib (250 mg al día) en 26 pacientes pretratados con tumores tímicos estadio IV, con respuesta parcial en uno y enfermedad estable en 14 pacientes, no se observaron respuestas completas. El cetuximab mostró una buena respuesta en dos reportes de caso en pacientes previamente tratados.¹¹⁰
- **Inhibidores KIT.** A pesar de la sobreexpresión de KIT en los carcinomas tímicos (80%), la tasa de mutaciones en KIT es relativamente baja. Un estudio fase II evaluó el imatinib (600 mg al día) en siete pacientes con neoplasia tímica; dos pacientes presentaron enfermedad estable y cinco presentaron progresión, con una supervivencia global de cuatro meses. Los autores concluyeron que el imatinib no presenta una adecuada respuesta en este tipo de tumores.¹¹¹
- **Inhibidores de angiogénesis.** A pesar de existir una sobreexpresión de estos factores de angiogénesis en las neoplasias tímicas, existen pocos datos acerca de la eficacia de estos medicamentos en este tipo de neoplasias. En un estudio fase II 41 pacientes con neoplasias tímicas quimiorresistentes fueron tratados con sunitinib y se lograron seis respuestas parciales y 15 casos de enfermedad libre de progresión. Un estudio fase I que utilizó SU14813 (un inhibidor de la tirosinasa) en cuatro pacientes mostró que en dos de ellos hubo una respuesta parcial y un periodo libre de progresión de 15.3 meses.¹¹²
- **Inhibidores de la somatostatina.** Un estudio fase II del *Eastern Cooperative Oncology Group* valoró la respuesta de octreótida sola por dos ciclos y en asociación con prednisona en pacientes con tumores tímicos irresecales y con un octreoscan positivo; 38 pacientes recibieron 0.5 mg por vía subcutánea tres veces al día durante un año. De los 38 pacientes tratados con octreótida sólo cuatro (10.5%) tuvieron una respuesta parcial; de los 21 pacientes a los que se añadió prednisona hubo dos con respuesta completa y seis con respuesta parcial. Las tasas de supervivencia a dos años fueron de 75.5%; ocho pacientes presentaron toxicidad grado 4 o 5¹¹³ (figura II-8).

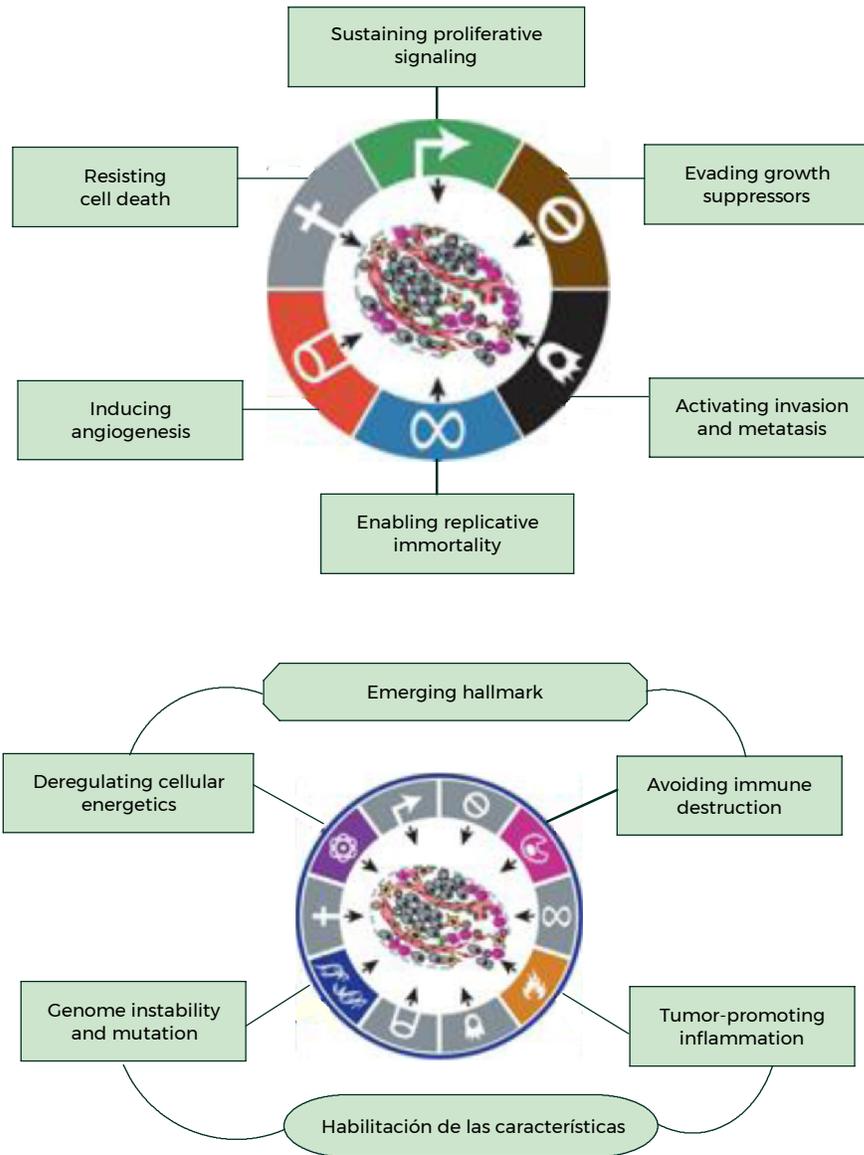


Figura II-8. Contrastes del cáncer. Vías mediante las cuales la célula toma prevalece y puede progresar a enfermedad sistémica. Tomada de Hanahan D, Weinberg RA: The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100(1):57-70.

Conclusiones

Las neoplasias de timo son tumores raros, con bajas tasas de incidencia a nivel mundial, que requieren una adecuada estadificación clínica e histopatológica para otorgar el mejor manejo posible. La clasificación histopatológica de la Organización Mundial de la Salud es la más validada, pero la clasificación clínica más utilizada es la propuesta por Masaoka-Koga. Este tipo de neoplasias se asocian a síndromes paratímicos, los cuales deben ser identificados en el momento del diagnóstico.

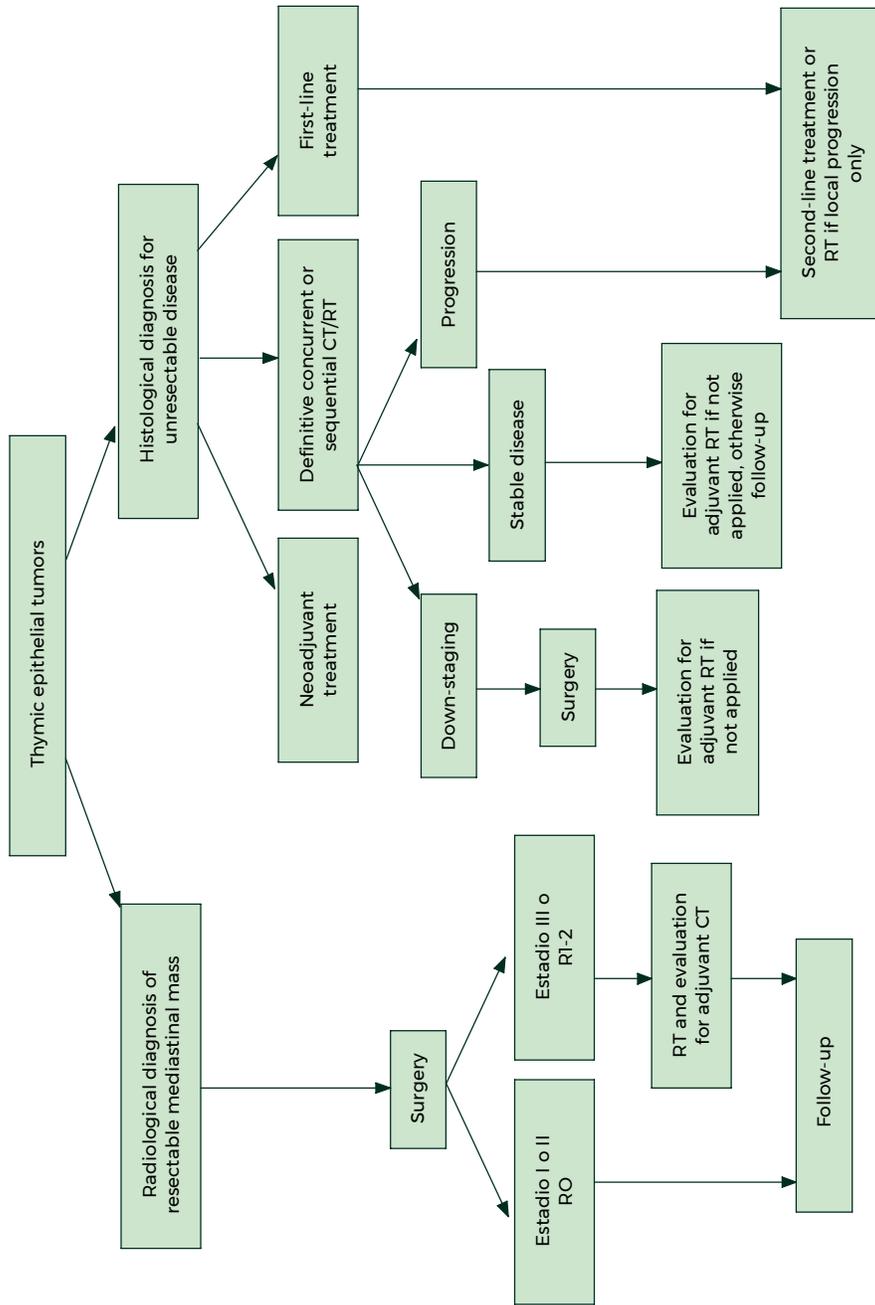


Figura II-9.

El tratamiento de estas neoplasias incluye cirugía, radiación o quimioterapia; la opción de la combinación elegida se basa en el estadio de la enfermedad. El papel de la radioterapia se basa en el contexto adyuvante; la quimioterapia es usada en un contexto de inducción o adyuvancia. El mejor control local y de sobrevida global se logra con la cirugía; el objetivo es lograr resecciones Ro; se han observado adecuados resultados con la cirugía menos radical (timomectomía), así como con el uso de cirugía de mínima invasión, en el tratamiento de estas neoplasias.

REFERENCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A: Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 2022;72:7-33.
2. Arrieta O, Guzmán de Alba E, Alba LLF, Acosta EA, Alatorre AJ *et al.*: Consenso nacional de diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas. *Rev Invest Clin* 2013;65(Supl 1):S5-S84.
3. Spiro SG, Silvestri GA: One hundred years of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(5):523-529.
4. Travis WD, Brambilla E, Burke AP *et al.*: *WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart*. 4^a ed. Vol.7. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 2015:412.
5. Silvestri GA, González AV, Jantz MA *et al.*: Methods for staging non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3^{17o} ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e211S-e250S.
6. González SGV, Lemaire A, Merchant F *et al.*: A comparative analysis of positron emission tomography and mediastinoscopy in staging non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:1900-1905.
7. Tournoy KG, Maddens S, Gosselin R *et al.*: Integrated FDG-PET/CT does not make invasive staging of the intrathoracic lymph nodes in non-small cell lung cancer redundant: a prospective study. *Thorax* 2007; 62:696-701.
8. Meyers BF, Haddad F, Siegel BA *et al.*: Cost-effectiveness of routine mediastinoscopy in computed tomography- and positron emission tomography-screened patients with stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:822-829.
9. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT *et al.*, European Respiratory Society, European Society of Thoracic Surgeons Joint Task Force on Fitness for Radical Therapy: the European Respiratory Society and European Society of Thoracic Surgeons clinical guidelines for evaluating fitness for radical treatment (surgery and chemoradiotherapy) in patients with lung cancer. *Eur J Cardiothoracic Surg* 2009;36(1):181-184.
10. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo HDJ: Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):e166S-e190S.
11. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M *et al.*: Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28: iv1-iv21.
12. Barrón BF, Guzmán de Alba E, Alatorre AJ, Aldaco SF, Bautista AY *et al.*: Guía de práctica clínica nacional para el manejo del cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios tempranos, localmente avanzados y metastásicos. Versión extensa. *Salud Pùb Méx* 2019;61:359-414.
13. Howington JA, Blum MG, Chang AC *et al.*: Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e278S-e313S.
14. Videtic GMM, Donington J, Giuliani M *et al.*: Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: executive summary of an ASTRO evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol* 2017;7:295-301.
15. Allen MS, Darling GE, Pechet TT *et al.*: Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: initial results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial. *Ann Thorac Surg* 2006;81:1013-1019.
16. Darling GE, Allen MS, Decker PA *et al.*: Randomized trial of mediastinal lymph node sampling *versus* complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with No or N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma: results of the American College of Surgery Oncology Group Z0030 Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:662-670.

17. **Chen FF, Zhang D, Wang YL, Xiong B:** Video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy vs. open lobectomy in patients with clinical stage non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2013;39(9):957-963.
18. **Haasbeek CJ, Lagerwaard FJ, Slotman BJ, Senan S:** Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for centrally located early-stage lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011;6(12):2036-2043.
19. **Burdett S, Pignon JP, Tierney J, Tribodet H, Stewart L et al.:** Adjuvant chemotherapy for resected early-stage non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(3):CD011430.
20. **Schmid BG, Engel RW, Reck M, Schuette W, Stohlmacher J et al.:** A randomized phase 2 study of pemetrexed in combination with cisplatin or carboplatin as adjuvant chemotherapy in patients with completely resected stage IB or II non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2015;90(3):397-404.
21. **Curran WJ Jr, Paulus R, Langer CJ et al.:** Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1452-1460.
22. **Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT 3rd, Shepherd FA et al.:** Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomized controlled trial. *Lancet* 2009;374(9687):379-386.
23. **Van Meerbeeck JP, Kramer GW, van Schil PE, Legrand C, Smit EF et al.:** Randomized controlled trial of resection vs. radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(6):442-450.
24. **Mehta MP, Paleologos NA, Mikkelsen T et al.:** The role of chemotherapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010;96:71-83.
25. **Eberhard DA, Johnson BE, Amler LC et al.:** Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. *J Clin Oncol* 2005;23:5900-5909.
26. **Bronte G, Rollo C, Passiglia F, Rizzo S, Gil BI et al.:** What can platinum offer yet in the treatment of PS2 NSCLC patients? A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;95(3):306-317.
27. **Milano MT, Zhang H:** Malignant pleural mesothelioma: a population-based study of survival. *J Thorac Oncol* 2010;5:1841-1848.
28. **Carbone M, Emri S, Dogan AU et al.:** A mesothelioma epidemic in Cappadocia: scientific developments and unexpected social outcomes. *Nat Rev Cancer* 2007;7:147-154.
29. **Mazurek JM, Syamlal G, Wood JM, Hendricks SA, Weston A:** Malignant mesothelioma mortality-United States, 1999-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017;66:214-218.
30. **Mesothelioma statistics for Great Britain, 2021: health and safety executive.** July 2021 (<https://www.hse.gov.uk/statistics/causdis/mesothelioma/mesothelioma.pdf>).
31. **Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P:** Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. *Br J Ind Med* 1960;17:260-271.
32. **Odgerel CO, Takahashi K, Sorahan T et al.:** Estimation of the global burden of mesothelioma deaths from incomplete national mortality data. *Occup Environ Med* 2017;74:851-858.
33. **Allen LP, Báez J, Stern MEC, Takahashi K, George F:** Trends and the economic effect of asbestos bans and decline in asbestos consumption and production worldwide. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15:531.
34. **Chen T, Sun XM, Wu L:** High time for complete ban on asbestos use in developing countries. *JAMA Oncol* 2019;5:779-780.
35. **Sekido Y:** Molecular pathogenesis of malignant mesothelioma. *Carcinogenesis* 2013;34:1413-1419.
36. **Malignant mesothelioma: facts, myths, and hypotheses.** *J Cell Physiol* 2012;227:44-58.
37. **Bueno R, Stawiski EW, Goldstein LD et al.:** Comprehensive genomic analysis of malignant pleural mesothelioma identifies recurrent mutations, gene fusions and splicing alterations. *Nat Genet* 2016;48:407-416.
38. **Hmeljak J, Sánchez VF, Hoadley KA et al.:** Integrative molecular characterization of malignant pleural mesothelioma. *Cancer Discov* 2018;8:1548-1565.
39. **Panou V, Gadiraju M, Wolin A et al.:** Frequency of germline mutations in cancer susceptibility genes in malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 2018;36:2863-2871.

40. **Xu J, Kadariya Y, Cheung M et al.:** Germline mutation of Bap1 accelerates development of asbestos-induced malignant mesothelioma. *Cancer Res* 2014;74:4388-4397.
41. **Nelson DB, Rice DC, Niu J et al.:** Long-term survival outcomes of cancer-directed surgery for malignant pleural mesothelioma: propensity score matching analysis. *J Clin Oncol* 2017;35(29):3354-3362.
42. **Rusch V, Baldini EH, Bueno R et al.:** The role of surgical cytoreduction in the treatment of malignant pleural mesothelioma: meeting summary of the International Mesothelioma Interest Group Congress, September 11-14, 2012, Boston, Mass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145(4):909-910.
43. **Kindler HL, Ismaila N, Armato SG 3rd et al.:** Treatment of malignant pleural mesothelioma: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2018;36(13):1343-1373.
44. **Domen A, Berzenji L, Hendriks JMH et al.:** Extrapleural pneumonectomy: still indicated? *Transl Lung Cancer Res* 2018;7(5):550-555.
45. **Friedberg JS, Culligan MJ, Tsao AS et al.:** A proposed system toward standardizing surgical-based treatments for malignant pleural mesothelioma, from the Joint National Cancer Institute International Association for the Study of Lung Cancer-Mesothelioma Applied Research Foundation Taskforce. *J Thorac Oncol* 2019;14(8):1343-1353.
46. **Burt BM, Richards WG, Lee HS et al.:** A phase I trial of surgical resection and intraoperative hyperthermic cisplatin and gemcitabine for pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2018;13(9):1400-1409.
47. **Burt BM, Cameron RB, Mollberg NM et al.:** Malignant pleural mesothelioma and the Society of Thoracic Surgeons Database: an analysis of surgical morbidity and mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148(1):30-35.
48. **Flores RM, Riedel E, Donington JS et al.:** Frequency of use and predictors of cancer-directed surgery in the management of malignant pleural mesothelioma in a community-based (Surveillance, Epidemiology, and End Results [SEER]) population. *J Thorac Oncol* 2010;5(10):1649-1654.
49. **Butchart EG, Ashcroft T, Barnsley WC et al.:** Pleuropneumonectomy in the management of diffuse malignant mesothelioma of the pleura. Experience with 29 patients. *Thorax* 1976;31(1):15-24.
50. **Luckraz H, Rahman M, Patel N et al.:** Three decades of experience in the surgical multi-modality management of pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37(3):552-556.
51. **Rusch VW, Rosenzweig K, Venkatraman E et al.:** A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122(4):788-795.
52. **Forster KM, Smythe WR, Starkschall G et al.:** Intensity-modulated radiotherapy following extrapleural pneumonectomy for the treatment of malignant mesothelioma: clinical implementation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(3):606-616.
53. **Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al.:** Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209-249.
54. **Youlten DR, Cramb SM, Baade PD:** The international epidemiology of lung cancer: geographical distribution and secular trends. *J Thorac Oncol* 2008;3:819-831.
55. **Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM:** Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:1893-1907.
56. **Wakelee H et al.:** Lung cancer incidence in never smokers. *J Clin Oncol* 2007;25:472-478.
57. **Le CF, Mukeria A, Hunt JD et al.:** TP53 and KRAS mutation load and types in lung cancers in relation to tobacco smoke: distinct patterns in never, former, and current smokers. *Cancer Res* 2005;65:5076-5083.
58. National Institute for Health and Care Excellence: Lung cancer: diagnosis and management. En: *NICE guideline*. 2019.
59. **Wang W, Goswami S, Lapidus SJE, Condeelis JS:** Identification and testing of gene expression signature of invasive carcinoma cells within primary mammary tumors. *Cancer Res* 2004;64:8585-8594.
60. **Akhtar M, Haider A, Rashid S, Al-Nabet ADMH:** Paget's "seed and soil" theory of cancer metastasis: an idea whose time has come. *Adv Anat Pathol* 2019;26(1):69-74.
61. **Piñeiro R:** *Circulating tumor cells in breast cancer metastatic disease, advances in experimental medicine and biology*. Springer Nature, 2020;1:11.
62. **Redig AJ, McAllister SS:** Breast cancer as a systemic disease: a view of metastasis. *J Intern Med* 2013;274(2):113-126.

63. **Ngber DE et al.:** Cell shape, cytoskeletal mechanics, and cell cycle control in angiogenesis. *J Biomech* 1995;28(12):1471-1484.
64. **Hugo H, Ackland ML, Blick T, Lawrence MG, Clements JA et al.:** Epithelial-mesenchymal and mesenchymal-epithelial transitions in carcinoma progression. *J Cell Physiol* 2007;213:374-383.
65. **Weinlechner JW:** Tumoren an der Brustwand und deren Behandlung resection der rippeneröffnung der Brusthöhle und partielle Entfernung der lunge. *Wien Med Wochenschr* 1882;32:589-591.
66. **Hanahan D, Weinberg RA:** The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100(1):57-70.
67. **Redig AJ:** Breast cancer as a systemic disease: a view of metastasis. *J Intern Med* 2013;274(2):113-126.
68. **Veronesi G, Petrella F, Leo F, Solli P, Maissonneuve P et al.:** Prognostic role of lymph node involvement in lung metastasectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133(4):967-972.
69. **González M, Zellweger M, Nardini M, Migliore M:** Precision surgery in lung metastasectomy. *Future Oncol* 2020;16(16s):7-13.
70. **Roth JA, Pass HI, Wesley MN, White D, Putnam JB et al.:** Comparison of median sternotomy and thoracotomy for resection of pulmonary metastases in patients with adult soft-tissue sarcomas. *Ann Thorac Surg* 1986;42(2):134-138.
71. **Loehe F, Kobinger S, Hatz RA, Helmberger T, Loehrs U et al.:** Value of systematic mediastinal lymph node dissection during pulmonary metastasectomy. *Ann Thorac Surg* 2001;72(1):225-229.
72. **Netter FH, Dalley AF:** *Atlas of human anatomy*. 2ª ed. Nueva York, Novartis, 1997.
73. **Cameron RB, Loehrer PJ, Thomas CR:** Neoplasms of the mediastinum. En: De Vita V: *Cancer. Principles and practice of oncology*. 8ª ed.
74. **Rosenow EC 3rd, Hurley BT:** Disorders of the thymus. *Arch Intern Med* 1984;144(4):763-770.
75. **Siesling S, van der Zwan JM, Izarzugaza I, Jaal J, Treasure T et al.,** RARECARE Working Group: Rare thoracic cancers, including peritoneum mesothelioma. *Eur J Cancer* 2012;48(7):949-960.
76. RARECARENet-Information Network on Rare Cancers.
77. **Harris K, Elsayegh D, Azab B et al.:** Thymoma classification: is it clinically meaningful? *World J Surg Oncol* 2011;9:95.
78. **Saib A et al.:** Human doamy virus infection in myasthenia gravis. *Lancet* 1994;343:666-668.
79. **Bernatz P, Harrison E, Clagett O:** Thymoma. A clinicopathological study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1961;42:424-444.
80. **Levine GD, Rosai J:** Thymic hyperplasia and neoplasia. A review of current concepts. *Hum Pathol* 1978;9(5):495-503.
81. **Rosai J:** Histological typing of tumors of the thymus. En: Sobin LH: *WHO international classification of tumors*. Berlín, Springer-Verlag, 1999.
82. **Okumura M, Ohta M et al.:** The World Health Organization histologic classification system reflects the oncologic behavior of thymoma: a clinical study of 273 patients. *Cancer* 2002;25(1):103-110.
83. **Maggi G, Casadio C, Cavallo A, Cianci R, Molinatti M et al.:** Thymoma: results of 241 operated cases. *Ann Thorac Surg* 1991;51(1):152-156.
84. **Pan CC, Wu HP, Yang CF, Chen WY, Chiang H:** The clinicopathological correlation of epithelial subtyping in thymoma: a study of 112 consecutive cases. *Hum Pathol* 1994;25(9):893-899.
85. **Okumura M, Miyoshi S, Takeuchi Y, Yoon HE, Minami M et al.:** Results of surgical treatment of thymomas with special reference to the involved organs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117(3):605-613.
86. **Nakahara K, Ohno K, Hashimoto J, Maeda H, Miyoshi S et al.:** Thymoma: results with complete resection and adjuvant postoperative irradiation in 141 consecutive patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;95(6):1041-1047.
87. **Lewis JE, Wick MR, Scheithauer BW, Bernatz PE, Taylor WF:** Thymoma. A clinicopathologic review. *Cancer* 1987;60(11):2727-2743.
88. **Gautel M, Lakey A, Barlow DP, Holmes Z, Scales S et al.:** Titin antibodies in myasthenia gravis: identification of a major immunogenic region of titin. *Neurology* 1993;43(8):1581-1585.
89. **Marom EM:** Imaging thymoma. *J Thorac Oncol* 2010;5(10 Suppl 4):S296-S303.
90. **Demura Y, Tsuchida T, Ishizaki T, Mizuno S, Totani Y et al.:** 18F-FDG accumulation with PET for differentiation between benign and malignant lesions in the thorax. *J Nucl Med* 2003;44(4):540-548.
91. **Pan CC, Chen PC, Chou TY, Chiang H:** Expression of calretinin and other mesothelioma-related markers

- in thymic carcinoma and thymoma. *Hum Pathol* 2003;34(11):1155-1162.
92. **Rendina EA, Venuta F, Martelli M, Pescarmona E, Ricci C:** Successful resection of a thymoma in an elderly patient. *Ital J Surg Sci* 1988;18(1):79-82.
 93. **Koga K, Matsuno Y, Noguchi M, Mukai K, Asamura H et al.:** A review of 79 thymomas: modification of staging and reappraisal of conventional division into invasive and noninvasive thymoma. *Pathol Int* 1994;44(5):359-367.
 94. **Benveniste MFK, Betancourt CSL, Carter BW et al.:** Thymic epithelial neoplasms: tumor-node-metastasis staging. *Radiol Clin N Am* 2021;59:183-192.
 95. **Amin MB, Edge SB, Greene FL et al.:** *AJCC cancer staging manual*. 8^a ed. Springer International, 2017 :1-1032.
 96. **Carter BW, Benveniste MF, Madan R et al.:** IASLC/ITMIG staging system and lymph node map for thymic epithelial neoplasms. *Radiographics* 2017;37:758-776.
 97. **Toker A, Sonnett J, Zielinski M, Rea F, Tomulescu V et al.:** Standard terms, definitions and policies for minimally invasive resection of thymoma. *J Thor Oncol* 2011;6(7 Suppl 3):S1739-S1742.
 98. **Masaoka A, Nagaoka Y, Kotake Y et al.:** Distribution of thymic tissue at the anterior mediastinum. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975.
 99. **Zielinski M, Kuzdzal J, Szwbowski AI, Soja J:** Trans cervical subxiphoid videothoroscopic “maximal” thymectomy. Operative technique and early results. *Ann Thorac Surg* 2004;78(2):404-410.
 100. **Kondo K, Monden Y:** Lymphogenous and hematogenous metastasis of thymic epithelial tumors. *Ann Thorac Surg* 2003;76(6):1859-1864.
 101. **Huang J, Detterbeck FC, Wang Z, Loehrer PJ Sr:** Standard outcome measures for thymic malignancies. *J Thorac Oncol* 2011;6(7 Suppl 3):S1691-S1697.
 102. **Leo F, Girotti P, Tavecchio L, Conti B, Delledonne V et al.:** Anterior diaphragmatic plication in mediastinal surgery: the “reefing the mainsail” technique. *Ann Thorac Surg* 2010;90(6):2065-2067.
 103. **Kondo K, Yoshizawa K, Tsuyuguchi M et al.:** WHO histological classification is a prognostic indicator in thymoma. *Ann Thorac Surg* 2004;77(4):1183-1188.
 104. **Ogawa K, Uno T, Toita T, Onishi H et al.:** Postoperative radiotherapy for patients with completely resected thymoma: a multi-institutional, retrospective review of 103 cases. *Cancer* 2002;94(5):1405-1413
 105. **Imbimbo M, Ottaviano M, Vitali M et al.:** Best practices for the management of thymic epithelial tumors: a position paper by the Italian Collaborative Group for ThYmic MalignanciEs (TYME). *Cancer Treat Rev* 2018;71:76-87.
 106. **Kim S, Bull DA, Hsu CH et al.:** The role of adjuvant therapy in advanced thymic carcinoma: a national cancer database analysis. *Ann Thorac Surg* 2020;109(4):1095-1103.
 107. **Loehrer Sr PJ, Kim K, Aisner SC, Livingston R, Einhorn LH et al.:** Cisplatin plus doxorubicin plus cyclophosphamide in metastatic or recurrent thymoma: final results of an intergroup trial-the Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1994;12(6):1164-1168.
 108. **Kim ES, Putnam JB, Komaki R et al.:** Phase II study of a multidisciplinary approach with induction chemotherapy, followed by surgical resection, radiation therapy, and consolidation chemotherapy for unresectable malignant thymomas: final report. *Lung Cancer* 2004;44(3):369-379.
 109. **Palmieri G, Merola G, Federico P, Petillo L, Marino M et al.:** Preliminary results of phase II study of capecitabine and gemcitabine (CAP-GEM) in patients with metastatic pretreated thymic epithelial tumors (TETs). *Ann Oncol* 2010;21(6):1168-1172.
 110. **Kurup A, Burns M, Dropcho S, Pao W, Loehrer PJ:** Phase II study of gefitinib treatment in advanced thymic malignancies. *J Clin Oncol* 2005;23(Suppl 16):7068.
 111. **Giaccone G, Rajan A, Ruijter R, Smit E, van Groeningen C et al.:** Imatinib mesylate in patients with WHO B3 thymomas and thymic carcinomas. *J Thorac Oncol* 2009;4(10):1270-1273.
 112. **Ströbel P, Bargou R, Wolff A, Spitzer D, Manegold C et al.:** Sunitinib in metastatic thymic carcinomas: laboratory findings and initial clinical experience. *Br J Cancer* 2010;103(2):196-200.
 113. **Loehrer Sr PJ, Wang W, Johnson DH, Aisner SC, Ettinger DS,** Eastern Cooperative Oncology Group Phase II Trial: Octreotide alone or with prednisone in patients with advanced thymoma and thymic carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Phase II trial. *J Clin Oncol* 2004;22(2):293-299.





IMSS

CAPÍTULO III

Detección precoz, diagnóstico y manejo oportuno del cáncer de mama: la diferencia en la supervivencia y la calidad de vida

Sinuhé Barroso Bravo, Jaime Reséndiz Colosía



INTRODUCCIÓN

Aspectos epidemiológicos

El cáncer de mama (CM) es el tipo de cáncer más frecuente y la causa más común de muerte por cáncer en las mujeres a nivel mundial. El CE causa más años de vida ajustados por discapacidad perdidos en mujeres que cualquier otro cáncer. La carga de enfermedad que representa el CM es desproporcionadamente mayor en los países en vías de desarrollo, donde la mayoría de las muertes por CM ocurren prematuramente en las mujeres menores de 70 años de edad. En 2020 se enfermaron de CM más de 2.2 millones de mujeres con CM y 685,000 murieron por esta enfermedad. A finales del mismo año 7.8 millones de mujeres a quienes se les había diagnosticado CM en los cinco años anteriores seguían con vida, lo que coloca al CM como la neoplasia de mayor prevalencia en el mundo, donde los años de vida perdidos ajustados en función de la discapacidad en las mujeres con CM superan a los debidos a cualquier otro tipo de cáncer.¹

Las Américas representaron casi una cuarta parte de los nuevos casos de CM en 2020. En América Latina y el Caribe la proporción de mujeres afectadas por la enfermedad antes de los 50 años de edad (32%) es mucho mayor que en América del Norte (19%). Las disparidades del CM entre los países de ingresos elevados y los de ingresos bajos y medianos son considerables. La supervivencia al CM a cinco años excede 90% en los primeros países, pero en India y Sudáfrica es de 66 y 40%, respectivamente.²

Entre los años 1930 y 1970 la mortalidad por CM mostró pocos cambios. Las mejoras en la supervivencia empezaron en el decenio de 1980 en los países que contaban con programas de detección precoz combinados con diferentes tipos de terapias para contener la enfermedad invasiva. Desde 1980 se han realizado importantes avances en el tratamiento del CM; entre los decenios de 1980 y 2020 en los países de ingresos elevados la mortalidad por CM normalizada por edades se redujo 40%. En los países de ingresos bajos y medianos esas mejoras todavía no se han logrado.³

En México el CM es un problema de salud pública; cada hora se diagnostican tres mujeres y una muere a causa de esta enfermedad. El CM ocasiona el mayor número de muertes por cáncer en las mujeres en México. A diferencia de los resultados de los países de altos ingresos, sólo 30% de los casos son diagnosticados en etapas tempranas;^{4,5} de acuerdo con las cifras del Instituto Nacional de Estadística y Geografía, la tasa de mortalidad (por 100,000) por CM en las mujeres mayores de



25 años de edad de 2010 a 2019 en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) tiene un promedio de 7.5, menor que el promedio nacional, que es de 12.5.

La mejora de los resultados es fruto de la combinación de la detección precoz y las terapias eficaces, basadas en cirugía, radioterapia y farmacoterapia. El efecto de la mastografía en la reducción de la mortalidad en un estudio de la literatura es de 10 y 18% por la organización que asegura el diagnóstico y el tratamiento oportuno y de calidad de todas las mujeres con datos anormales.⁶

IMPORTANCIA DE LA PREVENCIÓN Y LA REDUCCIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO

Cuando en el campo de la epidemiología se aborda un padecimiento en particular, un factor de riesgo es una característica o condición de una persona que le confiere una mayor probabilidad de padecer una enfermedad. Hay factores de riesgo inherentes a la persona, como son el sexo o la herencia, y hay otros que dependen de la actitud o el comportamiento de las personas y que uno mismo adopta, como son los estilos de vida.⁷

Con base en lo anterior, los factores de riesgo se dividen en dos grandes grupos: los modificables y los no modificables. La importancia de conocer los factores de riesgo no modificables estriba en que la persona puede demandar la atención médica de manera oportuna y seguir los protocolos de atención establecidos. En este sentido, una mujer con el antecedente de una mutación genética hereditaria en los genes BRCA1 y BRCA2 debe seguir un camino diferente de atención médica y reducción del riesgo de enfermar que las mujeres que no lo tienen.

En cuanto a los factores de riesgo modificables, el conocimiento de ellos debe ser del dominio público y del personal de salud; en este rubro con frecuencia se hace referencia a los estilos de vida. La utilidad de conocerlos radica en empoderar a las personas para que participen en el autocuidado de la salud y disminuyan, en la medida de lo posible, el riesgo de enfermar.

En una revisión de la literatura médica realizada por el Instituto Nacional de Salud Pública los hallazgos demostraron que la falta de lactancia, el uso de anticonceptivos hormonales para el control del embarazo durante más de cinco años, la terapia de reemplazo hormonal más de un año, la obesidad después de la menopausia, el consumo de más de una copa de alcohol al día y las dietas ricas en carnes rojas y embutidos y al mismo tiempo pobres en frutas y verduras, aumentan el riesgo de esta enfermedad en las mujeres mexicanas.⁸

Alrededor de la mitad de los casos de CM corresponden a mujeres sin ningún factor de riesgo identificable, a excepción del sexo (mujer) y la edad (más de 40 años). Algunos factores aumentan el riesgo de padecer la enfermedad, como son el envejecimiento, la obesidad, el consumo perjudicial de alcohol, los antecedentes familiares de CM, el historial de exposición a radiación, el historial reproductivo (como la edad de inicio de los periodos menstruales y la edad al primer embarazo), el consumo de tabaco y la terapia hormonal después de la menopausia.⁹

Cuando todos los factores de riesgo potencialmente modificables son controlados se reduce cerca de 30% el riesgo de CM. Sin embargo, en el momento actual cerca de la mitad de los casos de CM se desarrollan en mujeres que no tienen factores de riesgo más allá del sexo femenino y la edad (40 años y más). En estas personas las medidas de detección temprana del CM adquieren relevancia a través de la autoexploración, la exploración clínica de mamas y la mastografía de tamizaje. La promoción de la salud y la detección temprana se complementan para el control del CM.¹⁰

Cabe mencionar que una política de salud difundida en todo el mundo y en México consiste en promover conductas saludables a través de la gestión de riesgos por parte de la población, debido a que no sólo disminuye el riesgo de cáncer, sino también de otras enfermedades crónicas, como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y la obesidad entre las más importantes.¹¹

El sexo femenino constituye el mayor factor de riesgo. Cabe mencionar que sólo entre 0.5 y 1% de los casos ocurren en los hombres. La edad es uno de los factores de riesgo más importantes,

debido a que la incidencia está relacionada fuertemente con el incremento de la edad. Entre 99.3 y 71.2% de todas las muertes asociadas al cáncer de mama ocurren en las mujeres con una edad de 40 a 60 años.¹

Respecto a los estilos de vida, un metaanálisis basado en 53 estudios epidemiológicos indicó que una ingesta de 35 a 44 g de alcohol por día puede incrementar 32% el riesgo. La ingesta de exceso de grasa, sobre todo de grasa saturada, está asociada a mortalidad y pobre pronóstico en las pacientes con CM (riesgo relativo 1.3). Aun cuando la relación entre el tabaquismo y el CM permanece controversial, los mutágenos del tabaco se han detectado en los fluidos de la mama de las mujeres que no están lactando. El riesgo se eleva en mujeres las que consumen tabaco y alcohol (riesgo relativo 1.54).¹² Ciertas mutaciones genéticas hereditarias de alta penetrancia incrementan el riesgo. Las mutaciones más dominantes se ubican en los genes BRCA1, BRCA2 y PALB-2. Las mujeres con mutaciones en estos genes deben ser sometidas a estrategias de reducción de riesgo, como la mastectomía profiláctica de ambos senos.¹³ Desde la perspectiva de la salud pública, una de las estrategias complementarias para el control del CM es la educación para la salud. En la medida en que la población esté bien informada podrá tomar decisiones favorables para su salud. La educación de la población acerca del CM, que incluya temas como el diagnóstico temprano a través de la mastografía y la exploración clínica de mamas, la autoexploración mamaria, los factores de riesgo, los signos y los síntomas, entre otros, constituye un pilar relevante para contener el cáncer de mama. En el IMSS se llevan a cabo estas tácticas a través de PrevenIMSS.¹¹

Las estrategias educativas de promoción de la salud consisten en modelos educativos instrumentados por PrevenIMSS, que proporcionan temas de educación contenidos en las Cartillas Nacionales de Salud, con el fin de fortalecer los factores de protección, las habilidades para la vida y los hábitos saludables mediante un modelo lúdico, participativo, vivencial y reflexivo que genera un aprendizaje significativo. Estos temas se abordan en sesiones de bloques temáticos que incluyen tópicos afines a cada grupo etario, vulnerabilidad o riesgo, que para el caso de la mujer adulta se identifican con los siguientes nombres: “Ella y Él con PrevenIMSS”, “Envejecimiento Activo PrevenIMSS”, “Embarazo PrevenIMSS”, “Pasos por la Salud” y “Yo Puedo”. En conclusión, en los aspectos de prevención y de factores de riesgo se proponen las siguientes premisas.⁸

- Desarrollar e implementar un programa intersectorial para la prevención de las causas ambientales y del estilo de vida del cáncer mamario dirigido a la población en general desde temprana edad, al personal médico y a docentes.
- Fortalecer y promover en el Sector Salud la investigación acerca del cáncer mamario con otros sectores: educativo, ambiental, económico, etcétera.
- Incluir en la Estrategia Nacional de Lactancia Materna un componente de difusión de los beneficios maternos de la lactancia materna para prevenir el cáncer mamario.^{14,15}
- Incluir en la Estrategia Nacional de Prevención y Control del Sobrepeso, Obesidad y Diabetes un componente de prevención del cáncer mamario a través del control de la obesidad y la dieta.^{16,17}
- Regular el tiempo de uso de anticonceptivos hormonales tanto para el control del embarazo como para los síntomas de la menopausia.¹⁸
- Promover el control de la natalidad con la participación masculina.¹⁹

DETECCIÓN PRECOZ DEL CÁNCER DE MAMA

Tamizaje del cáncer de mama como punto central en la detección precoz del cáncer de mama

El objetivo de la iniciativa mundial del CM por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) es reducir la mortalidad global por este cáncer 2.5% por año, con lo cual se pueden evitar 2.5 millo-

nes de muertes por cáncer de mama globalmente entre 2020 y 2040. Para llegar a este objetivo el tamizaje es un proceso que requiere la vinculación y la coordinación con el diagnóstico y el tratamiento.

En las Guías para la detección temprana del cáncer la OMS distingue claramente dos enfoques para el control del cáncer de mama: el tamizaje, que se centra en detectar el cáncer de mama en las mujeres asintomáticas, y el diagnóstico temprano (reducción de la etapa clínica), que se dirige a detectar el cáncer de manera precoz en las mujeres sintomáticas.²⁰

La reducción de la etapa clínica a través del diagnóstico temprano no implica ninguna prueba de tamizaje, y su objetivo es simplemente asegurar que las mujeres con síntomas acudan de manera inmediata a una unidad médica para recibir una evaluación por parte del personal médico. La estrategia de reducción de la etapa clínica es una alternativa poco costosa y fácil de implementar que debe ser complementaria al tamizaje. El propósito de la reducción de la etapa clínica es diagnosticar a la mujer en una fase más temprana y con mayores probabilidades de curación (etapas I y II), en lugar de llegar al diagnóstico en etapas con menor probabilidad de curación (etapas III y IV).²¹

El tamizaje poblacional con mastografía ha demostrado que coadyuva en la reducción de la mortalidad en diferentes series de ensayos clínicos de asignación aleatoria. Para que sea eficaz debe existir acceso universal al tamizaje con mastografía; por lo tanto, deben asegurarse los recursos humanos y la infraestructura necesaria para ofertar el servicio.

En el IMSS se realiza el diagnóstico temprano del cáncer de mama a través de las estrategias educativas, haciendo énfasis en la enseñanza de la autoexploración de las mamas dirigida a las mujeres de 20 años de edad y más.

La exploración clínica realizada por el personal de salud capacitado es una actividad importante que se promueve y efectúa en el primer nivel de atención, y se realiza en las mujeres de 25 años de edad y más; a nivel mundial ha adquirido mayor auge en los países en los cuales la población no cuenta con acceso universal a la mastografía, es decir, por falta de accesibilidad.

La mastografía de tamizaje es complementaria y no sustituible, y se realiza en el grupo de mujeres de 40 a 69 años de edad; cabe recordar que esta intervención se centra en las mujeres asintomáticas. El tamizaje y la detección temprana son un proceso que consta de varias etapas, cuya implementación requiere diversos actores en el primer nivel de atención, así como contar con la infraestructura y los equipos necesarios. Otros puntos relevantes son la coordinación y la mejora de la calidad de todas las actividades que forman parte del tamizaje, así como la disposición de sistemas de información, monitoreo y evaluación. El tamizaje por sí solo no garantiza el control del cáncer de mama, sino que se requieren el diagnóstico y el tratamiento oportunos.

CUADRO CLÍNICO DEL CÁNCER DE MAMA

En caso de contar con un tamizaje efectivo de cáncer de mama la mayoría de las mujeres que resultan con sospecha o diagnóstico de CM estarían en el rubro de asintomáticas. Toda vez que hasta 85% de las mujeres son sintomáticas, el cuadro clínico se caracteriza por la presentación de tumor palpable (el signo más frecuente) o engrosamiento de la mama, alteración del tamaño, la forma o el aspecto de la mama; aparición de grietas en la piel, enrojecimiento o úlceras; cambio del aspecto del pezón y/o descarga del pezón.

Los casos de cáncer avanzado pueden erosionar la piel y causar ulceraciones que no son necesariamente dolorosas. Las mujeres con heridas que no cicatrizan en la piel de la mama deben someterse obligadamente a una biopsia.

El CM puede diseminarse a otras partes del organismo y desencadenar otros síntomas. A menudo el primer lugar más habitual donde se puede detectar la propagación es en los ganglios linfáticos situados en la axila, aunque es posible tener ganglios linfáticos con células malignas que no puedan ser detectados. Con el tiempo las células cancerosas pueden diseminarse a otros órganos, como

los pulmones, el hígado, el cerebro y los huesos. Cuando alcanzan esos órganos pueden aparecer nuevos síntomas relacionados con el cáncer, como cefalea, náuseas, convulsiones, vértigo, mareo, confusión, cambios de visión, cambios de personalidad, pérdida del equilibrio (metástasis al sistema nervioso central), disnea, tos, insuficiencia respiratoria (metástasis pulmonares), ictericia, dolor abdominal y anorexia (metástasis hepáticas), a lo cual se agrega pérdida de peso y fatiga.²²

DIAGNÓSTICO POR ESTUDIOS DE IMAGEN

Los métodos de imagen desempeñan un papel importante tanto en la detección como en el diagnóstico de CM. Es de suma importancia conocer la sensibilidad y la especificidad de los principales y los más utilizados, los hallazgos que se pueden encontrar y su importancia. En este contexto el estudio ideal para el tamizaje y el diagnóstico es la mamografía, así como partir de ella para realizar estudios complementarios tanto para la caracterización de las lesiones y la evaluación de la extensión de la enfermedad, como para la toma de biopsias de mínima invasión, la evaluación de la neoadyuvancia y el seguimiento en la paciente tratada por CM. Actualmente la tendencia es tamizar por factor de riesgo; de ahí la importancia de realizar otros estudios adicionales a la mamografía que permitan mejorar el tamizaje y el diagnóstico. Son tres los principales métodos de imagen más utilizados: mamografía, ultrasonido y resonancia magnética, debido a su costo-efectividad, su accesibilidad y la familiaridad que se tiene con ellos. A continuación se analizan los tres y sus derivados.

Mamografía digital

Es un estudio que permite encontrar cuatro hallazgos en relación con el cáncer. El primero es la presencia de nódulos y el segundo son las microcalcificaciones (las cuales son el principal valor de la mamografía, dado que ningún otro método de estudio es capaz de caracterizarlas). Un estudio realizado y publicado en 2006 por Laslo Tabar en el Hospital Central de Falun, Suecia, con una serie de 1,168 casos, encontró que 64% de los cánceres eran nódulos sin calcificaciones, 17% nódulos con microcalcificaciones y 19% sólo microcalcificaciones.²³ Fueron menos frecuentes las asimetrías focales del tejido glandular (0.6%). Este método de estudio tiene una sensibilidad diagnóstica de 77 a 95% y una especificidad de 94 a 97%.²⁵ En condiciones ideales es capaz de detectar de cuatro a seis casos de cáncer por cada 1,000 mamografías.

Ultrasonido

Es un método de imagen que utiliza ondas sonoras para penetrar en los tejidos a través de una sonda que además recoge la información y la transforma en imagen; permite caracterizar los nódulos observados en la mamografía en sólidos, quísticos o complejos; es muy útil en los nódulos circunscritos, pues los típicamente malignos se pueden identificar en la mamografía; es el método ideal para valorar los ganglios axilares, permitiendo localizarlos por niveles ganglionares y diferenciarlos entre normales, inflamatorios y metastásicos. Este método pierde sensibilidad en la mama grasa porque los nódulos pueden ser isoecoicos a la grasa; es muy útil en el resto y muy recomendado en los nódulos palpables en las pacientes jóvenes y en el tamizaje para mamas densas y con factores de riesgo alto. Es el método de estudio más utilizado para guiar la biopsia por su accesibilidad, comodidad y rapidez para utilizarlo. Actualmente el uso de la mastografía de detección unida a ultrasonido en las mujeres con mama densa mejora la detección de lesiones tempranas de 61.5 a 83.5% incrementando 4.5 más casos y en mama densa hasta 7.1/1,000 tamizados.²⁶

Resonancia magnética de mama con contraste

Este método de estudio es principalmente útil en el tamizaje en pacientes con alto riesgo para cáncer de mama que generalmente tienen mamas densas y cuyo cáncer se manifiesta en edades más tempranas que en la población en general; la modalidad que ha acortado el tiempo de adquisición



es la resonancia abreviada, que dura dos minutos contra los 20 a 30 minutos que dura un estudio de resonancia de diagnóstico. La resonancia de mama contrastada en el tamizaje tiene una sensibilidad de hasta 98% y una especificidad de hasta 90%, en comparación con 98 y 37%, respectivamente, de la mamografía; es particularmente útil en las pacientes con riesgo genético y radioterapia previa; detecta de 11 a 30 casos por cada 1,000 mujeres con factores de riesgo alto y mamas densas, y en la población general 18 por cada 1,000 mujeres.^{26,27}

Estos métodos de estudio para la detección y el diagnóstico de cáncer de mama están aprobados internacionalmente; los hallazgos observados en ellos se incluyen en el sistema BI-RADS (*Breast Reporting and Data System*), tanto en el libro como en sus anexos publicados por el Colegio Americano de Radiología. El diagnóstico por imagen debe ser confirmado o descartado por el estudio histopatológico, que es la regla de oro.

DIAGNÓSTICO DE PATOLOGÍA

Es de gran importancia contar con el diagnóstico de CM y clasificarlo:²⁸

- Carcinoma *in situ*: ductal y lobulillar.
- Carcinoma invasor: ductal infiltrante sin patrón específico, carcinoma lobulillar, carcinomas con patrones morfológicos de carcinoma invasor de tipo no especial, el carcinoma medular, oncocítico, rico en lípidos, rico en glucógeno, células claras, diferenciación sebácea, diferenciación neuroendocrina, carcinoma con células gigantes de tipo osteoclasto, pleomórfico, con diferenciación a coriocarcinoma y con patrón melanocítico.

El diagnóstico del tipo histológico se debe apegar a los criterios de la quinta edición de la clasificación de los tumores de la mama, según la OMS.²⁹

La inmunohistoquímica y los estudios adicionales son relevantes para la toma de decisiones del tratamiento, por lo que es necesario contar con el reporte de patología y no sólo con el diagnóstico del tipo histológico, además del grado, el antígeno Ki67 y los receptores hormonales, entre los que están los receptores de estrógeno (RE), los receptores de progesterona (RP) y el oncogén HER2/neu.

En el Consenso de Colima de Cáncer de Mama se realizó esta aproximación a los subtipos moleculares de acuerdo con los resultados de inmunohistoquímica, el grado y el antígeno Ki67.³⁰

TRATAMIENTO

El tratamiento del CM puede ser sumamente eficaz, con probabilidades de supervivencia de 90% o más altas, en particular cuando la enfermedad se detecta de forma temprana. Para decidir el tratamiento se requiere establecer el estadio clínico del CM de acuerdo con la clasificación TNM (tumor, nódulo, metástasis).³¹ No hay duda de que la etapa es la que marca la posibilidad de curación, como

Cuadro III-1. Subtipos moleculares de cáncer de mama y su aproximación por inmunohistoquímica según este consenso

Subtipo de acuerdo con el Consenso de Colima 2021	Aproximación por inmunohistoquímica
Luminal A	RE +, RP > 20%, Ki67 < 20 GH 1 o 2 y HER-2 -
Luminal B	(HER-2 negativo), RE +, HER-2 -, RP < 20% o Ki67 > 20 GH 3
Luminal B	(HER-2 positivo), RE +, HER-2 +, RP y Ki67 cualquier valor
HER-2	HER-2 + RE - y RP -
Triple negativo	RE -, RE - y HER-2 -

Cuadro III-2. Estadio clínico en el momento del diagnóstico

Estadio clínico	Porcentajes por etapa	Supervivencia por etapa a cinco años
Etapa clínica 0 (<i>in situ</i>)	5%	100%
Etapa I (tumores menores de 2 cm sin ganglios palpables)	16%	98%
Etapa II (mayores de 2 cm, menores de 5 cm con o sin ganglios palpables.	26%	86%
Etapa III (mayores de 5 cm o que involucren la pared del tórax y la piel)	47%	55%
Etapa IV (enfermedad a distancia)	6%	20%

Tomado de *Casos de cáncer de mama (2017-2021)*, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología, Instituto Mexicano del Seguro Social.

se puede observar en el cuadro III-2. Por otro lado, en esta población de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología 41% de los casos corresponden a las etapas 0 y 1, 10% mayor que lo reportado en promedio en otras publicaciones de población mexicana. La etapa II llega a representar cerca de 60%. A menor etapa el tratamiento es menos agresivo y las secuelas ocurren en menor proporción.

Aquí se cumple el concepto de que cuanto menor es el estadio, mejores son las posibilidades de curación y menos las complicaciones, con la consecuente mejor calidad de vida.

Los principios oncológicos del tratamiento del CM son el control local, el control regional y el control a distancia. El control local se logra con cirugía y radioterapia, el control regional con cirugía y radioterapia, y el control a distancia con tratamiento sistémico (quimioterapia, terapia endocrina y terapia biológica dirigida).

El tratamiento local con cirugía incluye la mastectomía total (radical) y la cirugía conservadora, que se ha desarrollado desde que cambió el paradigma de la cirugía radical propuesto por William Stewart Halsted (1852-1922);^{32,33} desde entonces han surgido muchos avances al respecto, ahora se realiza la cirugía conservadora acompañada de técnicas oncoplásticas, lo que ayuda a lograr más fácilmente el principio básico de la cirugía oncológica, que es el margen quirúrgico libre de células malignas, además de que el resultado estético es mejor.³⁴ Actualmente se puede decidir entre la mastectomía total y la cirugía conservadora, dependiendo de las indicaciones precisas para ello; en ambos casos las técnicas oncoplásticas o la reconstrucción con o sin implantes mamarios permiten un tratamiento completo local.³⁵

En los casos de cirugía conservadora se aplica radioterapia a la mama para reducir al mínimo las posibilidades de recurrencia del cáncer. En el IMSS se llevan a cabo todas estas técnicas en los centros de atención de cáncer de mama.

El control regional se realiza con cirugía y radioterapia; el principal relevo ganglionar son los ganglios de la axila del lado donde se encuentra el tumor primario; cuando no hay ganglios palpables (No) hay técnicas quirúrgicas que permiten evitar la disección de los ganglios axilares; se las denomina mapeo del ganglio centinela y biopsia de ganglio centinela.^{36,37} Estas técnicas están disponibles en los centros de atención de cirugía de cáncer de mama del IMSS.

El objetivo principal del hallazgo del ganglio centinela es evitar hacer disecciones axilares en las pacientes con ganglios negativos con potencial de ser positivos en el reporte definitivo de patología de la pieza operatoria, así los casos innecesarios de disección axilar evitarán las secuelas del procedimiento quirúrgico, como son disfunción de la extremidad y linfedema asociado a cáncer de mama.³⁶ En el IMSS se cuenta con herramientas de medicina nuclear y colorante (azul patente) para realizar este procedimiento.



Los tratamientos farmacológicos o quimioterapia del CM que pueden administrarse antes (neoadyuvantes) o después (adyuvantes) de la cirugía se basan en la subtipificación biológica de los cánceres. El cáncer que expresa el receptor de estrógeno (RE) y/o el receptor de progesterona (RP) es probable que responda a las terapias endocrinas (hormonales), como el tamoxifeno o los inhibidores de la aromatasa.^{38,39} Esos medicamentos se administran por vía oral durante 5 a 10 años y reducen cerca de la mitad la posibilidad de recurrencia de los cánceres con receptores hormonales positivos. Las terapias endocrinas pueden causar síntomas de la menopausia, pero en general se toleran bien. Los tumores cancerosos que no expresan el RE o el RP son receptores hormonales negativos, y deben ser tratados con quimioterapia, salvo que sean muy pequeños.

En la actualidad las pautas de quimioterapia disponibles son muy eficaces para reducir las posibilidades de diseminación o recurrencia del cáncer, y suelen administrarse como tratamiento ambulatorio. Si no hay complicaciones, en general la quimioterapia para el cáncer de mama no requiere ingreso hospitalario.⁴⁰

El CM puede sobreexpresar de forma independiente una molécula llamada oncogén HER2/neu. Este tipo de cáncer HER2 positivo se presta al tratamiento con agentes biológicos dirigidos, como el trastuzumab. Esos agentes son muy eficaces, pero también muy costosos, porque consisten en anticuerpos y no en productos químicos. La administración de terapias biológicas dirigidas se combina con quimioterapia para que resulten eficaces en la eliminación de las células cancerosas.⁴¹

La radioterapia también desempeña un papel importante en el tratamiento del cáncer de mama. En los primeros estadios del cáncer de mama la radioterapia puede evitar que una mujer tenga que someterse a una mastectomía.⁴² En los estadios siguientes de la enfermedad la radioterapia puede reducir el riesgo de recurrencia incluso cuando se haya realizado una mastectomía.⁴³ En algunos casos de estadio avanzado del cáncer de mama la radioterapia puede reducir la posibilidad de fallecer como consecuencia de la enfermedad.⁴⁴

La eficacia de las terapias contra el cáncer de mama depende del cumplimiento del ciclo de tratamiento completo. El tratamiento parcial es menos probable que culmine con un resultado positivo.⁴⁵

CALIDAD DE VIDA

Las supervivientes de CM pueden desarrollar depresión, osteoporosis, diabetes, desórdenes cardiovasculares y gástricos; además, la mayoría sufren secuelas físicas, funcionales, emocionales y psicológicas que alteran su calidad de vida y su estabilidad familiar. Todo está relacionado con la etapa de la enfermedad: cuanto menor es la etapa menos serán las complicaciones y la afeción a la calidad de vida.⁴⁶

El linfedema es una de las complicaciones más comunes; se manifiesta mediante la hinchazón crónica de la piel y el tejido subcutáneo luego de la extirpación de los ganglios linfáticos; clínicamente se observa como inflamación del brazo, el pecho, el hombro, el cuello y/o el torso, con tasas de incidencia que van de 3 a 60%; esta variabilidad obedece a la técnica de valoración utilizada. Los factores de riesgo que aumentan su aparición son el número de ganglios extirpados, la exposición a radioterapia, el sobrepeso, la obesidad, el tipo de cirugía, el estrés y el periodo que sigue a las complicaciones de la cirugía, como infección de la herida quirúrgica y seroma. Asimismo, se asocia a otros factores relacionados con el estilo de vida y algunas actividades cotidianas, las cuales pueden ser modificables a través de rehabilitación temprana y ajuste o adaptación de esas actividades a la condición actual de salud, para lo cual se requiere que la mujer tenga los conocimientos suficientes y desarrolle habilidades de autocuidado.^{47,48}

La rehabilitación física es un componente fundamental en la atención integral de las personas con cáncer de mama, ya que es común la morbilidad de la extremidad ipsilateral asociada a la cirugía y la radioterapia, manifestada con dolor, debilidad, disminución de la fuerza muscular, fatiga,

rigidez, hormigueo, opresión, límite del rango del movimiento, neuropatía, adormecimiento y linfedema que se caracteriza por hinchazón en el hombro, el brazo, el antebrazo y la mano, provocando disfunción de la movilidad del brazo y alteraciones y modificaciones en las actividades de la vida diaria que ocasionan deterioro físico y psicológico. Diversos estudios revelan que estos síntomas se presentan entre 10 y 60% de las mujeres en cualquier punto de seguimiento de seis meses hasta tres años después de la cirugía.⁴⁷⁻⁴⁹

El soporte nutricional es importante para mantener un peso saludable, prevenir la sarcopenia, el sobrepeso o la obesidad, que incrementan el riesgo de recidiva y de enfermedades cardiovasculares y diabetes; se sugiere la ingesta de proteína (de 1.2 a 2.0 g de proteína por kilogramo/día), al menos calcio y vitamina D, para mitigar la pérdida ósea.

El apoyo psicológico es importante para reducir la angustia y la ansiedad producidas por el diagnóstico y los tratamientos a través de intervenciones cognitivas centradas en las emociones relacionadas con la identidad propia, el deterioro del rol, la sintomatología depresiva, la autoculpabilización, los sentimientos de pérdida del control y los temores al futuro.

Aunado a lo anterior, la rehabilitación contribuye a que las complicaciones sean menores durante la reintegración de la persona a las actividades de la vida diaria, el trabajo y las actividades recreativas.

El deterioro musculoesquelético de la extremidad ipsilateral es una de las complicaciones más frecuentes, por lo que la actividad física adaptada es la primera intervención para la recuperación del rango de movimiento y la fuerza; se sugieren ejercicios aeróbicos, de resistencia, fuerza, peso e impacto, equilibrio, flexibilidad y relajación, como yoga, caminar a paso ligero, bailar y andar en bicicleta, entre otros.

El entrenamiento físico idealmente debería combinarse con orientación psicológica, relacional y social para reducir la fatiga y mejorar la calidad de vida, especialmente porque los beneficios de la atención psicoeducativa también han sido probados. La rehabilitación se inicia con ejercicios suaves, seguidos de ejercicios de fuerza, estiramiento y ejercicios de resistencia.

CONCLUSIONES

En una revisión del problema del cáncer de mama en México la Dra. Karla Unger Saldaña sugirió que la estrategia de tamizaje con mastografía no es la ruta prioritaria en la reducción de la mortalidad por CM, toda vez que 85% de las pacientes son sintomáticas (tumor palpable)⁵⁰ y enfrentan retrasos de meses en la atención derivados de la falta de referencia inmediata por parte del médico de primer contacto, acceso inadecuado a los estudios de diagnóstico y barreras para la referencia a los centros de atención oncológica, que implican retrasos mayores de tres meses en 90% de los meses y mayores de seis meses en 57% en el inicio de tratamiento.

Es decir, la oportunidad en la atención de la paciente con cáncer de mama, aunque no se haya detectado con el tamizaje, es fundamental a través de fortalecer la calidad y la capacidad de la atención en el primer contacto, mejorar la comunicación entre los niveles de atención para que los casos con sospecha de cáncer tengan un abordaje diagnóstico adecuado y oportuno, y acelerar los procesos de referencia.

Sin duda, es una modificación al paradigma prevalente de que contar con nuevos tratamientos mejora los resultados de la supervivencia; sin embargo, para un sistema de salud la ganancia en la supervivencia se puede lograr priorizando los esfuerzos para minimizar el tiempo del diagnóstico.

El diagnóstico rápido debe ir a la par del tratamiento efectivo del cáncer, que en muchos establecimientos de salud requiere un cierto grado de atención especializada. mediante el establecimiento de servicios centralizados en un centro u hospital dedicados al cáncer; usando el cáncer de mama como modelo, el tratamiento de esa enfermedad puede optimizarse y al mismo tiempo mejorar el de otros tipos de cáncer.



Al final, lo importante es medir la calidad de la atención, mediante las siguientes premisas: ¿a cuántas de las mujeres con cáncer de mama se les detecta en etapa clínica?, ¿en cuántas de las mujeres con cáncer de mama se inicia el tratamiento en 92 días o menos?, ¿cuántas de las pacientes con cáncer de mama recibieron el tratamiento óptimo?, ¿cuántos casos detecta el programa de tamizaje por 1,000 eventos realizados?, ¿cuántos de los casos detectados por el programa de tamizaje se diagnostican en etapas clínicas o y I?, ¿cuántos de los casos incidentes en una población determinada son captados a través de los programas de detección? y ¿cuáles son las condiciones de operación y el desempeño de las unidades de atención de cáncer de mama?

Es importante identificar las capacidades actuales y trabajar en el uso eficiente y eficaz de lo que se tiene disponible, así como hacer un plan a corto, mediano y largo plazos bajo las líneas de la política de la OMS, denominada “Iniciativa Global para la Salud de la Mama”.

REFERENCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A: Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67:7-30.
2. Swaminatan R, Lucas E, Sankanarayan R: Cancer survival in Africa. Asia, the Caribbean and Central America: database and attributes. *IARC Sci Publ* 2011;(162):23-31.
3. U. S. Preventive Services Task Force: *Breast cancer: screening*. 2016
4. Ferlay J, Ervi KM, Lamm F, Colombet M, Mary L *et al.*, Global Cancer Observatory: *Cancer today*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 2020.
5. Bandala JA, Huerta GR, Muñoz S, Cabrera P, Mohar AML: Survival of breast cancer in women treated under Mexico's Seguro Popular. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2021.
6. Mette K, Marvin Z, Froydis L, Hans OA: Effect of screening mammography on breast-cancer mortality in Norway. *N Engl J Med* 2010;363(13):1203-1210).
7. Bonita R, Beaglehole R, Kjellstrom T: *Basic epidemiology*. 2ª ed. Suiza, World Health Organization, 2006.
8. López CL, Rothenberg S, Mérida A, Gamboa BL, Flores G *et al.*: *Contaminación ambiental, estilo de vida y cáncer mamario. Síntesis de políticas públicas de salud. Propuestas basadas en evidencia*. Cuernavaca, Instituto Nacional de Salud Pública, 2021.
9. Brewer HR, Jones ME, Schoemaker MJ *et al.*: Family history and risk of breast cancer: an analysis accounting for family structure. *Breast Cancer Res Treat* 2017;165:193-200.
10. Washbrook E: Risk factors and epidemiology of breast cancer. *Womens Health Med* 2006;3:8-14.
11. Instituto Mexicano del Seguro Social: *Guía técnica para la atención integral del cáncer de mama*. México, IMSS, 2020:52.
12. Makarem N, Chandran U, Bandera EV *et al.*: Dietary fat in breast cancer survival. *Annu Rev Nutr* 2013; 33:319-348.
13. Chen S, Parmigiani G: Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 2007;25:1329-1333.
14. *Estrategia Nacional de Lactancia Materna 2014-2018*. México, Gobierno de la República.
15. Unar MM, Torres MG, Colchero MA, González de Cosío T: Breastfeeding mode and risk of breast cancer: a dose-response meta-analysis. *JHL* 2017;22(2):422-434.
16. *Estrategia Nacional para la Prevención y el Control del Sobrepeso, la Obesidad y la Diabetes*. México, Secretaría de Salud, 2013.
17. Xiao Y, Xia J, Li L, Ke Y, Cheng J *et al.*: Associations between dietary patterns and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BCR* 2019;21:16.
18. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet* 2019;394:1159-1168.
19. *Estrategia Nacional para la Prevención del Embarazo en Adolescentes (ENAPEA) 2015-2016*. Instituto Nacional de las Mujeres, Gobierno de la República.
20. World Health Organization: *Cancer control: knowledge into action. Early detection*. 2022.
21. Burton R, Bell R: The global challenge of reducing breast cancer mortality. *Oncologist* 2013;18:1200-1202.
22. American Society of Clinical Oncology: *Breast cancer: symptoms and signs*. 2022.

23. **László T:** *Cáncer de mama. Arte y ciencia de la detección temprana mediante mamografía.* Journal, 2006: 178.
24. Colegio Americano de Radiología: *BI-RADS.* 5ª ed. 2016:81-92.
25. **Berger WGG:** Combined screening with mammography and ultrasound in a population-based screening program. *Eur J Radiol* 2018;24-29.
26. **Bernardi D, Macaskill P, Pellegrini M et al.:** Detección de cáncer de mama con tomosíntesis (mamografía 3D) con mamografía 2D adquirida o sintética en comparación con mamografía 2D sola (STORM-2): un estudio prospectivo basado en la población. *Lancet Oncol* 2016;17:1105-1113.
27. **Jochelson MS, Marc BI, Lobbes MD:** Contrast-enhanced mammography: state of the art. *Radiology* 2021; 299:36-48.
28. **Tan PH, Ellis IO, Allison K,** The World Health Organization: *Classification of breast tumor.* 5ª ed. 2019.
29. *Consenso mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario.* Colima, 2021.
30. **Amin MB, Edge SB, Greene FL et al.:** eds. *AJCC cancer staging manual.* 8ª ed. Nueva York, Springer; 2017.
31. **Cruz BL, Morales HE:** Historia y estado actual sobre los tipos de procedimientos quirúrgicos realizados en cáncer de mama. *Gac Mex Oncol* 2014;13(2):124-133.
32. **Halsted WS:** *The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast* 1907;46:1-19.
33. **Hong YK, McMasters KM, Ajkay N:** Ductal carcinoma *in situ*, current trends, controversies and review of the literature. *Am J Surg* 2018;2016:998-1003.
34. **Veronesi U:** Conservative treatment of early breast cancer. Long-term results of 1,232 cases treated with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy. *Ann Surg* 1990;211(3):250-259.
35. **Heeg E, Jensen MB, Hölmich LR et al.:** Rates of re-excision and conversion to mastectomy after breast-conserving surgery: a nationwide population-based study. *Br J Surg* 2020;107(13):1762-1772.
36. **Giuliano AE, Hunt KK, Balman KV et al.:** Axillary dissection in woman with invasive breast cancer and sentinel node metastases: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011;305:569-575.
37. **Krag DN, Anderson SJ, Jukian TB et al.:** Sentinel-lymph node resection compared with conventional axillary-lymph node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival finding from the NSBP B-32 randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:927-933.
38. **Mutebi M, Anderson BO, Duggan C, Adebamowo C, Agarwal G et al.:** Breast cancer treatment: a phased approach to implementation. *Cancer* 2020;126(Suppl 10):2365-2378.
39. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Long-term outcomes for neoadjuvante *versus* adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomized trial. *Lancet Oncol* 2018;19(1):27-39.
40. **Cardoso FS, Paluch SE, Senkus G et al.:** 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol* 2020;31(12):1623-1649.
41. **Hidding JT, Carien HG, Philip J, Hanneke WM, Maria WG:** Treatment-related impairments in arm and shoulder in patients with breast cancer: a systematic review. *PLoS ONE* 2014;9(5):1-17.
42. **Hayes SC, Johansson K, Stout NL, Prosnitz R, Armer JM et al.:** Upper-body morbidity following breast cancer: incidence and evidence for evaluation prevention and management within a prospective surveillance model of rehabilitation. *Cancer* 2012;118(Suppl 8):2237-2249.
43. **Pavía MF, Rodríguez VO, Cesca MG, Palma PV, Leite CG:** Prevalence of lymphedema in women undergoing treatment for breast cancer in a referral center in southeastern Brazil. *Womens Health* 2013;13(6):2-7.
44. **Paolucci T, Vicenza S, Valeria A, Bonifacino A, Agostini F et al.:** The reaching movement in breast cancer survivors. Attention to the principles of rehabilitation. *J Bodyw Mov Ther* 2020;24(4):102-108.
45. **Adraskela K, Veisaki E, Koutsilieris M, Philippou A:** Physical exercise positively influences breast cancer evolution. *Clin Breast Cancer* 2017;17(6):408-417.
46. **France A, Slomian J, Jerusalem G, Coucke P, Bury T et al.:** Exercise and education program after breast cancer: benefits of quality of life and symptoms at 3-, 6-, 12- and 24-months' follow-up. *Clin Breast Cancer* 2018;18(5):1189-1204.
47. **Anderson BO, Ilbawi AM, Fidarova E et al.:** The Global Breast Cancer Initiative: a strategic collaboration to strengthen health care for non-communicable diseases. *Lancet Oncol* 2021;22:578-581.
48. **Unger SK, Miranda A, Zarco EG, Mainero RF, Bargalló RE et al.:** Health system delay and its effect on clinical stage of breast cancer: multicenter study. *Cancer* 2015;121:2198-2206.



49. **Unger SK, Fitch PK, Villarreal GC:** Breast cancer diagnostic delays among young Mexican women are associated with a lack of suspicion by health care providers at first presentation. *J Glob Oncol* 2019;5:1-12.
50. **Unger SK, Fitch PK, Villarreal GC, Infante CCB:** Breast cancer delay: a grounded model of help-seeking behaviour. *Soc Sci Med* 2011;72:1096-1104.
51. **Unger SK, Ventosa SD, Miranda A, Verduzco BG:** Barriers and explanatory mechanisms of delays in the patient and diagnosis intervals of care for breast cancer in Mexico. *Oncologist* 2018;23:440-453.



IMSS

CAPÍTULO IV

Tumores del sistema digestivo y sarcomas

Marisol Luna Castillo, Rafael Medrano Guzmán, Luis Enrique García Ríos,
Alan Martín Mondragón López, Domingo González Rodríguez, Gelasio Zarco Espinosa



PERSPECTIVA MULTIDISCIPLINARIA DEL DIAGNÓSTICO Y EL TRATAMIENTO DEL HEPATOCARCINOMA EN MÉXICO

El hepatocarcinoma es la sexta causa más común de cáncer a nivel mundial, con más de 840,000 nuevos casos al año, y la tercera causa de muerte relacionada con cáncer, con un reporte de 710,000 muertes al año. En EUA tiene una tasa de supervivencia general de menos de 12%. En México ocupa el segundo lugar en mortalidad.¹

El carcinoma hepatocelular (CHC) representa alrededor de 90% de los cánceres primarios de hígado. La incidencia de CHC aumenta progresivamente con la edad, con un pico a los 70 años.² El CHC tiene una incidencia mayor en la población masculina, con una proporción estimada de 2 a 2.5:1.8 en los hombres y las mujeres, respectivamente.¹ En cuanto a la distribución geográfica, las tasas de incidencia más altas se presentan en el este de Asia (más de 50% en China) y África, que en conjunto representan 85% de todos los casos.³

La incidencia de hepatocarcinoma se ha incrementado a nivel mundial; entre 1990 y 2015 los casos de recientes diagnósticos aumentaron 75%, debido al crecimiento de la población y a la longevidad.

Las tasas de incidencia estandarizadas por edad han aumentado en muchos países con índice sociodemográfico como EUA, Canadá, Australia, Nueva Zelanda y la mayoría de los países europeos; por el contrario, algunos países con altas tasas de incidencia, como China y el oriente del África subsahariana, han experimentado una disminución de más de 20%.³

Las tasas anuales de incidencia y mortalidad fueron de 65,000 y 60,240 casos en Europa y 21,000 y 18,400 casos en EUA en 2008, respectivamente. Se estima que para 2020 el número de casos llegará a 78,000 y 27,000, respectivamente.⁸

En Europa la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) durante 1940 a 1960 y en EUA una década más tarde condujo al aumento actual de la incidencia de CHC. En Europa las tasas de incidencia y mortalidad notificadas son heterogéneas.

El factor de riesgo más importante para el desarrollo del hepatocarcinoma es la cirrosis. De 75 a 80% se atribuyen a la cirrosis por infecciones virales persistentes debidas a los virus de la hepatitis B y la hepatitis C.⁴ Existen otros factores de riesgo, como la asociación al alcoholismo y la esteatohepatitis no alcohólica.



La incidencia anual estimada de hepatocarcinoma en los pacientes cirróticos es de 1.6%, de acuerdo con el *Registry Program of the Indian Council of Medical Research (ICMR)*,⁵ aunque en Occidente la incidencia asociada a esteatohepatitis no alcohólica es menos frecuente que la asociada a hepatocarcinoma por virus de la hepatitis C y el virus de la hepatitis B (2.4 vs. 6.8%).⁶

Las causas menos comunes son la hemocromatosis, la mitosis, la deficiencia de alfa-1 antitripsina, la hepatitis autoinmunitaria, la porfiria y la enfermedad de Wilson.⁷

La presencia de estos factores de riesgo expone a los hepatocitos a una inflamación sostenida, fibrosis y regeneración aberrante, lo cual conlleva a una alteración genética acelerada que culmina en la formación de células neoplásicas.^{1,8} Un diagnóstico temprano del CHC ofrece una mayor variedad de tratamientos y mejores resultados, por lo que a los pacientes de alto riesgo con cirrosis hepática o hepatitis C se les propone un tamizaje; los métodos propuestos han sido el ultrasonido hepático en conjunto con la medición de alfafetoproteína (AFP), un marcador tumoral. Sin embargo, dicho tema es aún controversial, ya que no existen estudios aleatorizados de alta calidad que evalúen el beneficio en términos de supervivencia al realizar estos métodos de tamizaje, por lo que se podría llegar a un sobretamizaje por resultados falsos positivos.^{1,9}

El diagnóstico clínico puede ser complejo cuando el CHC se encuentra localizado, ya que en estas instancias no presenta síntomas. En casos avanzados muestra sintomatología no específica, como anorexia, pérdida de peso, astenia, dolor abdominal e ictericia. En la exploración física es posible encontrar hepatomegalia y ascitis.¹⁰

Los estudios de imagen juegan un papel importante en el diagnóstico del CHC. A diferencia de otros tumores sólidos, la mayoría de las veces el diagnóstico del CHC puede ser establecido mediante estudios de imagen no invasivos sin requerir una biopsia. Al transformarse el hepatocito en una célula maligna su perfusión se origina de la arteria hepática. El resto del parénquima hepático continúa recibiendo la mayoría de su perfusión de la vena porta y en parte de la arteria hepática. Esto le proporciona al CHC un patrón característico de hiperdensidad durante la fase arterial con un patrón de deslavado en la fase venosa o tardía, el cual se puede observar en estudios contrastados, como la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM). Estos métodos de imagen tienen una alta precisión. La TC muestra una sensibilidad de 81% y una especificidad de 93%, y la RM tiene una sensibilidad de 91% y una especificidad de 95%. En caso de que haya un resultado imagenológico inconcluso se debe realizar una discusión multidisciplinaria y considerar la posibilidad de proceder con la toma de una biopsia hepática.^{1,10-12}

Para poder caracterizar e interpretar las lesiones de manera estandarizada se creó el sistema LI-RADS. Esta clasificación es de suma importancia porque puede guiar en el manejo óptimo y la vigilancia del CHC. El LI-RADS asigna una categoría diagnóstica a cada lesión hepática, la cual refleja el nivel de sospecha de que se trate de una lesión benigna, hepatocarcinoma u otro tipo de lesión maligna. La clasificación LIRADS-1 indica una lesión definitivamente benigna, mientras que LIRADS-5 indica hepatocarcinoma.^{12,13} En la actualidad el estándar de etapificación es por medio del sistema *Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC)*, que permite designar un manejo específico de acuerdo al estadio asignado al paciente.¹⁴

Los tratamientos disponibles se pueden clasificar como curativos o paliativos. En general los pacientes con estadios tempranos son candidatos a opciones curativas, que incluyen trasplante hepático, resección quirúrgica y ablación percutánea, que permiten una sobrevida mayor de cinco años. Los pacientes con estadios intermedio y avanzado son candidatos a manejo paliativo, que incluye quimioembolización y terapia sistémica, y permite una sobrevida mayor de 2.5 y 2 años, respectivamente.

Los pacientes con estadio terminal son candidatos únicamente a manejo de soporte, con una sobrevida usual de tres meses.^{14,15}

Manejo de la enfermedad temprana. Resección hepática

Criterios para una resección temprana (hepatectomía, segmentectomía)

Definiciones

Las clasificaciones del CHC actualmente utilizadas se basan en factores de pronóstico obtenidos de estudios a lo largo de varios años; como resultado se han propuesto diversos sistemas de clasificación, de los cuales el más utilizado en el mundo es el sistema de etapificación de la BCLC, que discierne cinco etapas y ofrece una selección de candidatos a las mejores terapias disponibles en la actualidad.¹⁶

De acuerdo con este sistema de etapificación del hepatocarcinoma se puede considerar la etapa temprana en dos subdivisiones:

- 1. Hepatocarcinoma en estadio muy inicial (BCLC 0):** se define como un carcinoma *in situ* la entidad clínica más temprana actualmente reconocida y refina el concepto de CHC diminuto o subclínico propuesto por investigadores asiáticos, y es consistente con el estadio o definido por Takayama y col.;¹⁷ también puede definirse como la presencia de un único tumor < 2 cm de diámetro sin invasión vascular/satelital en pacientes con buen estado funcional (ECOG-0) y una función hepática bien preservada (clase funcional Child-Pugh A).¹⁸ Desde la perspectiva histopatológica, el carcinoma *in situ* es un CHC bien diferenciado que contiene ductos biliares y venas portales, y tiene una apariencia nodular que por definición no ha invadido ninguna estructura. Se han definido en la actualidad dos subclases: tipo vagamente nodular y distintivamente nodular; este último presenta metástasis alrededor del nódulo en 10% de los casos, así como invasión portal microscópica en 25%. La sobrevida en esta etapa es de 80 a 90% a cinco años en pacientes con resección y trasplante hepático, y 70% con ablación local.¹⁸⁻²¹
- 2. Hepatocarcinoma en estadio inicial (BCLC estadio A):** se define como un solo tumor > 2 cm o tres nódulos < 3 cm de diámetro, estado funcional clase 0 de la escala del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) y una clase funcional Child-Pugh A o B. La sobrevida media en estadio A alcanza de 50 a 70% a cinco años después de la resección, el trasplante hepático o la ablación local en pacientes seleccionados. Es importante considerar que la evaluación del status del tumor es definida por el tamaño del nódulo principal y la multicentricidad (un solo nódulo de 2 a 5 cm, tres nódulos \leq 3 cm), debido a que cada categoría tendrá desenlaces distintos. De igual manera, debe ser evaluada la más importante variable pronóstica en pacientes que van a terapias locales, que es la clase funcional Child-Pugh A. Dado que el trasplante hepático (TH) puede ser una medida curativa para la enfermedad hepática subyacente, así como para el CHC de esta etapa, se han establecido claramente los factores de pronóstico (un solo tumor de 2 a 5 cm, tres nódulos \leq 3 cm), también llamados criterios de Milán.¹⁹⁻²⁴

Indicaciones para hepatectomía

Las recomendaciones para el tratamiento del CHC se deben basar más en estudios aleatorizados controlados y metaanálisis que en estudios observacionales o no aleatorizados; a pesar de esto, la evidencia de la mayoría de las intervenciones es menos que deseable. De esta manera, las decisiones de tratamiento deben ser tomadas por un grupo multidisciplinario conformado por hepatólogos, cirujanos oncológicos, radiólogos, radiólogos intervencionistas, patólogos, enfermeras y especialistas en cuidados paliativos mediante reuniones periódicas de un comité de tumores hepáticos.

Existen ventajas en la resección hepática para CHC: no requiere tiempos de espera, permite la evaluación histológica del tumor, brinda factores pronóstico y teóricamente no afecta el órgano en caso de ser utilizada como terapia puente al trasplante. No obstante, la resección hepática es claramente inferior al trasplante hepático a largo plazo en el tratamiento del CHC; esto se debe a que



existe el potencial de lesiones satelitales no detectadas previamente, riesgo del hígado remanente de desarrollar un nuevo CHC y un riesgo de deterioro de la función hepática inmediatamente después de la hepatectomía.

La hepatectomía parcial es una terapia con potencial curativo para pacientes con un tumor solitario de cualquier tamaño sin evidencia de invasión vascular mayor.²⁷ La morbimortalidad asociada a una hepatectomía parcial en pacientes bien seleccionados es $\leq 5\%$ en la actualidad; por otro lado, la supervivencia a cinco años de los pacientes sometidos a hepatectomía y resección hepática para CHC es $> 50\%$, y de hasta 70% en los pacientes cuidadosamente seleccionados con una etapa temprana.²⁷⁻²⁹ Aun así, los índices de recaídas posteriores a la resección hepática son mayores de 70% .³⁰ Para lograr los mejores resultados es de suma importancia la cuidadosa valoración del status funcional del paciente, las comorbilidades a tomar en consideración y sobre todo la estimación de la función total hepática, considerando a la vez la función del remanente hepático futuro después de la resección. Cabe destacar que se han efectuado extensos análisis acerca de los factores de pronóstico asociados al paciente que podrían tener un impacto en la supervivencia; entre ellos destacan la edad > 70 años, el grado de complicaciones (grado Clavien), los ganglios linfáticos positivos, el uso de ventilación mecánica y el índice de masa corporal, por lo que deben ser considerados cuando se valora la resección hepática.^{31,32}

Evaluación de la extensión tumoral

La precisa evaluación de la extensión del tumor determina la respetabilidad y la apropiada extensión de la resección quirúrgica. La resección del CHC está indicada sólo cuando todos los nódulos tumorales pueden ser resecados de manera segura con márgenes negativos cuando el remanente hepático futuro es suficiente. La presencia de metástasis extrahepática es una contraindicación absoluta de la hepatectomía, pues se asocia a pobre pronóstico. La presencia de trombo en la vena cava inferior es considerada también una contraindicación para hepatectomía, debido a su asociación con pobre pronóstico, ya que se considera independiente del tamaño del tumor una etapa avanzada y se trata como un estadio avanzado; de acuerdo con la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades del Hígado (AASLD, por sus siglas en inglés) y el sistema de etapificación y guías de tratamiento de la BCLC, el CHC asociado a invasión vascular o biliar implica una etapa avanzada, y el único tratamiento sugerido para tales pacientes es sistémico.^{18,20,33} A pesar de esto, los resultados con estos tratamientos no se consideran satisfactorios en esta situación; por lo tanto, en regiones de Asia-Pacífico (China, Japón y Corea del Sur) el tratamiento quirúrgico mediante hepatectomía más trombectomía se recomienda en pacientes altamente seleccionados, lo cual podría otorgar un mejor desenlace en términos de supervivencia que otros manejos.³⁴ Las metástasis pulmonares deben ser descartadas mediante TC de tórax; la TC abdominal se utiliza para evaluar la diseminación a otros órganos (ganglios, metástasis adrenales o peritoneal); algunos centros recomiendan la gammagrafía ósea con tecnecio-99-mebrofenina (Tc-99m), pero no se realiza de manera rutinaria. La tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) con tomografía computarizada (TC) con ^{18}F -fluorodesoxiglucosa (^{18}F)FDG tiene una sensibilidad de 76% para detectar enfermedad metastásica extrahepática, que se incrementa con tumores más avanzados y con alto grado. La realización de RM con agentes hepatoespecíficos, como ácido gadoxético, gadolinio, etoxibencil dietilentriamina o ácido pentaacético (Gd-EOB-DTPA) demuestra un incremento de la sensibilidad y la especificidad en el diagnóstico y la detección de nódulos adicionales.³⁵⁻³⁷

Hepatectomía en tumores voluminosos

Aun cuando los CHC voluminosos por sí solos no se consideran una contraindicación para cirugía y no hay una limitación en el tamaño del tumor para una resección, sí se considera que son más agresivos con niveles elevados de AFP, con una mayor incidencia de invasión portal o de las venas hepáticas, múltiples lesiones y diseminación metastásica. Las resecciones hepáticas mayores cons-

tituyen una muy compleja cirugía que tiene asociadas unas significativas morbilidad y mortalidad, por lo que la selección de los casos apropiados es de suma importancia. Se ha demostrado que a pesar de los problemas de movilización y control vascular en los tumores voluminosos la resección se considera segura, con una mortalidad a 30 días en una serie de 300 casos de 5%, en los cuales la mayoría de los tumores excedían los 10 cm y la sobrevida alcanzó 27% a cinco años.³⁸⁻⁴⁰

Selección de candidatos a resección quirúrgica

Uno de los primeros pasos para decidir la posibilidad de las opciones quirúrgicas es determinar la severidad de la disfunción hepática subyacente; no obstante, hay que discernir dos grupos de pacientes en los cuales el trasfondo de la función hepática es marcadamente distinto.

Carcinoma hepatocelular en ausencia de enfermedad hepática (no cirróticos)

Sólo 5% de los casos con CHC en los países occidentales, en oposición a Asia (40%), se desarrollan en hígados sin cirrosis.²⁶ A su vez, hay dos tipos:

- a. La variedad clásica esporádica.
- b. La variante fibrolamelar, que constituye cerca de 0.5 a 0.9% de los cánceres primarios de hígado, generalmente observada entre la segunda y la tercera décadas de la vida, y tiene un mejor pronóstico que el CHC convencional; esto es debido a que no existe enfermedad hepática subyacente.⁴²

Histológicamente es positivo a la mayoría de los marcadores de diferenciación hepática, como Hep-Par1, arginasa y albúmina en hibridación *in situ*. Glypican 3 es positivo en 50% de los casos y la tinción para AFP es negativa.⁴³ La sobrevida alcanzada con la resección quirúrgica es mayor de 50% a cinco años. La determinación de la reserva hepática es también significativa cuando la resección se considera en este grupo de pacientes, ya que el hígado sano tiene una gran capacidad de regeneración y se ajusta a los requerimientos metabólicos después de la resección hepática, debido a la hipertrofia del hígado residual; así pues, en el hígado sano se puede resecar hasta 75% del parénquima. Los pacientes con un tumor localizado unilobar en un hígado no cirrótico con clase funcional A de Child-Pugh con adecuado parénquima hepático remanente pueden ser considerados para hepatectomía parcial (lobectomía). La hepatectomía parcial usualmente asegura márgenes seguros de al menos 1 cm y se asocia a una mortalidad operatoria de menos de 5%. Desde el punto de vista oncológico, la resección anatómica, que puede incluir lesiones satelitales, es más efectiva que la resección limitada sin un margen adecuado. En los casos en los que el parénquima remanente sea inadecuado o *borderline* se puede utilizar la embolización portal preparatoria para hipertrofiar el remanente hepático prospectivo. Para las situaciones especiales, como los casos de localizaciones poco favorables del tumor y el involucro de la confluencia de las venas del árbol hepático venoso, así como la vena cava en la que sea imposible realizar la resección por técnicas convencionales, se han desarrollado técnicas especiales, como la resección *in situ* o *antesitum*. Sólo de 20 a 30% de los pacientes con CHC son elegibles para resección quirúrgica debido a enfermedad multifocal o inadecuada función hepática; la sobrevida en los casos de este grupo sin enfermedad hepática subyacente con lesiones menores de 5 cm sin invasión vascular y márgenes quirúrgicos negativos de al menos 1 cm alcanza 70% a cinco años.^{44,45}

Carcinoma hepatocelular en presencia de enfermedad hepática (cirróticos)

El CHC en los pacientes cirróticos es un reto debido al daño hepático preexistente y una posible multifocalidad tumoral.

La hipertensión portal y la reducida capacidad funcional del hígado con cirrosis incrementan significativamente el riesgo perioperatorio. Esto tiene importantes implicaciones en la selección de pacientes y el método quirúrgico más adecuado.



Falla hepática posoperatoria

En general la falla hepática implica la deficiencia de una o más funciones en las síntesis hepática, metabólica o de excreción, llevando a hiperbilirrubinemia, hipoalbuminemia, tiempo de protrombina prolongado, elevación del lactado sérico y/o diferentes grados de encefalopatía hepática.

Definiciones

La falla hepática después de la hepatectomía (FPH) tiene una incidencia de 8 a 12%; esta variabilidad se debe a que existen diversas disfunciones para la falla hepática que sigue a la hepatectomía y a la severidad del daño hepático subyacente, la extensión de la resección y el curso transoperatorio. La definición actual del *International Study Group of Liver Surgery (ISGLS)* para FPH representa el método estándar actual para su diagnóstico, definido como un deterioro adquirido de las funciones hepáticas caracterizado por un aumento del índice normalizado internacional e hiperbilirrubinemia después del quinto día posoperatorio. Por tanto, se requiere una evaluación preoperatoria precisa de los pacientes sometidos a hepatectomía para superar el riesgo de FPH a través de la evaluación de la función hepática y la evaluación de la hipertensión portal.⁴⁶⁻⁴⁸

Al paso del tiempo se ha definido de distintas maneras la falla hepática posoperatoria; por ejemplo, en 2000 se contaba con la definición de tres hallazgos:

1. Encefalopatía.
2. Hiperbilirrubinemia progresiva.
3. Prueba de hepaplastina reducida.

Los primeros intentos por efectuar una evaluación cuantitativa fueron realizados por Balzan y Belgithi mediante el criterio 50-50; en el año 2010 Rahbari y otros miembros del ISGLS introdujeron la definición de FHP y los grados de estandarización actuales.⁴⁹⁻⁵¹

La falla hepática posoperatoria se divide en tres grados:

1. FHP que resulta en parámetros de laboratorio anormales, pero que no requieren cambios en el manejo clínico del paciente.
2. FHP que resulta en una desviación del manejo clínico regular, pero manejado sin tratamiento invasivo.
3. Resultando en una desviación del manejo clínico regular que requiere un tratamiento invasivo.⁵²

Evaluación de la reserva hepática preoperatoria

La evaluación de la reserva funcional hepática involucra tres principales tareas:

1. Determinar el volumen residual después de la resección quirúrgica.
2. Evaluar el status funcional hepático.
3. Valorar de la severidad de la hipertensión portal.

Determinación del volumen residual después de la resección quirúrgica

Remanente hepático futuro

Puede ser calculado mediante la volumétrica basada en tomografía de alta resolución mediante la cuantificación directa del volumen de las imágenes obtenidas en el escáner y convertida a datos. El volumen de remanente hepático futuro (RHF) es medido por la tomografía y después estandarizado al volumen estimado total (VET):

$$\text{VET (cm}^3\text{)} = -794.41 + 1,267.28 \times \text{IMC (m}^2\text{)}$$

El índice de la medición de la tomografía del RHF para el volumen estimado total es conocido como RHF estandarizado, el cual permite una comparación del volumen del RHF antes y después de la

embolización portal. El uso de la RM para la estimación del volumen del RHF no es rutinario; el ultrasonido (USG) y la PET son modalidades no útiles en dicha estimación. Aunque un RHF $\geq 20\%$ es un umbral confiable en un hígado sano, un hígado cirrótico o con daño prefibrótico requiere un RHF de al menos 40%; en los que se requiere una resección extendida se usa la embolización venosa portal (EVP) como una estrategia para inducir el crecimiento de la otra mitad del hígado contralateral mientras se ocasiona una atrofia del lóbulo ipsilateral. Este efecto es menos pronunciado en los hígados con cirrosis; el concepto puede expandir la indicación de cirugía para seleccionar casos de CHC con una relativa función hepática preservada e inicialmente un inadecuado RHF, además de reducir también el número de complicaciones posoperatorias.⁵²⁻⁵⁷

Pruebas combinadas de imagen y dinámicas

Las técnicas volumétricas antes tratadas no toman en consideración la funcionalidad hepática; de esta manera, el umbral para identificar a los pacientes en riesgo de falla hepática posoperatoria varía de 20 a 40% para la estimación del volumen RHF. Así pues, la falla hepática posoperatoria aún ocurre entre 1 y 39% de los pacientes a pesar de la cautelosa evaluación volumétrica preoperatoria.^{58,59} Recientemente la gammagrafía hepatobiliar con Tc-99m emergió como una atractiva herramienta en la medición de la función hepática a nivel regional, especialmente en el RHF, tomando en cuenta el volumen y la calidad del parénquima subyacente; de esta manera, se ha reportado que los valores de un RHF funcional con cifras $> 2.69\%$ mL/min² predice la ausencia de falla hepática posoperatoria con excelente desempeño diagnóstico sea cual sea la calidad del parénquima hepático, recomendando el uso de esta técnica de gammagrafía hepatobiliar con Tc-99m en prácticamente todos los casos en los que se realice una resección hepática mayor en pacientes con hígado cirrótico, ante la gran discrepancia encontrada en comparación con la estimación convencional volumétrica.⁵⁹⁻⁶³

Evaluación del status funcional hepático

La escala de Child-Pugh es de amplio uso clínico desde hace varias décadas y se basa en los niveles de albúmina y bilirrubina, los estudios de coagulación, la severidad de la encefalopatía y la ascitis del paciente.

Los individuos se estratifican en Child A, B o C, y corresponden a un incremento del riesgo de mortalidad perioperatoria y también de complicaciones posoperatorias, como sangrado, infección, ascitis y falla renal y hepática. Fue inventada en 1964 por Child y Turcotte, de la Universidad de Michigan, y modificada en 1972.

En Occidente la reserva funcional hepática es tradicionalmente descrita mediante dicha escala, que fue originalmente diseñada para estimar la seguridad de la cirugía para el manejo de la hipertensión portal. En general sólo los pacientes con una clase A de Child-Pugh son considerados candidatos adecuados para la hepatectomía. Sin embargo, es una medida poco específica y puede desestimar el riesgo quirúrgico. La hipertensión portal está presente si la presión venosa portal es mayor de 10 mmHg (valor normal de 5 a 8 mmHg). La hipertensión portal latente o no diagnosticada en un paciente con cirrosis que es llevado a resección pone en riesgo de complicaciones mayores, como sangrado variceal, endotoxemia y descompensación hepática en el periodo posoperatorio. Así pues, en varios estudios los pacientes que presentaron descompensación hepática posoperatoria tenían una clase A de la clasificación de Child-Pugh, lo que sugiere que es poco exacta para evaluar el riesgo.⁶⁴

La resección es considerada generalmente sólo en los pacientes con clase A de Child-Pugh y que tienen cirrosis; los pacientes con clase funcional B o C no toleran bien la resección y deberían ser considerados para trasplante hepático o alguna otra modalidad alternativa no quirúrgica de tratamiento, como terapias locales o médicas.

La segunda escala más empleada es el modelo de enfermedad hepática terminal (MELD: *Model of End-Stage Liver Disease*), introducida en 1999 y desarrollada para cuantificar la insuficiencia



hepática antes del trasplante, y ha sido utilizada para predecir exitosamente la mortalidad perioperatoria y la supervivencia a largo plazo. El rango de la escala va de 8 a 40; un MELD > 9 generalmente ha sido asociado a altas tasas de falla hepática posoperatoria, a pesar de variaciones observadas entre las publicaciones, y un valor de corte de 11 se asocia con altos índices de mortalidad; en este particular grupo se sugiere el trasplante hepático más que la resección; se prefiere en lugar de la escala de Child-Pugh, debido a que todos los parámetros evaluados son objetivos y no afectados por factores externos.⁶⁵⁻⁶⁷

Pruebas dinámicas de la función hepática

Se ha desarrollado otro tipo de pruebas, en su mayoría en países orientales, para evaluar la función hepática mediante pruebas cuantitativas, tales como el aclaramiento de verde de indocianina (AVI), la capacidad de eliminación de galactosa y la depuración de aminopirina, para predecir el riesgo de falla hepática perioperatoria.

Aclaramiento de verde de indocianina

En la resección hepática el AVI ha sido validado como una herramienta útil para identificar a los pacientes con función hepática inapropiada, y se ha propuesto para definir a los pacientes que están en riesgo de desarrollar disfunción hepática posoperatoria o complicaciones quirúrgicas. No obstante, no puede discernir entre el valor predictivo de falla para una resección hepática mayor y una menor. La prueba se realiza inyectando una dosis de verde de indocianina por vía intravenosa de 0.25 mg/kg y después se mide la tasa de desaparición de plasma y la tasa de retención de verde de indocianina (R15) mediante espectrometría de pulso con un dispositivo LiMON (*Pulsion Medical Systems*, Munich, Alemania).

Los resultados de la prueba se expresan en porcentaje del verde de indocianina retenido después de 15 min (AVI R15); sin embargo, puede ser también reportado como un índice de desaparición en el plasma (AVI IDP) o como un índice de desaparición constante. Los límites de seguridad se expresan como AVI R15, y varían de 14 a 20%.⁶⁸⁻⁷⁰

Gammagrafía con Tc-99m, ácido galactosil dietilene-triaminapentaacético seroalbúmina (Tc-99m-GSA) o gammagrafía con Tc-99m

En este estudio, a diferencia del aclaramiento del verde indocianina, la captación de este agente en el hígado no depende de la hiperbilirrubinemia, y puede ser útil aun así para la evaluación de la función hepática a pesar de colestasis en el paciente. En un reciente estudio se demostró que con la realización de esta prueba en pacientes con un volumen RHF < 40% por TC el estudio con Tc-99m-GSA encontró que éste era menor, es decir, < 30%, lo que señala la poca precisión de la TC sola para predecir adecuadamente el RHF; además, permitió conocer volúmenes más exactos una vez realizada la embolización portal. No obstante, es una prueba de alto costo y con poca disponibilidad.⁴¹

Prueba de aliento C13-metacetin (LiMAX)

Es una prueba semicuantitativa no invasiva de la función metabólica hepática que ensaya la biotransformación de 75 mg de ¹³C-metacetina marcado por la vía del citocromo P450 1A2 (CYP1A2) hacia CO₂ y acetaminofén. El ¹³C-MBT ha demostrado ser más preciso que la escala de MELD para predecir la descompensación y la supervivencia en los pacientes con cirrosis que se llevan a evaluación de la función hepática.

El ¹³C-MBT puede ser útil también en pacientes con falla hepática severa aguda, pero el número de pacientes es limitado. El resultado es expresado en µg/kg/h, y otorga la función hepática total; si se combina con la TC, puede ser útil para calcular la función aproximada de una sección del hígado; no obstante, se sabe que puede haber variaciones entre los segmentos.⁷²⁻⁷⁵

Evaluación de la severidad de la hipertensión portal

La presencia de hipertensión portal es una variable extremadamente importante en la determinación del riesgo de resección quirúrgica. La presencia y la severidad de hipertensión portal pueden ser evaluadas utilizando medidas directas e indirectas. La presencia de varices esofagogástricas en la endoscopia, colaterales, un bazo incrementado de tamaño en las imágenes de cortes topográficos y trombocitopenia con un valor de corte de $100,000/\mu\text{L}$ son signos indirectos de hipertensión portal clínicamente significativa.

La regla de oro para la evaluación de la hipertensión portal es el gradiente de presión venosa hepática con un valor de corte de 10 mmHg. Por desgracia, en la selección de pacientes con un gradiente de presión venosa hepática < 10 mmHg o ausencia de signos indirectos de hipertensión portal para resección quirúrgica sólo alcanza 10%.

Así pues, un gradiente por encima de 10 mmHg es considerado como hipertensión portal, y se asocia a pobre pronóstico después de la resección hepática.⁴⁶

Distintos estudios, incluidos los metaanálisis y las revisiones sistematizadas, indican que la presencia de hipertensión portal clínicamente significativa impacta de forma negativa en los resultados posoperatorios de los pacientes con cirrosis compensada que van a cirugía para CHC. La sola presencia de hipertensión portal clínicamente significativa fue un claro marcador pronóstico negativo, con una evaluación de la mortalidad de tres a cinco años de al menos el doble en pacientes con hipertensión portal, en comparación con los que no la tenían; la descompensación clínica fue tres veces mayor. Incluso si la presencia de hipertensión portal clínicamente significativa no debe considerarse una contraindicación absoluta para la cirugía, los resultados demuestran que debe ser considerada un factor pronóstico negativo importante.⁷⁷

Otras evaluaciones de la función hepática

Escala de albúmina-bilirrubina

La escala de albúmina-bilirrubina (ALBI) es una nueva herramienta no invasiva para evaluar la función hepática y predice la supervivencia en pacientes con CHC; ha demostrado resultados prometedores en la predicción a largo plazo del pronóstico de la enfermedad hepática crónica y el CHC, incluyendo la predicción de FPH. Según lo recomendado por ISGLS, la FPH se diagnostica en caso de aumento del índice normalizado internacional sérico e hiperbilirrubinemia concomitante después de cinco días del posoperatorio. Por lo tanto, la gravedad de la FPH se califica como FPH de grado A, que no requiere tratamiento específico; FPH de grado B, que requiere tratamiento no invasivo esencial (soporte transfusional, suplementos de albúmina y terapia con diuréticos); y FPH de grado C, que requiere procedimientos invasivos, que incluyen ventilación mecánica, hemodiálisis o soporte hepático extracorpóreo. Los grados B y C de FPH se consideran, por tanto, clínicamente significativos. La puntuación ALBI se basa en los niveles de albúmina sérica y bilirrubina total, calculados con la fórmula $(\log_{10} \text{bilirrubina } [\mu\text{mol/L}] \times 0.66) + (\text{albúmina } [\text{g/L}] \times -0.0852)$. Esta puntuación se clasifica en tres grados diferentes para un uso clínico rápido: ALBI 1 (≤ -2.60), ALBI 2 (> -2.60 a -1.39) y ALBI 3 (> -1.39). Esta escala tiene un valor pronóstico en la predicción de las complicaciones severas. Algunos estudios proponen su utilización en todos los casos llevados a resección hepática por CHC, ya que presenta un valor de predicción mayor que las escalas de Child-Pugh, MELD y DVI-R15.⁷⁸⁻⁸³

Criterio 50-50

Índice de protrombina $< 50\%$ (igual a un índice internacional normalizado > 1.7) y bilirrubina sérica > 50 mmol/L (2.9 mg/dL) en el quinto día posoperatorio. Cuando se cumple el paciente tiene 59% riesgo de mortalidad, en comparación con 1.2% cuando no se cumplen el criterio (sensibilidad de 69.6% y especificidad de 98.5%).⁸⁴⁻⁸⁶



Criterio de peakBil > 7

En 2007 Mullen y col. propusieron una definición para FHP basada en el análisis de 1,059 pacientes sin cirrosis que fueron a hepatectomía mayor entre 1995 y 2005 en tres centros hepatobiliares de EUA e Italia. Los autores fijaron la ocurrencia de niveles de bilirrubina sistémica > 7.0 mg/dL ($\geq 120 \mu\text{mol/L}$, *peak bilirubin*) dentro de los 90 días después de la hepatectomía mayor, que pudo proveer una sensibilidad de 93.3% para muerte, con una relación de la resección hepática y la razón de momios de 250 (con un intervalo de confianza 95% de 25.0 a > 1,000 para una mortalidad relacionada con resección hepática a 90 días).^{87,88}

Hasta aquí se han tratado factores inherentes a la función hepática para predecir los resultados de la resección quirúrgica; no obstante, no se debe olvidar que existen otros que juegan un rol determinante, como:

1. Elevación de la creatinina (indicada por MELD).
2. Enfermedad pulmonar crónica.
3. Sexo masculino.
4. Clases IV/V de la *American Society of Anesthesiologists Class*, edad mayor de 70 años equivalente a tres puntos adicionales al MELD y clase IV que adiciona 5.5 puntos al MELD.⁸⁹

Consideraciones técnicas

Principios de la resección quirúrgica

El CHC tiene una elevada propensión a infiltrar las venas portales y hepáticas; quizá la diseminación del CHC ocurre esencialmente a través del flujo sanguíneo primero de la vena porta y que causa metástasis intrahepáticas, un mecanismo de recurrencia primaria, y después de los órganos extrahepáticos, como los pulmones, los huesos y las glándulas suprarrenales; estas dos formas de invasión y metástasis intrahepáticas están entre los factores de riesgo que más influencia tienen en el pronóstico posoperatorio. Bajo este conocimiento, Makuuchi y col. introdujeron el concepto de resección anatómica (segmentectomía y subsegmentectomía). El USG intraoperatorio ha contribuido de manera notable a precisar la topografía de la lesión, permitiendo la remoción del tumor con su territorio venoso portal y posibles nódulos microsátélites, y reduce el sangrado transoperatorio al identificar los planos de la anatomía vascular. De esta manera, el USG intraoperatorio puede detectar nuevas lesiones entre 15 y 30% de los casos. No obstante, de 70 a 80% de estas lesiones son nódulos no malignos; el diagnóstico diferencial se debe hacer con nodos de regeneración, nódulos displásicos y nódulos de CHC temprano.⁹⁰⁻⁹²

Las resecciones quirúrgicas hepáticas por CHC se deben realizar en centros de alto volumen, ya que se han desarrollado importantes avances en los resultados perioperatorios para la resección hepática, principalmente para ayudar a reducir la pérdida sanguínea durante la cirugía. La principal preocupación de las resecciones anatómicas, sobre todo en los pacientes con una alteración de la función hepática subyacente, es que remover una significativa porción de tejido hepático funcional puede detonar la PFH. Existen varios metaanálisis que refieren que las resecciones anatómicas en los pacientes con CHC son seguras y ofrecen un beneficio de supervivencia; cabe notar que hay una mayor realización de resecciones no anatómicas en los pacientes con enfermedad hepática más avanzada, afectando directamente la recurrencia y la sobrevida.^{93,94} Algunos autores han referido que el beneficio que ofrece una resección anatómica es mejor en los tumores que miden entre 2 y 5 cm, debido a que los tumores menores rara vez invaden las ramas portales, y los que son mayores generalmente invaden las estructuras vasculares y tienen metástasis, lo que obliga a un abordaje quirúrgico más agresivo. En cuanto a los márgenes, se considera que 1 cm es el mínimo necesario desde el punto de vista oncológico; sin embargo, alcanzar los 2 cm —en comparación con 1 cm— reduce la posibilidad de recurrencia y mejora la sobrevida a largo plazo.^{95,96} La multifocalidad no es una contraindicación para la resección, pero se asocia con altas tasas de recurrencia y una caída

en la sobrevida, y se debe evaluar la posibilidad de ofrecer otras terapias, como radiofrecuencia o quimioembolización transarterial (TACE, por sus siglas en inglés). De igual manera, el tamaño tumoral no es una contraindicación; no obstante, el riesgo de invasión vascular y de metástasis se incrementa a la par del incremento del tamaño del tumor. Así pues, la resección quirúrgica es el tratamiento de elección para los tumores solitarios asintomáticos < 2 cm de diámetro o carcinoma *in situ* (etapa muy temprana del CHC). La resección quirúrgica también debe ser utilizada como terapia de primera línea en los tumores únicos o ≤ 3 nódulos o ≤ 3 cm en un paciente con un estado funcional preservado (etapa temprana del CHC), en particular cuando existe un solo tumor con bilirrubina y presión portal normal. Objetivamente, la resección quirúrgica hepática adecuada en pacientes seleccionados tiene excelentes resultados. El Grupo Japonés para el Estudio de Cáncer de Hígado reporta en un grupo de 6,785 pacientes cirróticos una sobrevida a 1, 3, 5 y 10 años de 85, 64, 45 y 21%, respectivamente. En otra revisión de 788 pacientes con CHC en etapa temprana de la base de datos del programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER, por sus siglas en inglés) demostró una sobrevida media a cinco años de 45 meses y 39%; los tumores > 2 cm, la invasión vascular y la multifocalidad se encontraron como predictores independientes de pobre sobrevida. Los casos sin estos factores adversos tenían una sobrevida a cinco años de 70 y 55%, pero cuando se presentaban dos o más factores la sobrevida a cinco años decaía a 24 meses y 29%, respectivamente.⁹⁷⁻¹⁰²

Técnicas para el incremento preoperatorio del remanente hepático futuro

Las resecciones hepáticas son en la actualidad más extensas, debido a que se han implementado técnicas que pueden mantener una función hepática posoperatoria en el remanente; entre ellas destacan dos procedimientos que se tratan a continuación.

Ligadura venosa portal

Al final de 1980 Makuuchi y col. fueron los primeros en utilizar la estrategia de oclusión selectiva para extender los límites de la resección hepática. La interrupción selectiva del flujo portal a una porción del hígado puede ser realizada por medio de la embolización portal venosa o la ligadura; esta última se realiza mediante abordaje laparoscópico o abierto, y los abordajes a la embolización pueden realizarse de manera percutánea, habitualmente un abordaje transhepático que permite depositar materiales embolizantes, como esponja de gelatina, cianoacrilato con aceite etiodizado, alcohol, pegamento de fibrina, partículas o *coils*. Usualmente esta técnica se utiliza embolizando la vena portal derecha en preparación para hemihepatectomía derecha (segmentos V a VIII) o, en el caso de una hemihepatectomía derecha extendida (incluidos segmento IV), se puede optimizar el residual izquierdo, ocluyendo la rama media izquierda (segmento IV). El incremento del tamaño se debe a hipertrofia celular y expansión clonal. La mayoría de los cirujanos consideran una resección mayor después de dos a cuatro semanas luego de la oclusión venosa portal. La embolización venosa portal está indicada sólo si el volumen del potencial remanente está en el umbral o por debajo de un inadecuado volumen hepático después de la cirugía. Este abordaje es de principal importancia en los pacientes con enfermedad hepática crónica, colestasis y que han recibido quimioterapia. Así, los pacientes con cirrosis tienen una capacidad reducida de regeneración hepática y, por lo tanto, de lograr la hipertrofia que sigue a la embolización en comparación con los hígados normales. A pesar de la utilidad de esta técnica, existe un índice de complicaciones de 10 a 20%; 1% de los pacientes cirróticos pueden desarrollar una hipertensión portal acelerada.¹⁰³⁻¹⁰⁶

Asociación de bipartición hepática con ligadura portal para hepatectomía en dos tiempos

Los orígenes de la asociación de bipartición hepática con ligadura portal para hepatectomía en dos tiempos (ALPPS, por sus siglas en inglés) son algo dramáticos. El Dr. Hans Schlitt fue el primero



en realizarla en Ratisbona, Alemania, en 2007. Él había planeado una hepatectomía derecha extendida, pero durante la cirugía determinó que el hígado remanente colestático futuro era demasiado pequeño para que el paciente sobreviviera, así que rápidamente tomó una decisión sorprendente. Realizó una división *in situ* del parénquima hepático a lo largo del ligamento falciforme para colocar una hepaticoyunostomía, y ligó la vena porta derecha para inducir hipertrofia de los segmentos II y III. Inesperadamente, el hígado izquierdo creció de manera sustancial revisado en la TC en el día 8. Después Schlitt removió exitosamente el hígado. En su forma original consiste en dos etapas: hepatectomía derecha extendida y trisegmentectomía derecha.

1. Incluye una exploración quirúrgica, ligadura portal venosa derecha y división *in situ* del parénquima hepático a lo largo del lado derecho del ligamento falciforme. Todas las ramas portales, arteriales y biliares del segmento IV son identificadas a lo largo del borde del ligamento redondo, divididas y ligadas con clips. Las estructuras biliares y arteriales y el drenaje venoso del hígado derecho son retenidas.
2. Involucra la remoción del lóbulo derecho extendido y la ligadura de la arteria hepática derecha, el conducto biliar derecho y la vena hepática.

En la actualidad la ALPPS ha evolucionado en distintas formas: ALPPS laparoscópica, ALPPS izquierda, ALPPS de rescate y ALPPS derecha. El resultado que se busca mediante esta técnica es la inducción de la hipertrofia/crecimiento del remanente hepático futuro en un corto periodo de tiempo; de esta forma la ALPPS permite una resección quirúrgica de lesiones inicialmente consideradas no resecables. De acuerdo con la literatura, se induce de 47 a 93% de incremento en el remanente hepático futuro dentro de 7 a 14 días. La ALPPS tiene en la actualidad una crítica importante centrada en sus elevadas morbilidad y mortalidad. Los índices de morbilidad asociados son de 15.3 a 100%, con grado de Clavien-Dindo \geq III para morbilidad de 13.6 a 44% e índices de mortalidad de 0 a 29%. Las dos complicaciones principales son la sepsis y la fuga biliar, pero la muerte se asocia a falla hepática posoperatoria.¹⁰⁷⁻¹¹⁰

Nomenclatura

La adecuada comprensión de la anatomía hepática es fundamental para llevar a cabo una cirugía segura. Una precisa y meticulosa explicación de la anatomía del hígado se escapa del objetivo de este capítulo; sin embargo, se remite al lector a su debida comprensión. Aquí se ofrece un resumen acerca de la manera apropiada de clasificar y comprender mediante la nomenclatura internacional más utilizada en las resecciones hepáticas.

Anatomía quirúrgica funcional

Segmentación de Coinaud

La anatomía funcional descrita por Coinaud es la más útil para el cirujano, y es distinta de la manera clásica de clasificar el hígado en lóbulos. De acuerdo con la descripción de Coinaud, las tres principales venas hepáticas separan el hígado en cuatro sectores, cada uno de los cuales es alimentado por un pedículo portal que incluye una rama de la arteria hepática, sea portal o conducto biliar: las dos mitades que componen al hígado o lóbulos se dividen mediante la cisura portal principal, la cual contiene la vena hepática media. Esta cisura media portal avanza desde la fosa vesicular de manera anterior hasta la izquierda de la vena cava inferior; estas marcas sirven como marcaje para los márgenes externos de la línea entre el hígado derecho funcional y el izquierdo. Ambas mitades, derecha e izquierda, se dividen a su vez en sectores que contienen las venas hepáticas izquierda y derecha. La cisura portal derecha separa al hígado derecho en sectores anterior y posterior, los cuales son divididos a su vez en segmentos; el segmento anterior derecho se compone del segmento V en sentido inferior y del segmento VIII en dirección superior; el sector derecho posterior se com-

pone de los segmentos VI en sentido inferior y VII en sentido superior. La cisura portal izquierda, que corre a la izquierda y posterior al ligamento teres a lo largo del curso de la vena hepática izquierda, separa el hígado izquierdo en sectores posterior y anterior. Los segmentos IV y III forman el sector anterior, y el sector posterior lo compone únicamente el segmento II. El segmento IV puede ser después dividido en IVA en sentido superior y IVB en sentido inferior basado en las ramas del pedículo portal izquierdo, aunque este pedículo es algo variable. El lóbulo caudado (segmento I) es la porción del hígado que cae entre la vena cava inferior VCI y el pedículo portal principal y cruza la vena cava inferior retrohepática. Está irrigado por vasos de los pedículos portales derecho e izquierdo, y el drenaje biliar sigue un patrón similar. El lóbulo caudado es la única porción del hígado que drena directamente a la vena cava inferior.^{111,112}

Terminología de Brisbane

En 1998 la Asociación Internacional Hepato-Pancreato-Biliar (IHPBA) estableció un comité de terminología para lidiar con la confusión en la terminología de la anatomía hepática y las resecciones hepáticas. El comité consta de ocho cirujanos hepatopancreatobiliares de todo el mundo. Las recomendaciones fueron aceptadas en la reunión bianual del IHPBA en 2000 en Brisbane, Australia; se conocen como terminología de la anatomía hepática y resecciones de Brisbane 2000. La diferencia con la terminología de Couinaud consiste en renombrar sectores a las secciones. Así, el hígado izquierdo no es dividido en dos sectores basados en la vena hepática izquierda. En su lugar se define el hígado izquierdo con una sección lateral (segmentos II y III) y una sección media (segmento IV).¹¹³

Resecciones específicas

Hepatectomía derecha

Como lo describe Longmire, en 1911 Wendell reportó en Alemania la primera hepatectomía derecha para un carcinoma metastásico; sin embargo, se reconoce que Lortat-Jacob fue el pionero en Francia en 1951.

El hígado derecho es movilizado completamente de la vena cava inferior; el diafragma divide las numerosas ramas venosas retrohepáticas. El ligamento del canal derecho se debe dividir para exponer la vena hepática derecha; la ligadura del pedículo se puede efectuar a través de hepatectomías o separando el parénquima hepático por debajo del pedículo en un llamado “abordaje anterior”. Si se lleva a cabo una ligadura extrahepática de los vasos, se aconseja tomar el conducto hepático derecho de manera intrahepática en el pedúnculo principal para minimizar la posibilidad de daño biliar contralateral. A pesar del abordaje, el conocimiento de la anatomía vascular es crítico. Una vez que el flujo de ingreso está controlado la vena hepática derecha es dividida, en especial de manera extrahepática; después la línea de transección es a través de la vena hepática media, la cual puede ser preservada o tomada en caso de estar comprometida por el tumor. La vena portal derecha siempre da una pequeña rama al lóbulo caudado a considerar durante la resección extrahepática. La arteria hepática derecha típicamente corre posterior al conducto hepático común, pero entre 10 y 20% de los casos lo hace de manera anterior; una arteria hepática derecha reemplazada es común y discurre posteriormente a la vena porta y entre el conducto hepático común. Por último, el conducto hepático izquierdo, que proviene del conducto hepático común, puede originarse muy cercano a las estructuras de ingreso derechas, por lo que el daño de este conducto podría ser desastroso. Bajar la placa hiliar es útil para identificar y proteger el conducto hepático izquierdo; estas anomalías deben ser observadas y evaluadas de manera preparatoria mediante las imágenes de TC o IRM.^{114,115}

Sectorectomía posterior derecha

Esta resección remueve los segmentos VI y VII del hígado, y el plano de transección es la cisura derecha portal a lo largo de la vena hepática; el hígado se moviliza como en la hepatectomía derecha;



se aconseja el control vascular de la vena hepática derecha; por lo general no hay un tronco sectorial común que divida el segmento VI del VIII. Con frecuencia las ramas de los pedículos de flujo de entrada de los segmentos VI y VII están inmediatamente adyacentes al pedículo de flujo de entrada del derecho. Esto requiere tomar individualmente cada pedículo dentro del hígado. Los vasos posteriores de entrada sectoriales pueden ser disecados de manera extrahepática, pero es preferible usar un USG intraoperatorio para identificar y seguir la vena hepática derecha y así marcarla, con objeto de no extender la resección más allá de los pedículos sectoriales anteriores. Es preferible preservar la vena hepática derecha, pero se puede tomar, ya que la vena hepática media es el principal drenaje venoso del sector anterior.

Sectorectomía anterior derecha

Esta resección requiere dos líneas de resección para abarcar los segmentos V y VIII. El pedículo anterior principal y su origen podría siempre ser tomado para abarcar los dos segmentos. La clave de esta resección es identificar y ligar este pedículo principal anterior, el cual se encuentra mediante la transección a lo largo de la vena hepática media, ya que termina en ramas que cursan de izquierda a derecha en el pedículo anterior; quizá la transección del hígado en la cisura portal principal expone el pedículo principal anterior luego de ligar estas venas de la hepática media. Es crítica la preservación de la vena hepática derecha, ya que drena el sector posterior. No se requiere la disección de la vena cava en esta resección.

Hepatectomía central

Esta resección es muy similar a la previa, excepto que la extensión izquierda de la resección toma parte del segmento IV o todo él, y demanda la resección de la vena hepática media; los vasos de flujo de entrada del segmento IV pueden ser mutuamente identificados intrahepáticos. El pedículo del segmento IV es casi siempre múltiple y no necesariamente divide las ramas del segmento en IVA y IVB. Similar a la sectorectomía anterior, la disección después comienza en la derecha tomando las ramas terminales de la vena hepática media para aislar el pedículo de flujo de entrada principal derecho.

Hepatectomía izquierda

No requiere movilización de la vena cava. Los vasos de flujo de entrada son más accesibles en el hígado izquierdo; la arteria hepática izquierda corre a lo largo del lado izquierdo de la vena porta; una vez separada se debe asegurar que no sea la arteria hepática propia mediante palpación o disección. Luego se debe confirmar visualmente la bifurcación portal e identificar la rama que va al lóbulo caudado, y justo detrás de ella donde el ligamento *venosum* (o conducto de Arancio) se inserta en la vena porta izquierda. El sitio más seguro para seccionarla es entre la rama del lóbulo caudado y el ligamento *venosum*; mientras sea posible se debe dividir de manera intrahepática el conducto biliar izquierdo. Se debe tener sumo cuidado en la evaluación del conducto biliar izquierdo, ya que las variaciones anatómicas en el lado izquierdo son más frecuentes que en el derecho. La vena hepática izquierda discurre anterior al pedículo del segmento II. Se puede ligar o no la vena hepática media en la hepatectomía izquierda.

Seccionectomía lateral izquierda

Los pedículos de los segmentos II y III son relativamente constantes. Estos pedículos pueden ser disecados a partir de la fisura umbilical o flanqueando mediante hepatomías; el método más sencillo consiste en realizar la separación del hígado en el plano justo a la izquierda de la fisura umbilical por debajo de sus orígenes. La vena umbilical, que discurre en el plano anterior a la fisura umbilical y más comúnmente se une a la vena hepática izquierda, es el plano de resección de la seccionectomía lateral izquierda y puede ser ligada o preservada.

Resección de segmentos únicos

La sección aislada de un segmento requiere la cuidadosa identificación de los pedículos de flujo de entrada y de salida, así como su aislamiento y el conocimiento de sus variaciones si es necesario. Por ejemplo, el segmento VIII típicamente tiene un pedículo dominante que lo divide en una rama dorsal y otra central; por otro lado, el segmento V no tiene pedículos dominantes de flujo de entrada y comúnmente tiene varias ramas que provienen del pedículo principal anterior. La resección segmentaria también demanda una transección parenquimatosa que toma lugar a lo largo de una cisura a lo largo de una de las venas hepáticas principales. Cuantos más vasos mayores sean preservados más seguras y efectivas serán las resecciones.¹¹⁶⁻¹¹⁹

Estadio intermedio BCLC-B

El estadio intermedio (BCLC-B) es definido como el hepatocarcinoma multifocal con nódulos mayores de 3 cm o la presencia de más de tres nódulos, con función hepática normal, sin invasión macrovascular, sin afectación extrahepática o síntomas asociados al cáncer.

La nueva actualización de la BCLC de 2022 clasifica al BCLC-B en tres subgrupos de acuerdo con la función hepática y la carga tumoral.

1. El primer subgrupo incluye a los pacientes con nódulos bien definidos. Estos pacientes pueden ser candidatos para manejo con trasplante hepático.
2. El segundo subgrupo incluye a los pacientes no candidatos a trasplante hepático pero que cuentan con un flujo portal preservado y una carga tumoral definida, lo cual sugiere la posibilidad de acceso selectivo a las arterias que irrigan al tumor. Estos pacientes son candidatos a TACE.
3. El tercer subgrupo son los pacientes con compromiso hepático extenso, infiltrativo o difuso del hepatocarcinoma. Estos pacientes no se benefician de TACE, y se recomienda manejo con terapia sistémica.

El estadio avanzado (BCLC-C) incluye pacientes con hepatocarcinoma que tienen invasión vascular o afectación extrahepática y que mantienen un buen estado funcional (ECOG 1 o 2) con una función hepática preservada. Estos pacientes son candidatos a manejo sistémico.

El estadio terminal (BCLC-D) incluye a los pacientes con síntomas asociados al tumor, con afectación de la función hepática. Son candidatos únicamente a manejo de soporte.¹²⁰

Quimioembolización transarterial

La TACE es el tratamiento de elección en el CHC con estadio intermedio (BCLC B). La base de este manejo consiste en inducir necrosis tumoral de manera selectiva. Esto es posible debido a la perfusión arterial predominante del carcinoma hepatocelular, en comparación con el parénquima hepático circundante, el cual recibe su perfusión principalmente de la vena porta. Esta característica permite la infusión de medicamento quimioterapéutico y embolizante dirigido al tumor y la rama arterial que lo perfunde.^{9,10,122}

Llovet y col. y Lo y col. buscaron mediante estudios aleatorizados y controlados evidencia que apoya el uso de TACE en los pacientes con tumores no resecables, grandes o multinodulares confinados en el parénquima hepático pertenecientes al estadio intermedio de la clasificación de Barcelona. Demostraron una mejoría en la supervivencia global a dos años, en comparación con la TACE vs. manejo de soporte (63 vs. 27%, respectivamente).^{123,124}

Una revisión sistemática realizada por Lencioni y col. se enfoca en la eficacia y la seguridad del TACE, identificando una sobrevida global de 70.3, 40.4 y 32.4% a uno, tres y cinco años, respectivamente. De igual forma, se reporta una sobrevida global media de 19.4 meses.¹²⁵ Por lo tanto, esta terapia ha demostrado en distintos estudios aleatorizados una ventaja en comparación con el manejo de soporte para el hepatocarcinoma no apto para manejo quirúrgico.^{126,127}



Existen dos técnicas principales para realizar dicho procedimiento. La TACE convencional consiste inicialmente en la administración de agentes citotóxicos a través de una arteria hepática subsegmentaria. Dichos agentes pueden ser doxorubicina o cisplatino, los cuales se emulsifican en lipiodol, el cual confiere radioopacidad. Luego se continúa con la administración de esponjas de gelatina o polivinilo, que actúan como agentes embolizantes. De esta manera, el agente quimioterapéutico es administrado directamente al tumor y después la embolización bloquea su perfusión.^{125,128}

En lugar de utilizar los agentes citotóxicos de manera directa, la TACE puede emplear microesferas que permiten una liberación sostenida de agentes citotóxicos. Estas microesferas existen en distintos tamaños, pero las medidas más estudiadas y utilizadas van de 100 a 300 μm .¹²⁸

Inicialmente el objetivo de la TACE con microesferas era disminuir la toxicidad hepática y la toxicidad sistémica relacionada con los agentes citotóxicos. Existen múltiples estudios que muestran dicha ventaja; sin embargo, actualmente existen otros estudios que comparan la sobrevida global, la respuesta tumoral, el tiempo de progresión, los efectos adversos y la seguridad que no han logrado demostrar la superioridad de un método sobre el otro.^{129,130}

Recientemente se desarrolló en Japón una nueva técnica de TACE que utiliza un catéter con balón para realizar la oclusión posterior a la aplicación del agente quimioterapéutico (B-TACE). Sin embargo, no existen estudios controlados y aleatorizados en los que se compare este método con la TACE convencional, por lo que aún no es un estándar de tratamiento.¹³¹

Como se comentó, la TACE es el estándar en el manejo de los pacientes con un estadio B de la clasificación BCLC. Se debe aclarar que es un manejo paliativo, no curativo. Su uso común es en los pacientes con CHC irreseccable, función hepática preservada, ECOG 0, unifocal mayor de 3 cm o multifocal, sin invasión vascular, sin afectación ganglionar y sin metástasis extrahepática. Las contraindicaciones generales son cirrosis, trombosis de la vena porta, tumores bilobares grandes, tasa de filtración glomerular menor de 30 mL/min y diseminación extrahepática.^{10,132}

En la práctica rutinaria el uso de TACE se ha extendido en cuanto a los grupos en los que se puede usar, y hoy en día no se limita a los pacientes con un estadio intermedio de la clasificación BCLC. Recientemente las guías europeas han buscado darle flexibilidad al manejo por estadificación de Barcelona como forma de adaptación a las necesidades en el panorama clínico actual. Esta flexibilidad se ha basado en la aplicación de dos elementos: la migración del tratamiento por estadio y la alternativa del tratamiento por estadio. En el caso de la migración de tratamiento permite seleccionar un tratamiento usualmente asociado a un estadio más avanzado en ciertos perfiles específicos de pacientes con un estadio más temprano. Cuando se habla de alternativa de tratamiento por estadio se propone dar un manejo combinando de dos o más opciones terapéuticas en cada estadio de Barcelona.^{120,133,134} Existe un tercer concepto para tomar en cuenta: la progresión no tratable, que representa falla al manejo por etapa inicial mientras continúa manteniendo su etapificación inicial, por lo que se puede considerar brindar una terapia que usualmente corresponde a un estadio más avanzado.¹²⁰

La estrategia de la migración de tratamiento ha permitido que se utilice TACE en los pacientes con CHC en estadios tempranos en quienes el tratamiento inicial no es posible por distintos factores.^{126,135} Igualmente se ha propuesto en este estadio como un posible manejo neoadyuvante para el trasplante de hígado, ya que se ha visto que mejora el tiempo expectante para recibir un trasplante hepático.^{127,136}

El manejo en estadios avanzados tiene su base en un tratamiento sistémico como primera línea. Se usan inhibidores de la cinasa, como sorafenib y lenvatinib. Llevando a cabo el concepto de alternativa de tratamiento, el TACE se puede adicionar en los pacientes con estadios avanzados seleccionados en los que exista una trombosis de la vena porta segmentaria o subsegmentaria, debido a que se ha visto que se forman vasos colaterales alrededor de la vena porta que permiten la preservación

del funcionamiento hepático.¹³⁷ Recientemente se publicó en China el estudio LAUNCH, en el que se observó una mejoría en la sobrevida global (17.8 vs. 11.5 meses) al comparar TACE más lenvatinib vs. lenvatinib solo. La racionalización tras este estudio es que la carga tumoral reduce la eficacia del lenvatinib, y al usar TACE se logra una disminución significativa de dicha carga.¹³⁸

Hay contraindicaciones absolutas ya establecidas para el TACE que están relacionadas con la función hepática (cirrosis descompensada), las características del tumor (involucro de ambos lóbulos hepáticos, trombosis portal), las fallas técnicas (fistula arteriovenosa no manejable) y la falla renal (creatinina > 2). Igualmente, existen contraindicaciones relativas, como las varices esofágicas no tratadas, los tumores mayores de 10 cm, las comorbilidades y la dilatación de la vía biliar.¹³⁶

Existen diversas complicaciones posibles con el TACE que incluyen falla hepática aguda (7.5%), falla renal aguda (1.8%), encefalopatía (1.8%), ascitis (8.3%), sangrado del tracto gastrointestinal (3%) y absceso hepático/esplénico (1.3%).¹³⁹ Otra posible complicación es la reactivación de la infección por el virus de la hepatitis B. Se ha visto que el manejo con TACE se considera un factor de riesgo para esta reactivación, por lo que se recomienda la profilaxis antiviral en los pacientes con antígeno de superficie para hepatitis B positivo.¹⁴⁰ La mortalidad asociada directamente al tratamiento se ha observado hasta en 3.2% de los pacientes. Se relaciona usualmente con un síndrome de lisis tumoral.¹⁴¹

La complicación más común es el síndrome posembolización. Éste indicaba una embolización adecuada, ya que se creía que era secundario a la necrosis del tumor. El síndrome se presenta con dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen acompañado de fiebre, fatiga, y elevación transitoria de la aspartato aminotransferasa, la alanina aminotransferasa y los niveles de bilirrubina. Usualmente los síntomas se autolimitan y duran de tres a cuatro días. Las nuevas teorías muestran que, más que indicar necrosis del tumor, este síndrome puede ser debido a daño isquémico al parénquima hepático.¹⁴² Se ha observado que los pacientes que son afectados por estas complicaciones usualmente son lo que tienen una peor función hepática previa al manejo locorregional.¹⁴³

Respuesta de la quimioembolización transarterial

Los pacientes tratados con TACE deben ser valorados para determinar si efectivamente hubo una respuesta o no, y de acuerdo con esto tomar la decisión terapéutica a seguir. Muchas veces aun con una respuesta no adecuada a la primera sesión de TACE los pacientes pueden ser candidatos a una segunda sesión. La decisión de continuar o no con TACE es muchas veces subjetiva, y se recomienda que la decisión se tome tras una evaluación individualizada de cada paciente. Esta valoración debe incluir datos como la clasificación BCLC, los niveles de AFP y aspartato aminotransferasa, la respuesta radiológica y la funcionalidad hepática.

Se ha intentado implementar distintos sistemas de puntaje para homogeneizar la toma de esta decisión; sin embargo, ninguno ha sido validado. De acuerdo con la Sociedad Japonesa de Hepatología, la falla de respuesta al TACE ocurre cuando existe progresión intrahepática (lesión viable > 50% tras dos o más sesiones de TACE), elevación de los marcadores tumorales, invasión vascular o afectación extrahepática. Teniendo esto en cuenta, se ha determinado que la TACE se debe suspender en el paciente con datos de falla hepática, deterioro del ECOG, involucro masivo del hígado, invasión vascular y afectación extrahepática. La continuación de la TACE provocará un deterioro mayor de la función hepática, por lo que se le quita la oportunidad al paciente de recibir tratamiento con terapia sistémica y se afecta su sobrevida global.^{128,144,145}

Valoración imagenológica de la quimioembolización transarterial

La sobrevida global (SG) sigue siendo el objetivo final y la regla de oro para medir los resultados en oncología y en el tratamiento del hepatocarcinoma. Sin embargo, actualmente también se busca identificar otros puntos como objetivos que permiten reconocer la eficacia del tratamiento de manera temprana y evaluar el beneficio del manejo previo al adicional, ya que podría enmascarar



el beneficio actual del manejo inicial. Entre estos nuevos objetivos se encuentran la sobrevida libre de progresión, el tiempo de progresión y la tasa de respuesta objetiva (ORR).¹⁴⁶ Por lo tanto, se debe tener un método específico para poder realizar una medición objetiva que permita captar los beneficios reales del manejo administrado.

Al realizar la TACE existe un cambio morfológico y necrosis del tumor, que al estar embolizado y obstruido lentifica la resorción necrótica. Por dicho motivo, la eficacia del manejo focal no puede ser evaluada simplemente con la medida de dimensiones del tumor, sino que hay que evaluar los datos de necrosis intratumoral. En 2000 se tomaron en cuenta dichas consideraciones y se buscó tomar en consideración únicamente los cambios en la porción viable para valorar la eficacia de las terapias locales. La porción viable corresponde específicamente a la que muestra persistencia de la captación de contraste.^{147,148}

Se propusieron distintos métodos, entre ellos mRECIST, EASL y recientemente LI-RADS TRA. Sin embargo, actualmente el más usado es el mRECIST por su simplicidad y reproductibilidad.¹⁴⁹

En principio, el mRECIST se aplica para medir justo esta persistencia de captación de contraste. Mide un máximo de dos lesiones blanco por órgano y cinco lesiones blanco en total. Las lesiones blanco son representativas del órgano involucrado; deben medir más de 1 cm en su diámetro mayor y deben poder ser medidas de manera repetitiva. Igualmente, para ser considerada hepatocarcinoma con imagen “clásica” esta lesión debe mostrar realce con el medio de contraste de manera intratumoral durante la fase arterial.

En esta lesión, como se comentó, se debe medir únicamente el diámetro mayor de la porción viable, mas no del tumor.

El mRECIST ha introducido las siguientes definiciones de respuesta tumoral de lesiones intrahepáticas “clásicas”:

- **Respuesta completa:** ausencia de cualquier realce arterial intratumoral en todas las lesiones blanco.
- **Respuesta parcial:** al menos una disminución de 30% en la suma de tumor viable de mayor diámetro, tomando como base la suma de los diámetros de este mismo tumor antes del tratamiento.
- **Enfermedad progresiva:** al menos un incremento de 20% de la suma del tumor viable de mayor diámetro, tomando como base la suma de los diámetros de este mismo tumor antes del tratamiento.
- **Enfermedad estable:** cuando no se cumple con la suficiente disminución (30%) o aumento (20%) para ser categorizado como respuesta parcial o enfermedad progresiva.

En el CHC se ha observado que el ORR puede ir de 40 a 80% dependiendo del estadio del paciente al ser sometido a TACE. En el estadio intermedio el ORR por medio de mRECIST se correlaciona con la sobrevida global. Esto los demostraron Vincenzi y col. con resultado del cociente de riesgos para la sobrevida global (pacientes que presentaron respuesta vs. pacientes sin respuesta a TACE) de 0.39 (intervalo de confianza 95% de 0.26 a 0.61, $p < 0.0001$). Por lo tanto, las guías clínicas recomiendan el ORR como un objetivo final en cualquier estudio que investigue la TACE.^{146,149,150}

Comité de Tumores Hepáticos

En el Hospital de Oncología se creó desde 2018 el Comité de Hígado con participación de los servicios necesarios para la evaluación integral (figura IV-1).

Estas sesiones inicialmente se realizaban los primeros días de cada mes con un promedio de 15 a 20 pacientes y se discutían los casos de manera individualizada para obtener la mejor perspectiva del tratamiento. Para tal evaluación se debe contar con el protocolo completo. Sin embargo, se observó que, aunque vienen de hospitales de segundo nivel no acudían referidos con el protocolo mínimo necesario para su evaluación.

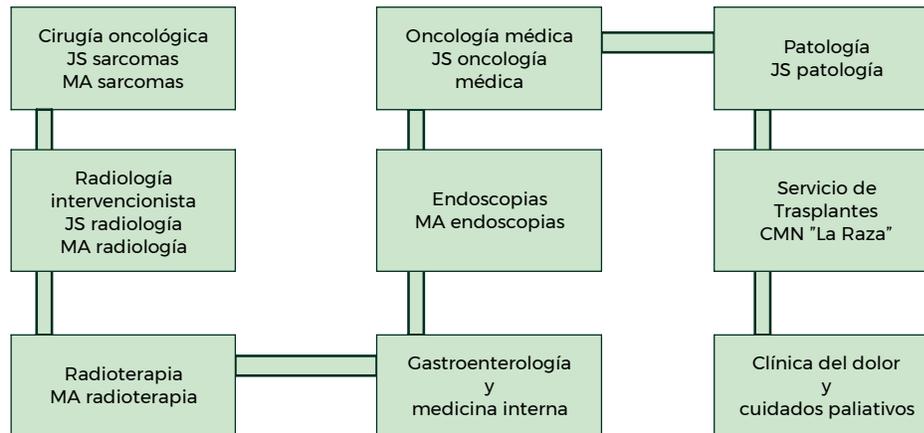


Figura IV-1. Integrantes del Comité de Hígado en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional "Siglo XXI".

El protocolo para la evaluación en el comité debe incluir un estudio trifásico (fase arterial, portal y venosa); AFP, pruebas de función hepática que permitan evaluar la clase Child-Pugh y evaluación del estado funcional.

Dado el gran volumen de pacientes que requieren una evaluación en tiempo breve, se decidió realizar este comité cada seis pacientes para agilizar la atención y poder realizar los tratamientos en tiempo y forma.

Del corte de pacientes desde la insaturación del comité hasta 2020 se obtuvieron los siguientes datos. Se evaluaron 360 pacientes, con un promedio de 15 a 18 pacientes al mes, con un predominio del sexo masculino a razón de 1.5:1 respecto al sexo femenino (figura IV-2).

Como se sabe, el factor de riesgo con más peso para el desarrollo de hepatocarcinoma es la cirrosis hepática; en la población de estudio la causa de cirrosis fue el alcoholismo (39.8), seguido de infección por el virus de la hepatitis C (30.4%) (cuadro IV-1).

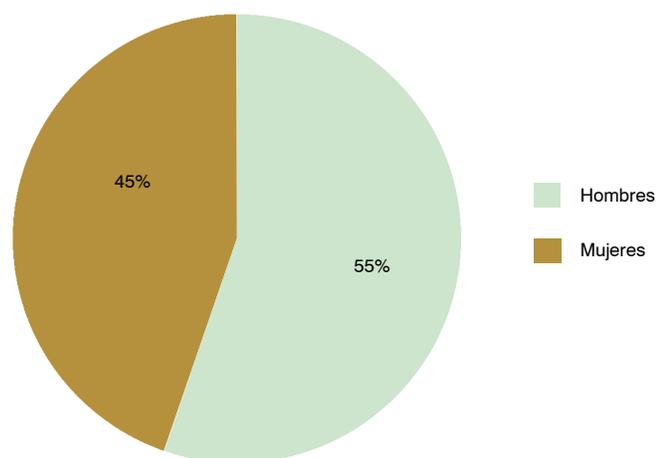


Figura IV-2. Relación por sexo.



Cuadro IV-1. Frecuencia de las causas de cirrosis en los pacientes con hepatocarcinoma

Variable	Frecuencia	Porcentaje
Alcoholismo	72	39.8
Hepatitis B	3	71.7
Hepatitis C	55	30.4
Enfermedad autoinmunitaria	7	73.9
Enfermedad por hígado graso no alcohólico	35	19.3
Metabólicas	9	5.0

El síntoma principal reportado fue dolor (64.5), seguido de debilidad y fatiga (38.2%) (cuadro IV-2).

Los pacientes se clasificaron de acuerdo con la *Barcelona Clínic*:

- Barcelona 0: 14 pacientes.
- Barcelona A: 40 pacientes.
- Barcelona B: 120 pacientes.
- Barcelona C: 112 pacientes.
- Barcelona D: 74 pacientes.

Con base en la clasificación de Child-Pugh, 230 pacientes fueron clase A, 90 pacientes clase B y 40 pacientes clase C.

En cuanto el tratamiento recibido de acuerdo con los lineamientos del hospital, el mayor porcentaje fue para el sorafenib (25.8%), seguido de la TACE (27.5%) (cuadro IV-3 y figura IV-3), debido a que al inicio del programa no se contaba con los insumos necesarios para realizar la TACE, y los pacientes candidatos recibían sorafenib; a partir de 2021 se cuenta con TACE, lo cual ha proporcionado el mejor tratamiento para los pacientes.

Debido a que la mayoría de los pacientes eran referidos en etapas muy avanzadas en las cuales los pacientes ya no eran candidatos a resección quirúrgica, eran pocas la cirugías que se realizaban; en la pandemia por COVID-19 disminuyó el número de pacientes tratados, así como el de pacientes a los que se les realiza cirugía; en 2022 se logró la realización exitosa de 10 cirugías, gracias a la mejor selección de pacientes y a la preparación del equipo quirúrgico (figura IV-4).

Las cirugías fueron desde cirugías resectivas segmentarias hasta cirugía mayor y hepatectomías.

En 2021 se realizó una alianza con el Servicio de Trasplante del Centro Médico Nacional “La Raza”, por lo que el programa incluye la modalidad del tratamiento imprescindible para dar la mejor atención al manejo del hepatocarcinoma; aunque se sabe que la existencia del órgano para trasplante es el reto por su poca disponibilidad, se ha logrado el éxito en los dos trasplantes por hepatocarcinoma.

Cuadro IV-2. Relación con los síntomas de los pacientes con hepatocarcinoma

Variable	Frecuencia	Porcentaje
Dolor	142	64.5
Saciedad temprana	73	33.2
Sangrado del tubo digestivo alto	42	19.1
Debilidad/fatiga	84	38.2
Ictericia	38	17.3
Pérdida > 10 kg	71	32.3

Cuadro IV-3. Frecuencia en cuanto a los tratamientos recibidos en pacientes con hepatocarcinoma

Tratamiento	Frecuencia	Porcentaje
ARF	31	8.6
Cirugías	47	13.05
CyberKnife	3	0.83
Radioterapia estereotáctica corporal o radioterapia de haz externo	4	1.1
Quimioembolización transarterial	93	25.8
Sorafenib	99	27.5
Cuidados paliativos	81	22.5
Trasplante	2	0.55

Los avances que se han obtenido han sido importantes, gracias a la incorporación de la TACE como parte del tratamiento adecuado en pacientes seleccionados con BCLC clase B, así como a la introducción del programa de trasplantes, abriendo la posibilidad de poder otorgar un manejo en los pacientes seleccionados.

El tiempo de valoración se ha acortado tanto para la valoración como para la resolución de los casos, y no es mayor de cuatro semanas.

Conclusiones

El hepatocarcinoma es la sexta causa de cáncer y la tercera causa de muerte por cáncer; su presentación es mayor en los hombres en la sexta década de la vida. El factor de riesgo más importante es la cirrosis, causada en el país por alcoholismo y virus de la hepatitis B y la hepatitis C, seguido por los demás factores.

La clínica conjunta de manera multidisciplinaria da mejores resultados en cuanto a la selección de pacientes para brindar un manejo de acuerdo a sus características clínicas, radiológicas y por etapa de manera individualizada.

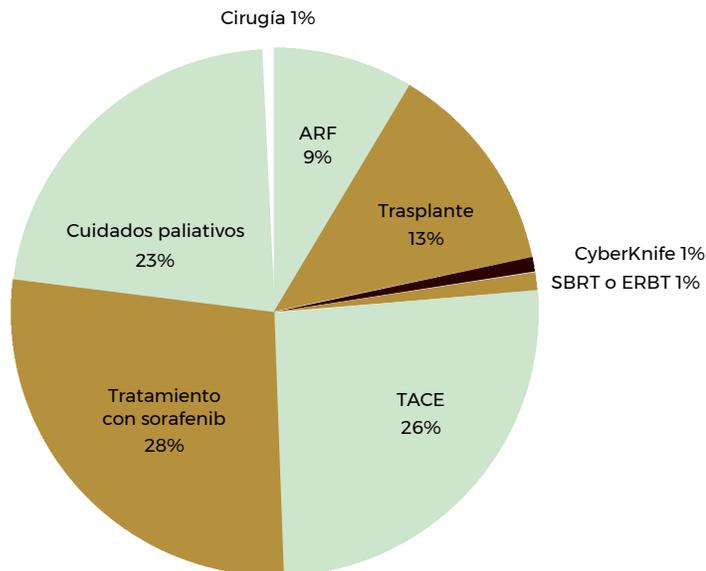


Figura IV-3. Distribución del tratamiento recibido en pacientes con hepatocarcinoma.



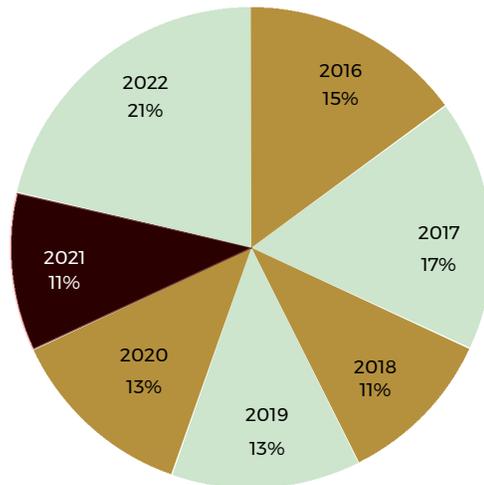


Figura IV-4. Distribución de casos por año sometidos a cirugía resectiva.

SARCOMAS DE TEJIDOS BLANDOS, DE LO RADICAL A LO CONSERVADOR DESDE UNA PERSPECTIVA ONCOLÓGICA

Los sarcomas de tejidos blandos son tumores malignos del tejido conectivo u otros tejidos no epiteliales. Son entidades patológicas raras, con una incidencia de aproximadamente 5/1,000 casos,¹⁵³ que cuentan con 1% de todos los diagnósticos de cáncer en el adulto, con una sobrevida global a cinco años de aproximadamente 65%.¹⁵⁴ Sin embargo, la patología de estos tumores es muy vasta; de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud de 2020, existen alrededor de 80 subtipos de sarcomas; dicha clasificación utiliza una combinación de características morfológicas, por inmunohistoquímica y más recientemente moleculares. Aun una diferencia morfológica puede representar en algunos casos un comportamiento clínico específico y un diferente abordaje terapéutico.¹⁵⁵ Por lo anterior, los tumores mesenquimales representan uno de los campos de mayor reto para la patología diagnóstica y para la oncología en sí.¹⁵⁶

Los subtipos más frecuentes son los liposarcomas y los leiomiomas, con una incidencia menor de 1/100,000/año.¹⁵⁷

Es importante recalcar que los sarcomas requieren en lo posible ser manejados en centros de referencia que traten un número alto de pacientes anualmente y cuenten con grupos multidisciplinarios, los cuales deben incluir cirujano oncólogo, patólogo, radiólogo, oncólogo médico, radiooncólogo, ortopedistas oncólogos y cirujanos plásticos, con el fin de tomar decisiones diagnósticas y terapéuticas de forma individualizada para cada caso. En la actualidad existe una barrera para el manejo multidisciplinario de los sarcomas, debido a la rareza de la entidad y el número limitado de centros especializados en sarcomas que a menudo ocasiona que los pacientes se trasladen distancias considerables para recibir un tratamiento óptimo.¹⁵⁸

Los sarcomas tienden a presentarse como lesiones grandes en promedio de 10 cm, no dolorosas, en cualquier parte del cuerpo que ha estado incrementando su tamaño. Es importante brindar información a los médicos de primer nivel para mejorar la detección oportuna de estos tumores¹⁵⁹ (cuadro IV-4). La mayoría de los sarcomas de tejidos blandos se localizan en las extremidades, con más frecuencia en el muslo. Alrededor de 10%¹⁵⁷ presentarán enfermedad metastásica, principalmente al pulmón, en el momento del diagnóstico.¹⁶⁰

Cuadro IV-4. Características clínicas de los tumores de tejidos blandos que requieren referencia a un centro de tercer nivel especializado en sarcomas

Incremento del tamaño
Tamaño mayor de 5 cm
Tumor profundo (profundo a la fascia)
Más firmeza que los tejidos que lo rodean
Factores de riesgo (radioterapia previa, linfedema crónico, síndromes de predisposición genética, como síndromes de Gardner, de von Recklinghausen y de Li-Fraumeni)
Síntomas y signos locales de infiltración
Dolorosos o no dolorosos

Un mayor número de estos aspectos clínicos confiere un mayor riesgo de malignidad. Tomado de Ardakani A, Ware A, Woolard A: Soft tissue sarcoma: recognizing a rare disease. *Cleveland Clin J Med* 2022;89(2).

En la minoría de los casos existen algunos factores de riesgo directamente relacionados con el desarrollo de sarcomas, como carcinógenos químicos (clorofenoles, dioxina, herbicidas fenoxiacéticos), radiación, infecciones virales e inmunodeficiencia (virus del herpes tipo 8 relacionado con sarcoma de Kaposi y virus de Epstein-Barr asociado a tumores de músculo liso en los pacientes inmunodeprimidos), síndromes de susceptibilidad genética (neurofibromatosis y tumor maligno de la vaina del nervio periférico) y síndromes de predisposición genética (síndrome de Li-Fraumeni).

Es necesaria una biopsia para realizar un diagnóstico certero de sarcoma. La meta de la biopsia es obtener tejido diagnóstico suficiente con la menor morbilidad, limitar la potencial diseminación e interferir con el tratamiento futuro, como son las incisiones inapropiadas. Dichas biopsias pueden ser obtenidas mediante aguja fina (BAAF), aguja de corte o a través de biopsia quirúrgica abierta (incisional). La biopsia quirúrgica abierta fue durante muchos años la regla de oro, que otorgaba una certeza diagnóstica en 94 a 99% de los casos; sin embargo, su mayor costo y su tasa de complicaciones de hasta 16% han permitido que emerjan métodos menos invasivos.¹⁶¹⁻¹⁶³

Debido a la cantidad limitada de tejido que se obtiene en una BAAF, la biopsia con aguja de corte surgió como una alternativa adecuada en la mayoría de los casos. Esta aguja le permite al patólogo examinar la arquitectura del tumor y su interrelación celular, mejorando el diagnóstico del subtipo histológico y el grado, en comparación con la BAAF, con una tasa de complicaciones de 0.1 a 1.1%; las desventajas son similares a las de la BAAF, incluyendo muestras limitadas e inaccesibilidad para algunos tumores (tamaño, profundidad, densidad o localización); la sensibilidad de la biopsia con aguja de corte va de 81.1 a 100%, la especificidad de 91 a 100% y la precisión diagnóstica de 72.2 a 100%.¹⁶⁴⁻¹⁶⁷ Se recomienda obtener múltiples cilindros para hacer un muestro adecuado en los tumores heterogéneos, mediante guía por imagen para evitar las áreas de necrosis. Algunos cilindros deberán fijarse en formol; el tejido adicional puede ser almacenado para estudio citogenético y análisis molecular en congelamiento a -70 °C.

El grado histopatológico de un sarcoma es un factor sumamente importante, como fue descrito en los estudios de Peter Pisters. El sistema más utilizado en el mundo para conocer el grado de los sarcomas es el desarrollado por la *Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer* (FNCLCC).

En las biopsias con aguja de corte se deberá reportar el grado cuando sea posible, pero esto puede estar limitado por la cantidad de tejido, sugiriéndose al menos la separación entre el bajo grado (grado 1 de la FNCLCC) y el alto grado (grados 2 y 3 de la FNCLCC) (cuadro IV-5 y figura IV-5).

El grado histológico ha demostrado ser el factor pronóstico más importante en los sarcomas de tejidos blandos en relación con el desarrollo de enfermedad metastásica y la mortalidad relacionada con el tumor, aunque el tamaño del tumor > 10 cm y la localización superficial vs. profunda también son factores importantes a considerar para la enfermedad a distancia¹⁶⁸ (figura IV-6).



Cuadro IV-5. Diferenciación tumoral

Grado 1	Sarcoma asemeja cercanamente al tejido mesenquimal normal del adulto
Grado 2	Sarcomas cuya tipificación histológica es cierta
Grado 3	Sarcomas embrionarios o indiferenciados
Cuenta mitótica	
Grado 1	De 0 a 9 mitosis por 10 campos de alto poder
Grado 2	De 10 a 19 mitosis por 10 campos de alto poder
Grado 3	≥ 20 mitosis por 10 campos de alto poder
Necrosis tumoral	
Grado 0	No hay necrosis
Grado 1	< 50% necrosis tumoral
Grado 2	≥ 50% necrosis tumoral

Grado 1: 2-3 puntos; grado 2: 4-5 puntos; grado 3: 6-8 puntos.

Sarcomas que no se gradifican según la FNCLCC: rhabdomioma alveolar y embrionario, angiosarcoma, condrosarcoma mixoide extraesquelético, sarcoma alveolar de partes blandas, sarcoma de células claras y sarcoma epitelioides; la gradificación de mixofibrosarcoma es controversial. Obtenido de *Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer*.

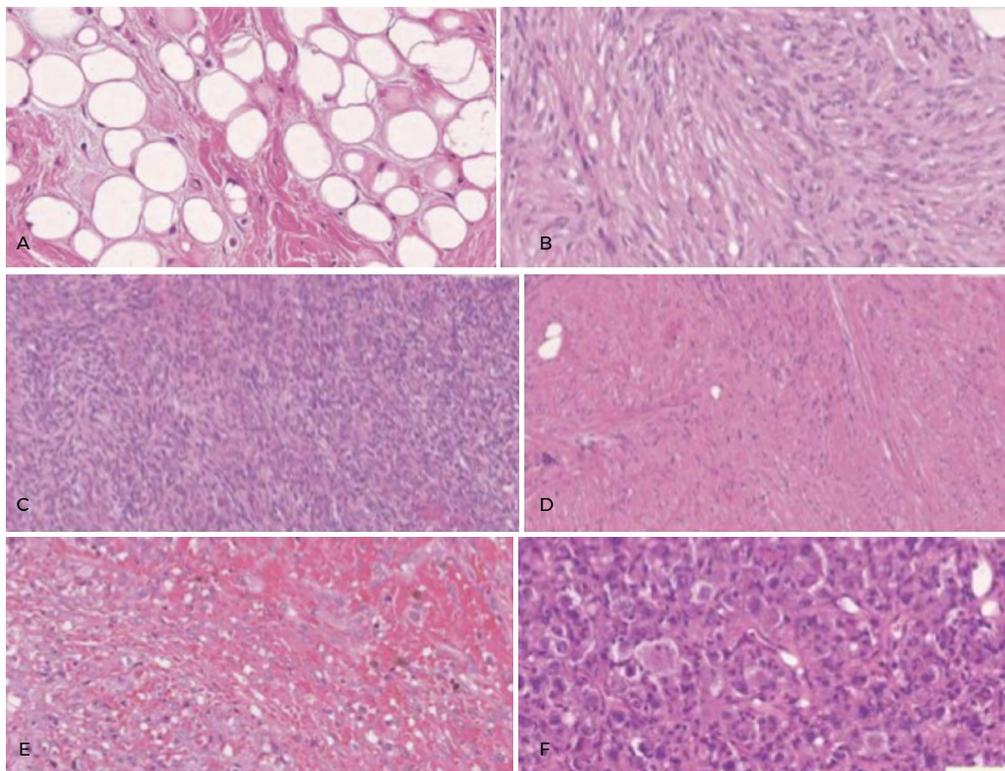


Figura IV-5. Ejemplos de subtipos histológicos. **A.** *Spindle cell lipoma* (tumores adipocíticos). **B.** *Dermatofibrosarcoma protuberans* (tumores fibroblásticos/miofibroblásticos). **C.** *Sarcoma sinovial* (tumores de diferenciación incierta). **D.** *Leiomyosarcoma*. **E.** *Angiosarcoma*. **F.** *Sarcoma pleomórfico indiferenciado*. * ESMO: *soft tissue and visceral sarcomas*; ESMO-European-genturis: *clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*.

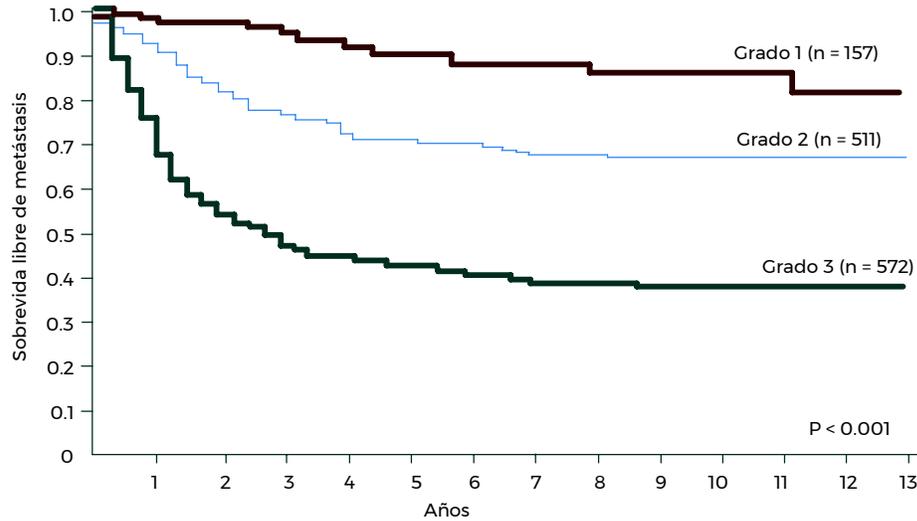


Figura IV-6. Tomado de la base de datos de *French Sarcoma Group*.

En cuanto a la evaluación radiológica de los tumores de tejidos blandos, la RM deberá ser la modalidad de elección para la estadificación local, así como para establecer la relación con las estructuras neurovasculares relevantes en los sarcomas de tejidos blandos. No existe ninguna otra modalidad de imagen que se acerque a la sensibilidad y la especificidad de la RM para evaluar la invasión local a los nervios, las arterias, las venas, la corteza ósea y las estructuras adyacentes. Sin embargo, en la RM pueden pasar inadvertidas las calcificaciones internas y la osificación en un tumor de tejidos blandos, lo cual puede ser de ayuda diagnóstica en el sarcoma sinovial, que suele presentar a menudo calcificaciones en forma de arena.¹⁶⁹ Por otra parte, cuando no es posible contar con RM la tomografía computarizada es de gran valor para la estadificación local, la evaluación de la presencia de matriz y su tipo, y la valoración de enfermedad metastásica. La mayoría de los sarcomas suelen presentar metástasis pulmonares, lo cual deberá ser evaluado mediante TC; es importante recalcar que, aunque la mayoría de los nódulos pueden ser evaluados en un estudio simple, la adición de medio de contraste permite valorar la relación de los nódulos con las estructuras vasculares y la evaluación de los ganglios mediastinales. Los leiomiomas y los liposarcomas mixoides pueden hacer metástasis a los ganglios pélvicos y abdominales, los huesos, el hígado y el peritoneo.¹⁷⁰

Manejo de la enfermedad local/locorregional

Históricamente los sarcomas requieren la amputación de la extremidad afectada un nivel arriba del área afectada. Enneking introdujo el concepto de margen quirúrgico, basado en la definición de un compartimento quirúrgico y la relación del plano de resección quirúrgica con respecto a la pseudo-cápsula y la zona reactiva del tumor.¹⁷¹ También introdujo algunos otros conceptos importantes, como el concepto de compartimento quirúrgico, que va desde un solo hueso o músculo completo hasta grupos musculares completos confinado por un límite fascial.

En 1982 Rosenberg evaluó de forma prospectiva 43 pacientes con sarcomas de alto grado, los cuales fueron aleatorizados a ser tratados con amputación vs. resección preservadora de la extremidad más radioterapia adyuvante; ambos grupos recibieron quimioterapia adyuvante con doxorubicina, ciclofosfamida y dosis altas de metotrexato. Se presentaron cuatro recurrencias locales en el grupo de preservación de la extremidad, sin ninguna recurrencia en el grupo de amputación; sin embargo,



no hubo diferencias en la sobrevida libre de enfermedad (71 vs. 78% a cinco años; $p = 0.75$) ni en la sobrevida global (83 vs. 88% a cinco años; $p = 0.99$) entre el grupo de preservación de la extremidad y el grupo de amputación.¹⁷²

La resección quirúrgica es el estándar de tratamiento para todos los pacientes con sarcomas de tipo adulto localizados; el procedimiento quirúrgico estándar es la resección en bloque con márgenes Ro, lo cual implica la resección del tumor en un solo espécimen con un margen apropiado de tejido normal en todos sus márgenes.¹⁷²

El margen mínimo en el tejido fijado que se considera adecuado dependerá de varios factores, entre ellos los de subtipo histológico, las terapias preoperatorias y la presencia de barreras anatómicas, como la fascia muscular, la adventicia vascular, el periostio y el epineuro.¹⁷³

La radioterapia se administra de forma adyuvante como parte del tratamiento de los sarcomas de alto grado. Aunque históricamente se ha optado por administrar radioterapia posoperatoria, actualmente a menudo y en casos seleccionados puede ser administrada de forma preoperatoria. El control local y la sobrevida global no están influidos por el momento en el cual se administra la radioterapia. La radioterapia preoperatoria es capaz de compensar los efectos negativos de un margen R1 mucho más que la radioterapia posoperatoria, por lo que se deberá considerar cuando el objetivo es la preservación de una estructura crítica.¹⁷⁴ Algunos subtipos histológicos, como liposarcoma mixoide, tumor fibroso solitario, mixofibrosarcoma y condrosarcoma mixoide extraesquelético, obtienen el mayor beneficio de la radioterapia.¹⁷⁵

TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROENTEROPANCREÁTICOS

Introducción

Los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNE-GEP) representan actualmente un reto clínico. La incidencia mundial estimada va de dos a tres casos por cada 100,000 habitantes/año. Sin embargo, la estimación de casos realmente se desconoce en muchos países. De acuerdo con dos estudios multicéntricos recientes, en México se calcula una incidencia de uno a tres casos/100,000/año.¹⁷⁶

El estudio de los TNE-GEP realmente es muy reciente. En 2004 se realizó por primera vez, en Hungría, un consenso de nivel mundial de este tipo de neoplasias. De este consenso nació la *European Neuroendocrine Tumor Society*.¹⁷⁷ Después de este evento surgieron sociedades afines en Reino Unido y EUA, y en 2005 nació la Sociedad Latinoamericana para el Estudio de los Tumores Neuroendocrinos (LANET). En México el primer grupo de estudio de los TNE-GEP se formó en 2008, y recibió el nombre de Grupo de Estudio de los Tumores Neuroendocrinos de México (GENET-MEX). A partir de esta fecha se han realizado múltiples entrenamientos y difusión sobre este tipo de neoplasias. A la fecha existen tres guías nacionales, cuya última actualización se realizó en 2014.¹⁷⁶

Desafortunadamente, en México persiste la falta de atención oportuna de este tipo de pacientes. En muchos casos existe retraso en el diagnóstico, referencia inadecuada, falta de infraestructura para marcadores o estudios de imagen y, lo más relevante, diagnósticos incorrectos.

Uno de los retos más importantes en este tipo de neoplasias es el tumor primario no conocido, el cual suele ser confundido con otras patologías, lo que se deriva en un mal pronóstico y demerita la calidad de vida de estos pacientes, cuando debería considerarse como una enfermedad indolente y con una mejor expectativa de vida respecto a otras neoplasias.

Entre estos pacientes destaca el grupo con tumores funcionantes, los cuales se presentan en 20% de las localizaciones primarias y hasta en 50% de los pacientes que desarrollaron metástasis (que en 90% son hepáticas).¹⁷⁸ El retraso en la identificación del síndrome carcinoide, además de menguar la calidad de vida de los pacientes, suele adelantar su muerte por complicaciones y no por la propia progresión tumoral. Por todo lo anterior, es importante el estudio protocolizado de estos pacientes, en los que, si bien el tratamiento quirúrgico es fundamental, las nuevas técnicas de eva-

luación diagnóstica y los tratamientos sistémicos abren una gran puerta para una mejor atención y calidad de vida de los pacientes con TNE-GEP.

En esta obra se compilan las estrategias de manejo quirúrgico de los grupos de tumores neuroendocrinos del tubo digestivo, haciendo énfasis en el diagnóstico oportuno y la evaluación quirúrgica preoperatoria, transoperatoria y posoperatoria, enfatizando los cuidados especiales en cada una de las localizaciones.

Esta obra ha sido concebida para brindar un documento ágil y útil para todos los médicos, independientemente de su disciplina quirúrgica, considerando que todos ellos tendrán contacto con algún tipo de tumor neuroendocrino en algún momento de su trayectoria profesional.

Tumores neuroendocrinos funcionantes del páncreas

Las neoplasias neuroendocrinas del páncreas incluyen las no funcionantes y las asociadas a un síndrome funcional dependiente de las aminas y los péptidos vasoactivos secretados. Los tumores no funcionantes con frecuencia secretan polipéptido pancreático, cromogranina A, enolasa neuronal-específica, subunidades de gonadotropina coriónica humana, calcitonina, neurotensina y otros péptidos. Sin embargo, estos tumores no producen síndromes específicos derivados de las hormonas que secretan. Los dos tumores funcionantes más frecuentes son los gastrinomas y los insulino-mas.¹⁷⁸⁻¹⁸²

Gastrinoma

La incidencia de los gastrinomas es de 0.5 a 2/1'000,000/año. El gastrinoma es el tumor maligno funcionante más frecuente del páncreas, y representa 30% de este tipo de neoplasias.^{179,180,183,184} Su localización más común es el duodeno y el páncreas. En el duodeno se localizan en 50 a 88% de los pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) y en 70% de los pacientes con neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (NEM1).^{188,189} En raras ocasiones se presentan en otras localizaciones, como el estómago, el hígado, la vía biliar extrahepática, los ovarios y el corazón, y asociados a cáncer de pulmón de células pequeñas.¹⁹⁰

El origen de los gastrinomas esporádicos es desconocido; sin embargo, en los pacientes con gastrinomas duodenales y SZE y NEM1 entre 70 y 100% de los casos se originan de una proliferación de células difusas productoras de gastrina.¹⁹¹

Los gastrinomas se clasifican y gradan de acuerdo con los parámetros histológicos de la Organización Mundial de la Salud, el sistema TNM (tumor, nódulo, metástasis) y la *European Neuroendocrine Tumor Society*.¹⁹¹ Los gastrinomas se reportan como grados 1 a 2 (G1, G2) de acuerdo con el Consenso de la OMS de 2010. Su tamaño regularmente es > 1 cm. Con frecuencia tienen infiltración local y a los ganglios linfáticos.¹⁹² Las metástasis hepáticas se presentan en 22 a 35% de los gastrinomas pancreáticos y en 0 a 10% de los duodenales.¹⁹³ Los gastrinomas pancreáticos son de mayor tamaño, en promedio de 3.8 cm, y sólo en 6% son < 1 cm. Por otro lado, los tumores duodenales tienen un tamaño promedio de 0.93 cm y 77% < 1 cm.¹⁹⁵ Los gastrinomas del páncreas pueden estar localizados en cualquier porción del mismo, y los del duodeno básicamente en el bulbo y la segunda porción. En 70 a 80% de los casos se localizan en el llamado triángulo del gastrinoma (duodeno y cabeza del páncreas).¹⁹⁶

La NEM1 es un síndrome autosómico dominante que está presente en 20 a 30% de los pacientes con SZE. La localización duodenal de esta clase de tumor es responsable de 70 a 100% del SZE, y con frecuencia su localización es múltiple.¹⁸⁹ Entre 30 y 40% se asocian a metástasis hepáticas, las cuales constituyen el factor pronóstico más importante; la supervivencia a cinco años es de 90 a 100% sin metástasis y de 10 a 20% con metástasis hepáticas. Otros factores de mal pronóstico incluyen la hipersecreción de ácido gástrico, la metástasis a los ganglios linfáticos ($p = 0.03$), el sexo femenino (< 0.001), la ausencia de NEM1 ($p < 0.001$), el diagnóstico temprano (< 0.001), el tamaño mayor de 1 a 3 cm ($p < 0.001$), el tumor primario de páncreas ($p < 0.001$), el aumento rápido de los



niveles de gastrina ($p < 0.001$), el desarrollo de síndrome de Cushing ectópico o metástasis óseas ($p < 0.001$), y la elevada expresión de HER2/neu ($p = 0.03$), así como la invasión perineural o angiovascular, Ki-67 > 2 y la pobre diferenciación.^{197,199,202}

Cuadro clínico

La edad promedio de los pacientes con gastrinomas esporádicos va de 48 a 55 años; de 54 a 56% son del sexo masculino y el retraso en el diagnóstico es en promedio de 5.2 años. Los síntomas principales son derivados de la hipersecreción de ácido gástrico. La mayor parte de los pacientes con SZE presentan úlcera duodenal, enfermedad por reflujo y diarrea. Las úlceras son múltiples o de localizaciones poco frecuentes.²⁰³⁻²⁰⁶ Con la inclusión de los fármacos inhibidores de la bomba de protones (IBP), el retraso en el diagnóstico es frecuente y sólo es posible cuando los síntomas ya son refractarios al uso de los mismos. Se presentan dolor abdominal en 75 a 98% de los pacientes, diarrea en 30 a 73%, hemorragia en 44 a 75%, náusea y vómito en 12 a 30%, pérdida de peso en 7 a 53% y sensación de acidez gástrica en 44 a 56%.^{188,202} En el momento del diagnóstico más de 97% de los pacientes tienen niveles de gastrina elevados y 100% tienen un pH ácido < 2 .²⁰² En 45% de los casos con SZE y MEN1 precede un cuadro de hiperparatiroidismo.^{186,187}

Diagnóstico

El diagnóstico de gastrinoma que está asociado generalmente con el SZE requiere demostrar mediciones elevadas de gastrina en presencia de hiperclorhidria o un pH ≤ 2 . Sin embargo, sigue siendo frecuente la determinación de gastrina como examen exclusivo. Como se mencionó, la automedicación de IBP puede retrasar el diagnóstico. Por otro lado, la gastritis fúngica atrófica crónica, la obstrucción gástrica, la infección por *Helicobacter pylori*, la insuficiencia renal, el síndrome de células G del antro y el síndrome de intestino corto son diagnósticos diferenciales con el SZE. Un punto importante es la relación de *Helicobacter pylori*, SZE y úlcera péptica, que es en promedio de 24 a 48%, en contraste con los pacientes con enfermedad péptica idiopática, que tienen infección por *Helicobacter pylori* $> 90\%$.^{194,204}

Si bien la relación entre SZE y los niveles elevados de gastrina es fuerte en 98% de los casos, por sí sola puede ser insuficiente debido a otras causas de hipergastrinemia.

Para establecer el diagnóstico bioquímico de SZE es necesario determinar los niveles de gastrina previa supresión de la ingesta de IBP durante al menos una semana y, si la sintomatología es fuerte, puede ser tratada con bloqueadores de histamina de tipo 2 (H_2) durante ese periodo. Si los niveles de gastrina están elevados más de 10 veces del valor normal y existe un pH < 2 , el diagnóstico de SZE se confirma. Si los niveles de gastrina son menores de 10 veces el valor normal, se debe realizar un estudio de estimulación con secretina y medición basal de ácido. Otra alternativa es la medición de gastrina en diferentes días; $< 0.5\%$ de los pacientes con SZE tienen un valor normal.^{208,209}

Estudios de imagen

La localización es fundamental en todos los TNE funcionantes del páncreas. Determinar el sitio exacto del tumor puede derivar en una resección completa del tumor primario e incluso de la enfermedad metastásica, principalmente hepática. En los insulinomas puede tener curación en 90% de los casos y en los gastrinomas y otros tumores funcionantes del páncreas puede ir de 10 a 40%.²¹¹⁻²¹³ Cuando la resección quirúrgica de los gastrinomas fue posible se demostró una disminución de la enfermedad metastásica y un aumento de la supervivencia (figura IV-7).²¹¹⁻²¹³

Específicamente en los gastrinomas se recomienda un estudio inicial de endoscopia alta con inspección cuidadosa del duodeno, seguido por TC o RM y un estudio de imagen con radionúclidos, habitualmente con análogos de la somatostatina (Octreoscan®), más recientemente PET-TC con galio-68 (^{68}Ga). Si estos estudios son negativos y la cirugía está siendo considerada, se sugiere el ultrasonido endoluminal para detectar tumores del páncreas; no obstante, su sensibilidad dismi-

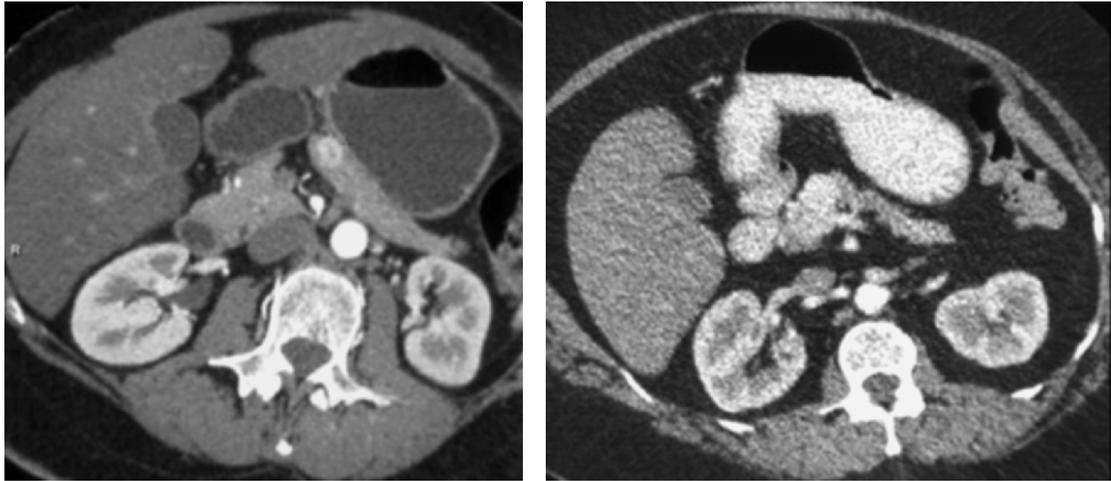


Figura IV-7. Imagen por tomografía computarizada de un insulinoma.

nuye a 50% en los tumores duodenales. Si los resultados son todavía negativos, reportado en < 10% de los casos, la angiografía selectiva con estimulación de secretina y medición de gastrina venosa hepática puede ser considerada. Los estudios de imagen con radionúclidos son los mejores para indicar la etapa; sin embargo, la sensibilidad disminuye a 50% en los tumores < 1 cm. Los reportes recientes mencionan una mayor sensibilidad para detectar las metástasis de tumores neuroendocrinos por RMN. El ultrasonido transoperatorio —con transluminación endoscópica y duodenotomía— se recomienda en los pacientes candidatos a cirugía. Las metástasis óseas se presentan en un tercio de los pacientes con metástasis hepáticas. El Octreoscan®, la RMN y la PET-TC con ⁶⁸Ga son estudios sensibles para localizar las metástasis. Es importante recordar que la PET-TC con (¹⁸F)FDG está contraindicada en los gastrinomas clasificados como G₁ o G₂. Este último estudio está indicado básicamente para TNE de alto grado (G₃).^{210,211,214,215}

Tratamiento quirúrgico

En el tratamiento quirúrgico actual de los gastrinomas está contraindicada la gastrectomía total o parcial. En los casos de gastrinomas esporádicos la resección completa y la linfadenectomía mínima de los primeros relevos ganglionares son la única modalidad con intento de curación.²⁰² La cirugía disminuye la frecuencia de metástasis hepáticas o linfáticas. El control de la enfermedad después del manejo quirúrgico (excluyendo la pancreatoduodenectomía) es de 20 a 45% en los pacientes con SZE esporádico, pero sólo en 0 a 1% con NEM₁/SZE.^{216,217} Los tumores pancreáticos distantes del conducto pancreático principal pueden ser enucleados. La resección pancreática distal está indicada en los tumores localizados en el cuerpo o la cola del páncreas, y la duodenotomía es obligatoria en todos los casos de lesiones duodenales. En los pacientes con gastrinomas de la cabeza del páncreas cuidadosamente seleccionados, con recurrencia o persistencia local después de cirugía limitada, está indicada la pancreatoduodenectomía.^{216,219} En los gastrinomas esporádicos están indicadas la exploración hepática y linfadenectomía regional. En 30% de estos pacientes no se puede localizar el tumor primario mediante exploración quirúrgica.^{218,219}

En los casos con SZE/NEM₁ la cirugía sin pancreatoduodenectomía está asociada a menos de 90% de recurrencia, de tal forma que la exploración quirúrgica es controversial en este grupo de pacientes. Su presentación habitual es de actividad tumoral múltiple en el duodeno y con alta fre-



cuencia de metástasis ganglionares. Cuando son tumores < 2 cm el periodo de supervivencia es bueno; sin embargo, sólo la cirugía ofrece la posibilidad de controlar la enfermedad o prevenir las metástasis. En el grupo de pacientes con NEM1 y tumores del páncreas < 2 cm también está indicado el manejo quirúrgico.

Finalmente, en el grupo de NEM1/SZE tratados con pancreatoduodenectomía se reporta remisión de los marcadores bioquímicos, pero el efecto en la supervivencia es controversial.^{220,221}

En contraste con los insulinomas, en la general la resección laparoscópica de los gastrinomas no es recomendada, debido a la presentación submucosa múltiple y la diseminación linfática de estos tumores. El tratamiento de la enfermedad metastásica se aborda en otro capítulo de esta obra.

En la figura IV-8 se establece el algoritmo de estudio y tratamiento para este grupo de pacientes.

Tumores neuroendocrinos del páncreas

Los tumores neuroendocrinos del páncreas (TNEP) representan probablemente la parte más compleja en el estudio de los TNE-GEP. Su amplia y diversa sintomatología, y sus diferentes tipos histológicos y conducta biológica diferente, convierten en todo un reto su diagnóstico y su tratamiento. Los TNEP se dividen en dos grandes grupos: los no funcionantes y los funcionantes (figuras IV-9 y IV-10).

Tumores neuroendocrinos del páncreas no funcionantes

La denominación de TNEP no funcionantes es derivada de la ausencia de síntomas de hipersecreción hormonal. Los tumores endocrinos representan de 2 a 10% de todos los tumores del páncreas. Hasta 60% de los TNEP son no funcionantes; sin embargo, con frecuencia presentan positividad para hormonas, neuropéptidos o aminas. Se estima su prevalencia en 0.4 a 1.5% y una incidencia de 3.5 a 4/100,000/año. Su localización más frecuente es a nivel de la cabeza del páncreas. La edad promedio de presentación es a los 50 años, con un rango de los 12 a los 79 años. La proporción hombre-mujer es 1:1.15. La mayor parte de estos tumores son bien diferenciados (figura IV-11).²²²⁻²²⁶

Los TNEP no funcionantes son diagnosticados tardíamente como resultado de que son hormonalmente silentes e inicialmente carentes de síntomas. Habitualmente el tamaño promedio de los tumores es mayor de 5 cm. En 80% de los pacientes se presentan metástasis sincrónicas hepáticas en el momento del diagnóstico. Los síntomas se derivan de la compresión o la infiltración a las estructuras adyacentes al páncreas. El dolor abdominal es el síntoma más frecuente en 35 a 70% de los casos, seguido de la pérdida de peso en 20 a 35%, así como anorexia y náusea en 30%. Se reporta hemorragia intraabdominal en 4 a 20% de los casos. Los pacientes con tumores localizados en la cabeza del páncreas pueden cursar con ictericia en 17 a 50%.²²⁷⁻²³¹

Aproximadamente 80% de los pacientes con neoplasia endocrina múltiple de tipo I (NEM-1) están relacionados con tumores endocrinos pancreáticos, de los cuales la mayoría son no funcionantes. En 16% los TNEP son parte del síndrome de von Hippel-Lindau y con frecuencia coexisten con feocromocitomas y hemangioblastomas.^{232,233}

La mayoría de los TNEP no funcionantes son bien diferenciados, y la supervivencia global a cinco años es de 30 a 63%, con una mediana de 72 meses a partir del diagnóstico. El sitio más frecuente de metástasis es el hígado en 90% de los casos. La supervivencia a 5 y 10 años con enfermedad metastásica controlada es de 46 a 38%, respectivamente.^{234,235}

El principal factor pronóstico independiente en los TNE-GEP es la reseabilidad. Otros factores incluyen la cirugía ($p < 0.002$), el carcinoma pobremente diferenciado ($p < 0.001$), la presentación en etapa IV ($p = 0.010$) y la edad mayor de 60 años ($p < 0.001$). El índice de proliferación celular (Ki-67) es otro factor pronóstico. Las clasificaciones de la OMS, TNM y otras conjuntan estos factores pronóstico.²³⁶

El cuadro clínico puede ser inicialmente confuso; sin embargo, una vez establecida la sospecha clínica los estudios de imagen son prioritarios para confirmar el diagnóstico.

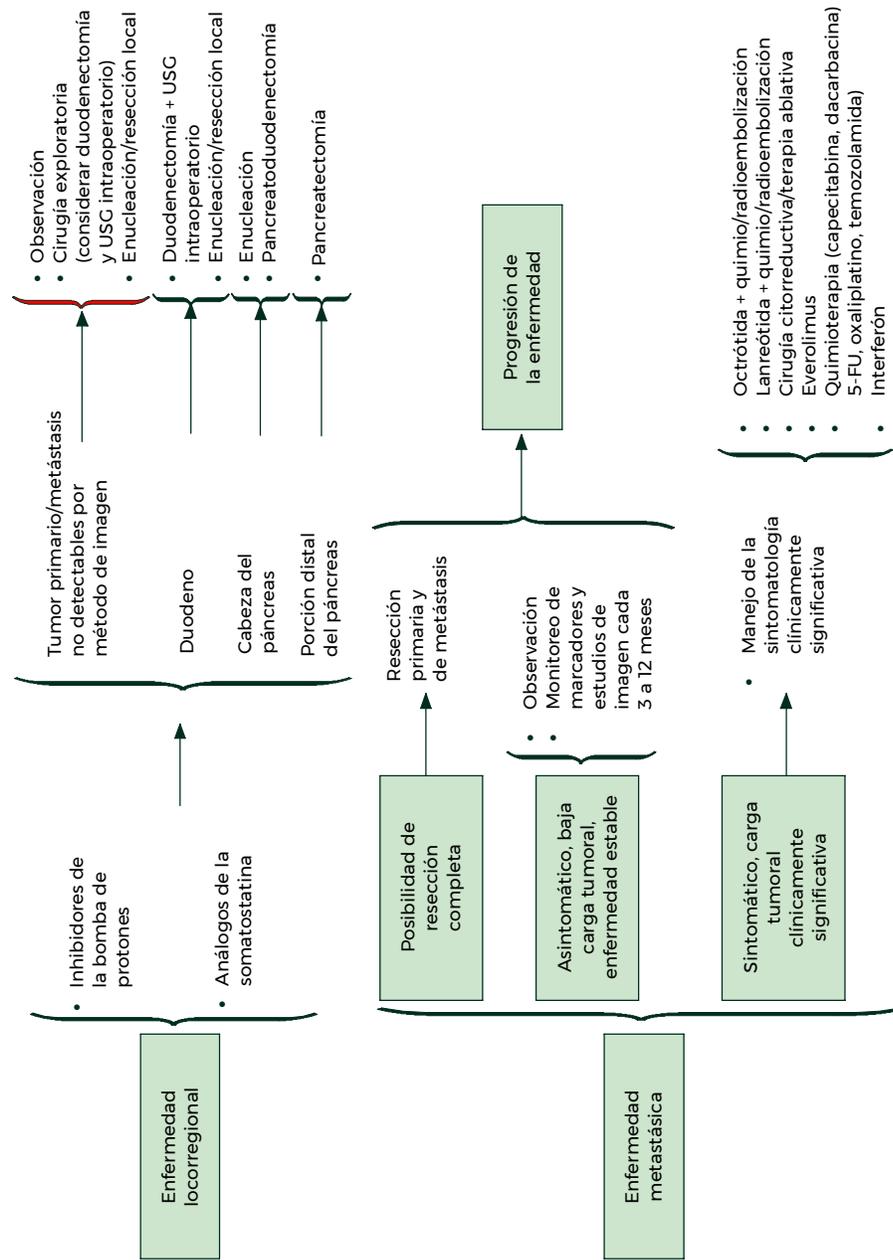


Figura IV-8. Algoritmo de estudio y tratamiento para este grupo de pacientes. Adaptado de Kulke MH et al.: *Páncreas* 2010;39:735-752.





Figura IV-9. Corte sagital de un tumor neuroendocrino gastroenteropancreático.

El Octreoscan® representa uno de los estudios más útiles para la detección de TNE-GEP, con una sensibilidad de 90% y una especificidad de 80%. La TEP con ^{68}Ga tiene una sensibilidad de 95% y una especificidad de 90%. Sin embargo, hay que considerar que su utilidad es básicamente para tumores bien diferenciados.

En los pacientes con tumores poco diferenciados su sensibilidad es baja, por lo que es preferible realizar la TEP con $(^{18}\text{F})\text{FDG}$.²³⁷⁻²³⁹

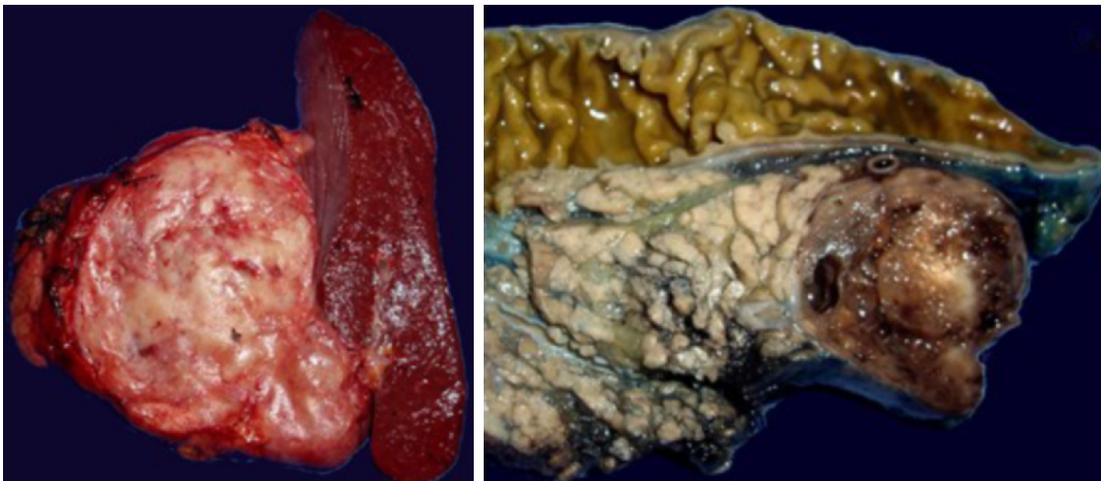


Figura IV-10. Neoplasias neuroendocrinas pancreáticas.

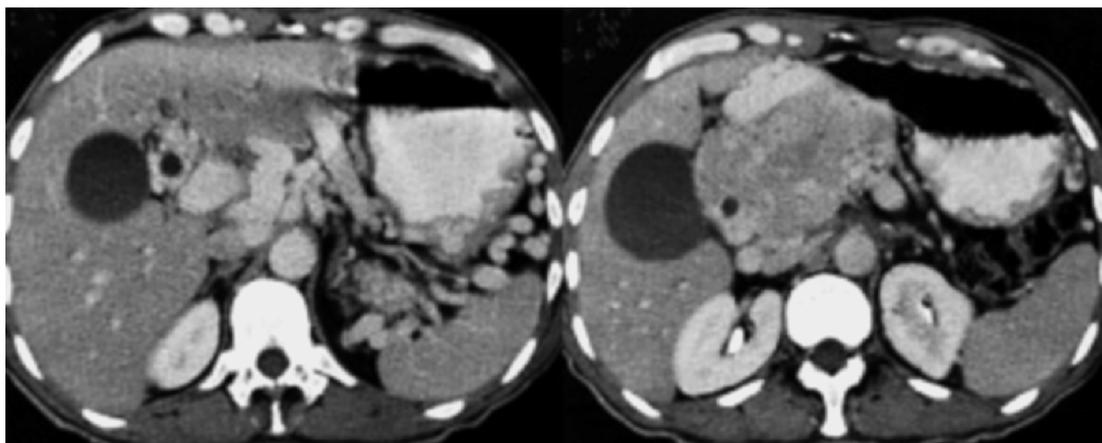


Figura IV-11. Paciente con tumor pancreático no funcionante.

Actualmente uno de los estudios más útiles para la detección de tumores del páncreas es el ultrasonido endoluminal (UEL). Este tipo de ultrasonido tiene una sensibilidad similar a la de la TEP. Adicionalmente proporciona un método efectivo para obtener biopsias y define con alta precisión la resecabilidad del tumor.^{242,243}

La tomografía computarizada multidetección y la RM tienen una sensibilidad en el rango de 75 a 80% para el diagnóstico y de 80 a 90% para medir la resecabilidad.^{240,241}

La cromogranina A (CgA) es el marcador general para los TNE-GEP. Sus niveles habitualmente se correlacionan con el tamaño del tumor y pueden ser bajos durante el tratamiento con análogos de la somatostatina.²⁴⁴

Tratamiento quirúrgico

El principal tratamiento de este tipo de tumores es quirúrgico. La cirugía depende de la localización, el tamaño y la sospecha de malignidad. Los tumores pequeños, de conducta biológica benigna y de fácil acceso pueden ser tratados con resección local. Los tumores de variable maligna o de gran tamaño habitualmente son tratados con pancreatoduodenectomía o pancreatectomía distal, de acuerdo con su localización.²⁴⁵⁻²⁴⁷

Las complicaciones quirúrgicas asociadas con cirugía del páncreas ante neoplasias indolentes tienen que ser evaluadas cuidadosamente, calculando el riesgo-beneficio. En pacientes con TNEP no funcionante y NEM1 y lesiones pequeñas la cirugía es controversial.^{248,249}

La cirugía radical en este tipo de tumores puede prolongar la supervivencia, reportándose hasta en 80% a cinco años. Sin embargo, los estudios son retrospectivos y se mezclan con tumores funcionantes. La detumorización no está recomendada en las neoplasias irresecables.^{247,250,251}

La resección de las metástasis hepáticas está indicada para control de la enfermedad y los síntomas. La supervivencia en los pacientes con resecciones completas es de 46 a 76%. Por otro lado, en los pacientes con metástasis irresecables es de 30 a 40% a cinco años.^{252,253} La recurrencia es alta y se presenta en más de 70% de los pacientes, con mayor frecuencia en los dos primeros años después del tratamiento. La cirugía hepática se debe considerar sólo cuando es posible una resección tumoral de al menos 90%.

El tipo de cirugía hepática depende de la localización de las metástasis, la morfometría y la reserva hepática, que varían desde el rango de las segmentectomías hasta las hemihepatectomías formales. Es conveniente utilizar ultrasonido transoperatorio para localizar lesiones intraparenquimato-



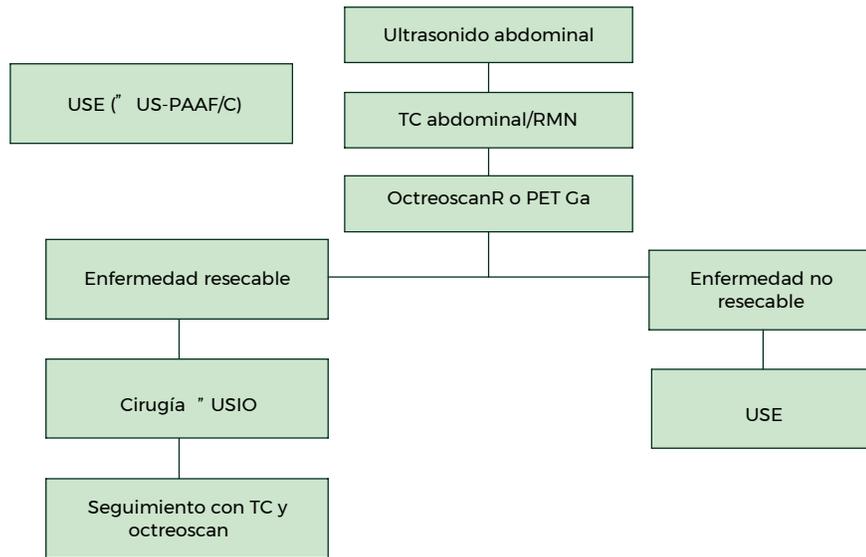


Figura IV-12. Toma de decisiones para el diagnóstico. USIO: ultrasonido intraoperatorio, USE: ultrasonido endoscópico; PAAF: punción por aspiración con aguja fina.

sas. La colecistectomía profiláctica se recomienda para prevenir complicaciones por coledocistitis secundaria a la terapia con análogos de la somatostatina.²⁵²

En los pacientes considerados no operables o con tumores irresecables las terapias de ablación local pueden ser una opción de tratamiento. La quimioembolización se ha reportado con diversos resultados; no obstante, luego de la tercera o cuarta embolización su efecto disminuye significativamente. El control de los síntomas va de 50 a 100%, la respuesta bioquímica va de 22 a 92% y la disminución del volumen tumoral va de 25 a 86%, con una mediana de 20 a 80 meses y de 40 a 56% de supervivencia a cinco años.²⁵⁵⁻²⁵⁷

La ablación por radiofrecuencia es otra opción en el caso de pacientes con más de 8 a 10 lesiones metastásicas y un diámetro menor de 4 cm. La radiofrecuencia puede ser realizada por laparoscopia o en forma percutánea (figuras IV-12 y IV-13).

Enfermedad metastásica de tumores neuroendocrinos localizados y primarios no conocidos

Los TNE, especialmente los de localización en el intestino o el páncreas, con frecuencia presentan metástasis en el momento del diagnóstico. La enfermedad metastásica es el factor pronóstico más importante después de la resecabilidad y el grado.²⁵⁸⁻²⁶⁰

Las nuevas técnicas de imagen e histopatología han aumentado la sensibilidad y la especificidad para el diagnóstico de TNE, lo cual es altamente útil en las neoplasias metastásicas con tumor primario no conocido.

El tratamiento de la enfermedad metastásica incluye cirugía, manejo médico, radiología intervencionista y estrategias de medicina nuclear, además de tratamiento personalizado o molecular blanco. Cada uno de estos tratamientos tiene un beneficio potencial e indicaciones específicas. Las recomendaciones están sustentadas en estudios retrospectivos y algunos pocos prospectivos. Debido a la complejidad en la toma de decisiones, el estudio de estos tumores tiene que estar bajo el control de un equipo multidisciplinario con elevada experiencia en el tratamiento de los TNE.

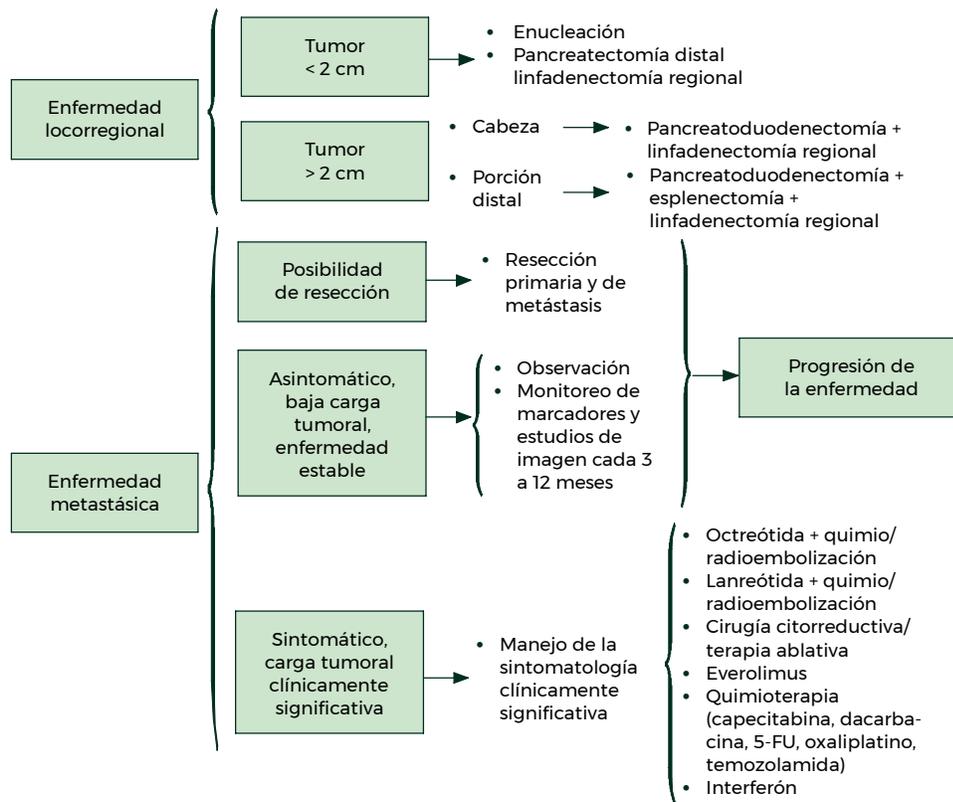


Figura IV-13. Tratamiento de los tumores neuroendocrinos pancreáticos no funcionantes.

Epidemiología

En la gran base de datos epidemiológica nacional de EUA (SEER) de los TNE se registra que 49% de las neoplasias fueron localizadas, 24% presentaron metástasis regionales y 27% se asociaron a metástasis a distancia.²⁶⁰ En contraste, en Europa se reportan de 44 a 73% de metástasis a distancia.²⁶²⁻²⁶⁴ De acuerdo con el SEER, 64% de las metástasis se presentan en el páncreas, 44% en el ciego, 32% en el colon y 30% en el intestino delgado.²⁶⁰ Por otro lado, en Europa se reportan metástasis en 77% de los pacientes con TNE de páncreas, de las cuales 91% ocurren en el intestino delgado,^{263,265-267} 40% en el recto, de 20 a 30% en el estómago y menos de 5% en el apéndice.^{261,262} En conclusión, la posibilidad de enfermedad metastásica depende de la localización, la extensión del tumor, el grado de diferenciación y el índice de proliferación celular. El SEER reporta 50% de metástasis en los pacientes con tumores de alto grado y pobremente diferenciados. Finalmente, 50% de los pacientes tienen síndrome carcinoide y enfermedad metastásica.

Factores pronóstico

El grado histológico y el índice de proliferación celular se reportaron como los factores predictores más importantes de supervivencia. En el más reciente reporte del SEER la mediana de supervivencia fue de 33 meses en los pacientes con TNE grados 1 o 2. Para los tumores de alto grado (G3) fue de sólo cinco meses. En los centros altamente especializados en el tratamiento de los TNE la supervivencia es mayor en este grupo de pacientes. El estudio de Reino Unido reportó 56% de supervivencia para los tumores del intestino medio; el registro español reportó 68%, el centro especializado de

Tampa 75% y los centros de Berlín y París 83%.^{262,266-268} En un análisis multivariado del SEER se reportaron como fuertes factores de pronóstico de supervivencia para el grupo de pacientes con TNE G1 y G2 la etapa, la localización del tumor primario, la diferenciación histológica, el sexo y la raza ($p < 0.001$).²⁶⁰ En un centro especializado se reportó adicionalmente el índice de proliferación celular y la radicalidad de la cirugía como factores pronóstico en TNE del páncreas.²⁶⁵ En un análisis univariado se reportó favorable el tratamiento con análogos de la somatostatina o terapia con radio-núclidos.^{267,270} La resección oportuna y completa, la disección ganglionar, la detumorización y las terapias ablativas locorregionales se asociaron a una mejor supervivencia; sin embargo, estos reportes tienen el sesgo de ser análisis retrospectivos.^{269,271-274} Otros factores de mal pronóstico son el síndrome carcinoide cardiaco y las metástasis óseas.^{266,275,276,280} Finalmente, la resección hepática, el límite quirúrgico negativo de ella, el número de metástasis hepáticas, el porcentaje de infiltración hepática, las comorbilidades, la puntuación de la escala ECOG y las metástasis extrahepáticas son predictores pronóstico adicionales.^{263,269,274,277,278} En los estudios retrospectivos los niveles elevados de cromogranina A se asociaron a una menor supervivencia.^{279,280} Otros marcadores de tejidos están en camino de ser validados, como la citoqueratina 19, el fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato 3-fosfatasa y el complejo de esclerosis tuberosa 2.^{281,282}

Presentación clínica

El cuadro clínico de un paciente con metástasis hepáticas por un TNE depende de la excesiva hipersecreción de hormonas y monoaminas del tipo de las células metastásicas que esté presente. En los pacientes con tumores no funcionantes los síntomas dependen de la localización del tumor, la compresión del mismo a estructuras adyacentes, la pérdida de peso y el ataque al estado general. En este último grupo el diagnóstico generalmente es por hallazgo incidental.

Desde el punto de vista macroscópico existen tres tipos de infiltración hepática que pueden presentarse y que influyen en la toma de la decisión terapéutica (figura IV-14).²⁸³

1. Metástasis hepáticas confinadas a un solo lóbulo o limitadas a dos adyacentes, que pueden ser tratadas por resección anatómica. Estos casos se presentan en 20 a 25% de los pacientes.
2. Metástasis hepáticas con un patrón complejo, con un lóbulo primario afectado pero con satélites pequeños contralaterales. Estos casos se presentan en 10 a 15% y pueden ser tratados con cirugía en combinación con técnicas de ablación.

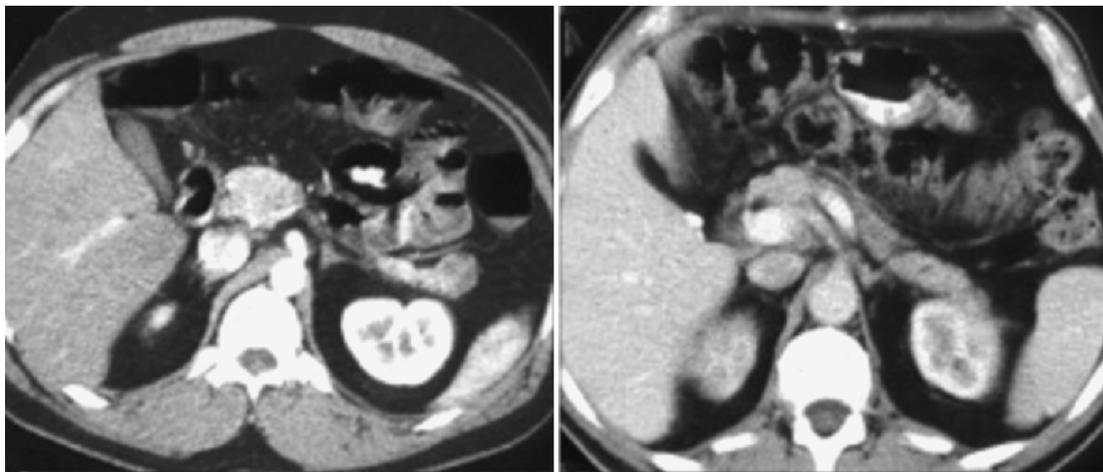


Figura IV-14. Imagen de tomografía computarizada de un gastrinoma.

3. Metástasis difusas y multifocales, que son las más frecuentes, hasta en 60 a 70% de los casos y que no pueden ser tratadas quirúrgicamente.

Las metástasis hepáticas pueden ser sincrónicas extrahepáticas a los ganglios linfáticos, el peritoneo, los pulmones, los huesos, el encéfalo, el corazón y los ovarios.²⁸⁴⁻²⁸⁶

Diagnóstico

El diagnóstico inicial incluye confirmación histológica. Es fundamental un análisis por histología convencional e inmunohistoquímica y la evaluación de la extensión del tumor por estudios de imagen (TC, RMN), así como el perfil de marcadores tumorales, incluyendo la búsqueda intencionada de síndromes funcionales. Los estudios de imagen pueden ir desde los convencionales, como la TC, la RMN y el ultrasonido, hasta los más sofisticados, como la PET-TC. Sin embargo, en muchos centros falta tecnología de todo tipo, por lo que se sugiere una racionalización de ella. Para la evaluación por imagen de un TNE con metástasis hepáticas de un tumor primario conocido o desconocido generalmente se realiza una primera evaluación mediante estudios de imagen (TC, RMN o USG). En una segunda etapa de evaluación es necesario un estudio de medicina nuclear. En la mayor parte de los centros se puede realizar un gammagrama con análogos de la somatostatina (Octreoscan®), con una sensibilidad de 80%.

La PET-TC con ⁶⁸Ga tiene mucha mejor resolución —de hasta 95%—, pero no todos los centros cuentan con este estudio. Para complementar la búsqueda de tumor primario no conocido es importante realizar estudios de endoscopia (panendoscopia, colonoscopia, enteroscopia), que pueden aportar información clínica y diagnóstica.²⁸⁷⁻²⁸⁹

Por otro lado, la información bioquímica mínima incluye la determinación de cromogranina A y ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA). Adicionalmente, puede ser necesaria la determinación de insulina, péptido C, gastrina, polipéptido pancreático, glucagón, calcitonina, etcétera (figura IV-15).

Tratamiento quirúrgico

Así como la resección quirúrgica es el factor pronóstico independiente principal para la localización primaria, la resección completa de las metástasis hepáticas también es un factor de pronóstico importante. Los objetivos del tratamiento quirúrgico son el control de la progresión tumoral, la paliación de las metástasis funcionantes y la prolongación de la supervivencia. La resección completa (R0) e incluso con margen microscópico (R1) en los tumores de intestino medio y posterior se reporta con mejor supervivencia en todas las series, entre 60 y 80% a cinco años.^{290,291} En contraste, en los pacientes en quienes no fue posible la resección hepática la supervivencia fue de 30%.²⁹⁵ Sin embargo, la preselección de pacientes con mejor estado funcional y enfermedad menos avanzada probablemente influya en mejores resultados; hasta el momento no se tienen estudios aleatorizados.

Por otro lado, la resección hepática en los pacientes candidatos está asociada a una mortalidad de 0 a 5% y una morbilidad de 30%. La condición mínima para considerar el manejo quirúrgico e incluso con intento de curación es la presencia de enfermedad hepática resecable G1 o G2, con morbilidad aceptable y mortalidad < 5%.

Trasplante hepático

El trasplante hepático se puede realizar en casos altamente seleccionados; sin embargo, la experiencia es todavía limitada. Los pacientes seleccionados para el trasplante tienen que estar libres de actividad metastásica extrahepática, no presentar respuesta al tratamiento sistémico y no ser candidatas a otras terapias ablativas.

Los pacientes con carcinomas agresivos no son candidatos a trasplante hepático. La recurrencia es variable, y se reporta desde meses hasta años.²⁹⁵

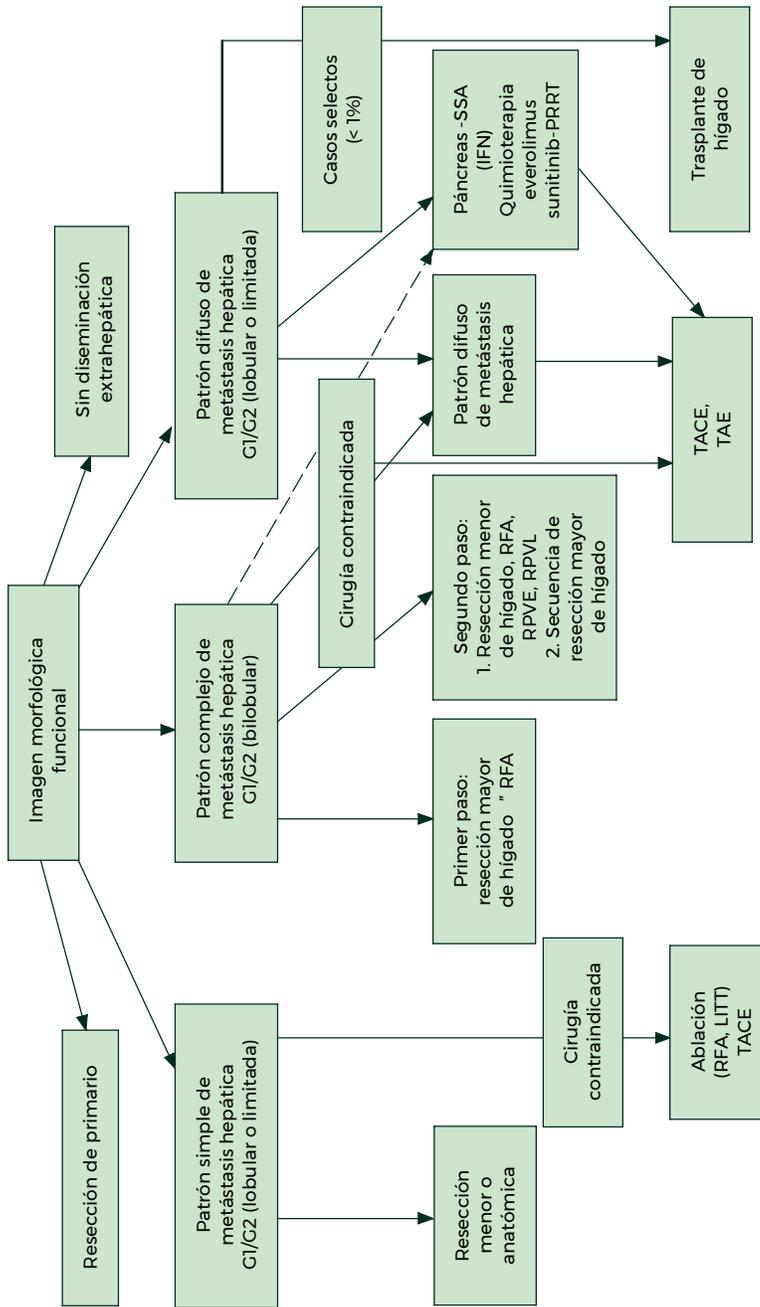


Figura IV-15. Diferentes variables de infiltración hepática que influyen en la toma de decisiones. TACE: quimioembolización transarterial; TAE: embolización transarterial; PRRT: terapia de receptores con péptidos marcados; RFA: ablación por radiofrecuencia; LITT: ablación termoterapia inducida por láser; RPVE: resección con embolización portal; RPVL: resección con ligadura de la vena porta.

Cuadro IV-6. Características de los tumores neuroendocrinos gástricos

	Tipo I	Tipo II	Tipo III	Tipo IV
Proporción	De 70 a 80%	De 5 a 6%	De 14 a 25%	Raro
Asociación	Gastritis atrófica	Hipergastrinemia/ NEM1	Sin asociación	Sin asociación
Metástasis	De 2 a 5%	De 10 a 30%	De 50 a 100% bien	100%
Mortalidad asociada	< 0.5%	< 5%	diferenciados: De 25 a 30% Poco diferen- ciados: 75 a 87%	100% (superviven- cia media de 6.5 a 14 meses)
Características de las lesiones	Múltiples, peque- ñas (< 1-2 cm), polipoides	Múltiples, peque- ñas (< 1 a 2 cm), polipoides	Únicas, grandes (> 2 cm)	Únicos, grandes
Niveles de gastrina	Incrementados	Incrementados	Normales	Normales
Gasto ácido basal	Bajo	Elevado	Normal	Normal
Proliferación (Ki-67)	< 2%	< 2%	> 2%	> 30%

Tumores neuroendocrinos gástricos

Introducción

Los tumores neuroendocrinos gástricos (TNEG) son raros, pues tienen una ocurrencia de uno a dos casos por 100,000 personas por año, y constituyen 8.7% de todos los TNE gastrointestinales.⁴⁹⁶ Sin embargo, su incidencia ha aumentado recientemente, en parte por un mayor conocimiento de estos tumores y por un mayor uso de endoscopia superior.

Los TNEG se clasifican en cuatro tipos con base en su patogénesis y características histológicas; estos tipos difieren en el comportamiento biológico y pronóstico, y van desde benignos hasta altamente malignos (cuadro IV-6).²⁹⁷

La clasificación de los TNEG se sustenta principalmente en sus características clinicopatológicas. Los de tipo I son más benignos, con una mortalidad asociada a enfermedad metastásica en una revisión de sólo 3 de 724 casos; a pesar de todo, su potencial maligno no debe ser ignorado.²⁹⁸ Los TNEG tipo II son histológicamente similares a los de tipo I y se asocian generalmente a neoplasia endocrina múltiple tipo 1 o síndrome de Zollinger-Ellison; también son considerados de bajo riesgo de malignidad.²⁹⁹ Los TNEG tipo III son tumores esporádicos solitarios que con frecuencia infiltran la *muscularis* propia y la serosa; generalmente no se asocian a otras condiciones gástricas o hipergastrinemia, y con frecuencia se presentan como una lesión grande, mayor de 10 mm, bien diferenciada, pero acompañada de angioinvasión y metástasis ganglionares y hepáticas, lo que equivale a un mal pronóstico.

El TNEG tipo IV es poco frecuente —generalmente único—, grande, poco diferenciado y altamente maligno; típicamente se acompaña de invasión vascular y linfática, con metástasis a distancia y pobre pronóstico.³⁰⁰

Los tumores tipos I a III se componen de células enterocromafines (CEC), mientras que los tipo IV se originan en otro tipo de células endocrinas (secretoras de serotonina, gastrina u hormona adrenocorticotrópica) o bien muestran características de carcinomas neuroendocrinos poco diferenciados o tumores mixtos endocrino-exocrinos.³⁰¹

Los tumores bien diferenciados se originan de CEC localizadas en la mucosa del cuerpo/fondo del estómago y representan el objetivo de la gastrina, que es el principal estímulo para el crecimiento de TNEG tipos I y II.

Por el contrario, los tipos III y IV son independientes de gastrina.

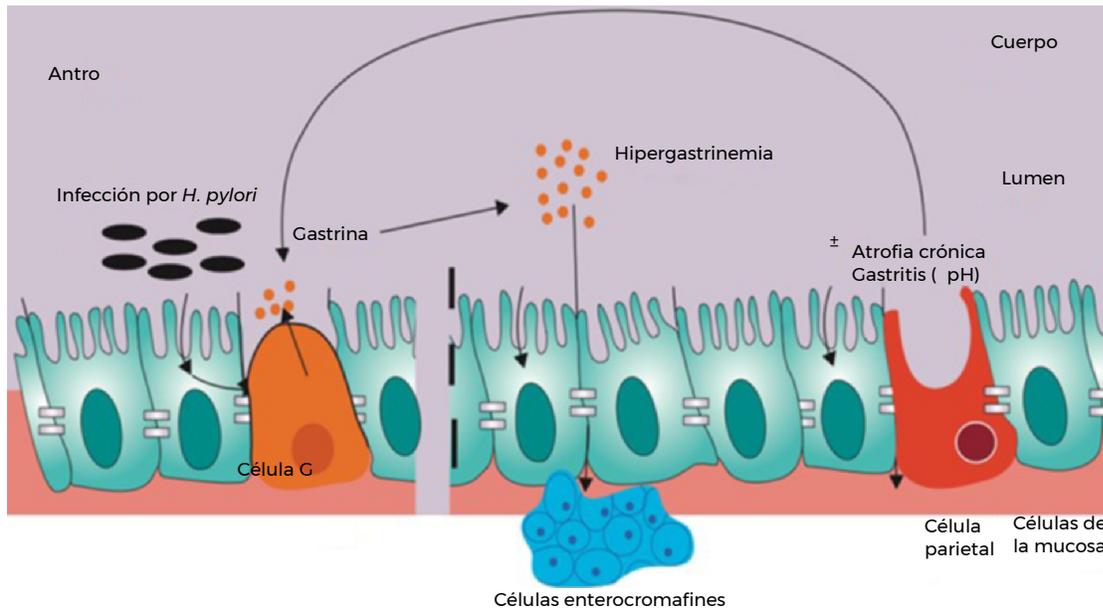


Figura IV-16. Los tumores neuroendocrinos gástricos (TNEG) tipo I se desarrollan en el contexto de gastritis crónica atrófica en la que la reducción en la producción de ácido produce una hipergastrinemia compensadora. Esto es censado por receptores CCK-2 en las células enterocromafines (CEC), causando su proliferación. La hipergastrinemia no es suficiente para el desarrollo de TNEG, y se han propuesto otros factores como infección por *H. pylori* o mutaciones en CEC en respuesta a la hiperestimulación crónica.

Clasificación y epidemiología

Tumores neuroendocrinos gástricos tipo I

Son los más comunes; constituyen entre 70 y 80% del total y ocurren con más frecuencia en las mujeres (64,5%), con una media de edad de presentación de 63 años. La incidencia ajustada a la edad es de 0.2 por 100,000 habitantes.³⁰² Estos tumores se asocian a gastritis crónica atrófica de tipo A. El mecanismo aceptado es que el incremento del pH gástrico asociado a la atrofia de la mucosa causa hipergastrinemia compensatoria que conduce al desarrollo de hiperplasia de células G antrales. La gastrina se une a los receptores de colecistocinina-2 (CCK-2) en la membrana de las CEC, provocando hiperplasia.³⁰³ Las señales de gastrina por vía del receptor CCK-2, la proteincinasa "C" y la proteína activada por mitógenos (MAP) cinasa inducen la expresión de señales antiapoptóticas en los modelos de líneas celulares Mcl-1.³⁰⁴ La hipergastrinemia por sí misma no es suficiente para el desarrollo tumoral, dado que el uso crónico de IBP o la vagotomía no se asocian a TNEG, y se han implicado factores genéticos, dietarios/ambientales, hormonales y de crecimiento, así como las bacterias, como cofactores (figura IV-16).

La mayoría de los TNEG de tipo I no son malignos, con frecuencia son múltiples y típicamente < 2 cm. La supervivencia de los pacientes con estos tumores no es diferente de la de la población general. El único factor asociado a la disminución de la supervivencia es la presencia de metástasis, lo que a su vez se asocia a tumores más grandes e infiltrantes; sin embargo, no hay correlación entre el grado de multicentricidad y las metástasis.³⁰⁵ En la mayoría de las series la supervivencia por enfermedad específica fue de 100%; en una serie los pacientes con metástasis tenían una supervivencia a cinco años de 75% y los que no tenían metástasis de 98%.³⁰⁵ A partir de la década de 1950 hubo

un marcado incremento del reporte de TNEG, que actualmente constituye 1.8% de los tumores gástricos, en comparación con 0.3% que había antes, con un incremento ajustado por edad en incidencia de 800% en las mujeres caucásicas.³⁰⁶ Esto puede reflejar un incremento de la gastritis crónica atrófica entre las mujeres, un aumento del uso de IBP o una mejor detección y reporte. En dos grandes bases de datos se ha encontrado un incremento de ocho a nueve veces en la incidencia de TNEG (*Florida Cancer Data System* y SEER) en los últimos 20 años.³⁰⁷ Esto representa un incremento de la incidencia ajustada < 0.03 por 100,000 a 0.18 de estos tumores; la mayoría se encontraron localizados (94.3%), con metástasis a distancia en sólo 1%. La edad media de la población fue de 65 (de 21 a 96) años. Los autores especulan que el aumento de la incidencia se debe al incremento del uso de IBP desde su introducción en 1989.

La supresión de ácido con los IBP incrementa la formación de TNEG en los roedores; sin embargo, esto no se ha apoyado en estudios en seres humanos, y el incremento en la incidencia también ha coincidido con un aumento de la utilización de endoscopia. La relación entre *Helicobacter pylori* y TNEG no es clara. Usando una serie de casos de pacientes con SZE como un ejemplo natural de pacientes con hipergastrinemia, la superposición de infección por esta bacteria no tiene efecto en la densidad de las CEC, la hiperplasia o la displasia.³⁰⁸ Por otro lado, en un modelo murino experimental con un polimorfismo del receptor CCK-2 que induce la formación de TNEG el proceso se ve acelerado por hipergastrinemia inducida por *Helicobacter pylori*.³⁰⁹

Tumores neuroendocrinos gástricos de tipo II

Constituyen cerca de 58% de los TNEG; se asocian a NEM-1 y SZE y tienen un potencial maligno intermedio. La sinergia de la mutación en un gen supresor tumoral en el cromosoma 11 y la hipergastrinemia del SZE asociada a NEM-1 promueven el desarrollo de TNEG en 13% de los pacientes con NEM-1. En contraste, los TNE se desarrollan en el estómago en menos de 1% de los pacientes con SZE esporádico.

Si bien son relativamente indolentes, hasta 30% pueden ocasionar metástasis. Los TNEG tipo I se limitan a la mucosa del cuerpo y el fondo, los de tipo II pueden ocurrir en el antro. En forma similar, la mayoría de los TNE duodenales son secretores de gastrina y se asocian a SZE en los pacientes con NEM-1; la localización del tumor primario en la mayoría de los pacientes de NEM-1 con gastrinoma y SZE es en el duodeno.³¹⁰

Tumores neuroendocrinos gástricos tipo III

Representan de 15 a 20% de los TNEG, ocurren de manera esporádica y son un subtipo muy agresivo, ya que ocasionan metástasis entre 50 y 100% de los casos. Se originan independientemente de la gastrina y típicamente producen 5-hidroxitriptófano más que serotonina. Los estudios de microarreglos han encontrado que la CgA, MAGE-D2 (adhesina), MTA1 (regulador de histona deacetilasa) y CCN2 o factor de crecimiento de tejido conectivo permiten diferenciar entre tumores de tipos II y III. La mutación en el gen supresor p53 puede tener un papel en la estimulación de la proliferación celular en estos tumores.³¹¹

Tumores neuroendocrinos gástricos tipo IV

Son raros, grandes, poco diferenciados y altamente malignos.³¹² El más grande reportado ha sido de 16 cm. En la mayoría de los casos muestran invasión linfovascular y penetración profunda en el momento del diagnóstico. Muestran una histología muy indiferenciada, con estructura sólida, necrosis, frecuentes mitosis atípicas y niveles elevados de Ki-67. La CgA generalmente está ausente o expresada en forma focal, pero la sinaptofisina y los marcadores citosólicos de enolasa neuronal específica y PGP 9.5 están fuertemente expresados. La media de supervivencia reportada es de entre 6.5 y 14 meses. En general su algoritmo de manejo es similar al de los TNEG de tipo III; algunos autores no hacen distinción con estos últimos.³¹²

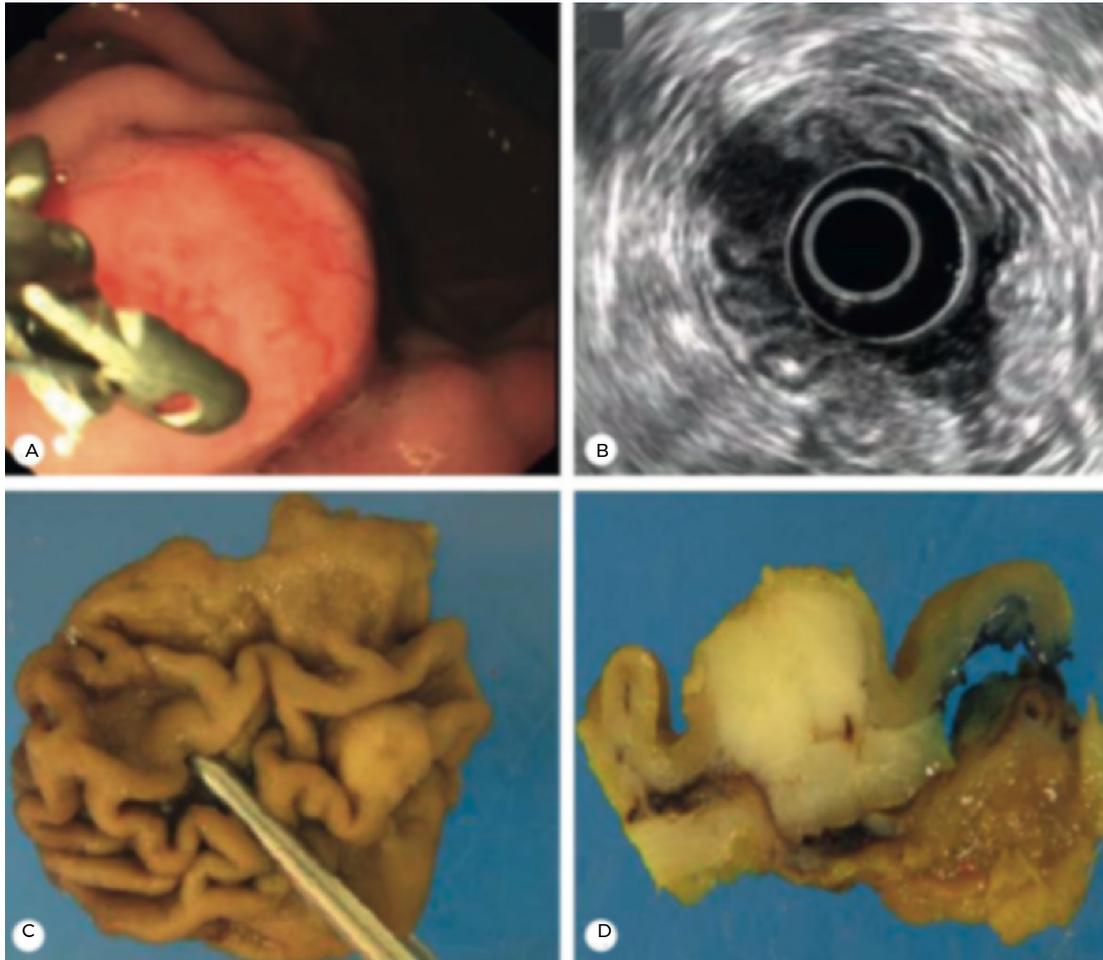


Figura IV-17. Apariencia macroscópica de un tumor neuroendocrino gástrico tipo III encontrado incidentalmente en una endoscopia. **A y B.** Se revela como una lesión polipoide que por ultrasonido endoscópico se manifiesta como lesión hipoeicoica submucosa en el estómago distal y parece invadir la muscular propia. **C y D.** Después de la resección se demuestra lesión polipoide de 1.3 cm que en la sección transversal se muestra como lesión firme, predominantemente submucosa.

Diagnóstico

Los TNEG típicamente se encuentran en la endoscopia realizada por anemia (> 70%) y dispepsia (aproximadamente 70%). Los de tipos I y II son generalmente asintomáticos, y se localizan en el fondo gástrico. Endoscópicamente los de tipo I tienen la apariencia de pólipos mucosos y pueden ser múltiples. Los de tipo III, aunque pueden descubrirse en forma incidental, se presentan más frecuentemente con anorexia, dispepsia y anemia por deficiencia de hierro (figura IV-17).³⁰⁵ La mayoría de los tumores bien diferenciados se componen de CEC y ocasionalmente de células G. Se han reportado tumores secretores de grelina.³⁰¹

Los de tipo III son ocasionalmente funcionales y pueden elaborar cininas, prostaglandinas, sustancia P, somatostatina, insulina, corticotropina y enolasa neuronal específica. El síndrome carcinoide debido a una liberación de péptidos sistémicos por TNE metastásico es una presentación rara

de los TNEG (< 1%), y es casi exclusivamente asociado a tumores de tipo III con metástasis hepáticas.³³¹ Se recomienda que en el momento del diagnóstico del TNE se midan los niveles urinarios de 5-HIAA y séricos de CgA, que son utilizados para la evaluación de recurrencia tumoral y respuesta al tratamiento; de cualquier manera, su papel durante la vigilancia del TNEG no está bien establecido, aunque la cuantificación de 5-HIAA puede ser útil en el subgrupo de pacientes con TNEG de tipo III productores de serotonina, en quienes además se ha documentado que los niveles elevados se asocian a un peor pronóstico, independientemente de los síntomas del paciente.³³³ Las concentraciones plasmáticas de CgA, una proteína secretada por los gránulos de las células neuroendocrinas, están elevadas en 80% de los pacientes con TNE y se correlaciona con la carga tumoral. A diferencia del 5-HIAA, la CgA se puede expresar en los tumores funcionales y no funcionales. Se ha reportado que la especificidad de la CgA para TNE es de 98.4% y la sensibilidad es de 62.9%.³⁴⁴ La CgA no es útil para la evaluación del TNE en el contexto de SZE.

A los pacientes con sospecha de TNEG de tipo I se les debe realizar biopsia endoscópica y resección de los tumores > 2 cm, así como biopsia de otras partes del estómago, en búsqueda de gastritis atrófica. Los aspirados de jugo gástrico demuestran un pH elevado (pH 7), en comparación con el pH ácido asociado con SZE. Se debe realizar la medición de vitamina B₁₂, anticuerpos anticélulas parietales y gastrina sérica, lo cual permite diferenciar los tipos dependientes de gastrina (I y II) de los no dependientes (III y IV).

Por otra parte, los pacientes cuya biopsia muestre gastritis crónica atrófica deben ser valorados para anemia perniciosa y autoinmunidad. La hipergastrinemia en ausencia de gastritis atrófica requiere la investigación de un posible SZE asociado a NEM-1; los pacientes con hipergastrinemia (> 1,000 pM) y pH < 2 tienen SZE. La prueba de provocación con secretina puede clarificar la existencia de gastrinoma, ya que la secretina provoca liberación de gastrina en los pacientes con gastrinoma, en lugar de una respuesta supresora normal. Los pacientes con enrojecimiento (*flushing*) deben tener mediciones urinarias de histamina, aunque se encuentra elevada en 33% de los tumores tipo I y en 80% de los que son de tipo III.

Etapificación

Las modalidades habituales son la TC, la imagen con ¹¹¹In-octreótida y el ultrasonido endoscópico. En las lesiones mayores de 1 cm este ultrasonido se puede utilizar para evaluar la profundidad de la invasión; la biopsia con aguja guiada por este ultrasonido permite el diagnóstico de lesiones submucosas. Las técnicas angiográficas para evaluación de gradientes hormonales han reportado una sensibilidad de 80 a 100%, aunque en este contexto sólo se requieren para la localización de los gastrinomas en los que el tumor primario (gástrico, duodenal o pancreático) no ha podido ser ubicado mediante otras técnicas.

La PET no se utiliza de manera rutinaria, dada la baja captación de (¹⁸F)fluorodesoxiglucosa por parte del TNE; el uso de ¹¹C-hidroxitriptófano como marcador es una alternativa, pero no se ha explorado en detalle para el diagnóstico de metástasis de TNEG.³³⁵

La expresión de receptores de somatostatina en más de 90% de los TNE se ha explotado para realizar imágenes con octreótida marcada o metayodobencilguanidina (MIBG). El gammagrama para receptores de somatostatina es más sensible que el de MIBG para la detección de tumores tanto primarios como metastásicos. Una alternativa es la fusión con TC, denominada tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT, por sus siglas en inglés), que se puede utilizar para la detección de metástasis hepáticas, con una sensibilidad de hasta 92%.³³⁶ El radionúclido ⁶⁸Ca-DOTATOC tiene una mayor afinidad por los receptores de somatostatina y parece tener mejor resolución para TNE más pequeños. La clasificación de la OMS para TNE³³⁷ se muestra en el cuadro IV-7; el estadiaje de acuerdo con la *American Joint Committee on Cancer* en su séptima edición³³⁸ se muestra en el cuadro IV-8.

Cuadro IV-7. Clasificación de los tumores neuroendocrinos de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud

Tumor neuroendocrino bien diferenciado		Carcinoma endocrino bien diferenciado	Carcinoma endocrino mal diferenciado
Comportamiento benigno	Comportamiento indeterminado		
< 2 cm	> 2 cm	Invasión local	Células pequeñas
< 2 mitosis	> 2 mitosis	De 2 a 10 mitosis	> 10 mitosis
Ki-67 < 2%	Ki-67 > 2%	Ki-67 > 5%	Ki-67 > 15%
Sin invasión vascular	Invasión vascular	Invasión vascular ± metástasis	Invasión vascular o perineural

Tratamiento

El manejo de los TNEG está determinado por el subtipo y si son localizados o metastásicos. Dado que el subtipo más común de TNEG (tipo I) tiene un comportamiento clínico benigno, se debe emplear solamente vigilancia o modalidades de tratamiento endoscópico, con resección abierta o laparoscópica confinada a tumores que tengan características de mal pronóstico, como tamaño < 2 cm y patología atípica, sobre todo con Ki-67 > 2%. En este escenario, la antrectomía y la reconstrucción con “Y” de Roux deben ser consideradas; es cada vez más realizada por vía laparoscópica. Rara vez

Cuadro IV-8. Estadaje de los tumores neuroendocrinos de acuerdo con la séptima edición de la American Joint Committee on Cancer

T: tumor primario			
TX	El tumor primario no puede ser evaluado		
T0	No hay evidencia de tumor primario		
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> /displasia (tumor < 0.5 cm)		
T1	El tumor invade la submucosa y es < 1 cm en tamaño		
T2	El tumor invade la <i>muscularis</i> propia o es > 1 cm en tamaño		
T3	El tumor penetra la subserosa		
T4	El tumor invade peritoneo visceral u otros órganos adyacentes		
N: ganglios regionales			
NX	Los ganglios regionales no pueden ser evaluados		
N0	No hay involucro de ganglios regionales		
N1	Metástasis en ganglios regionales		
M: metástasis a distancia			
MX	Las metástasis no pueden ser evaluadas		
M0	No hay evidencia de metástasis a distancia		
M1	Metástasis a distancia		
Estadios			
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIa	T2	N0	M0
IIb	T3	N0	M0
IIIa	T4	N0	M0
IIIb	T1-4	N1	M0
IV	T1-4	NO-1	M1

se hace cirugía radical con disección ganglionar para TNEG de tipos I y II, reservándose para los subtipos III y IV, en los cuales aplican los mismos principios que para el adenocarcinoma gástrico.

Los tumores pequeños con crecimiento en áreas de gastritis crónica atrófica y apariencia histopatológica benigna generalmente se manejan mediante resección endoscópica o simple vigilancia.²⁹⁹ Esto aplica particularmente en los TNEG tipos I y II, que tienen un curso clínico indolente. Las lesiones < 1 cm deben ser reseçadas endoscópicamente con seguimiento de intervalo. Las lesiones > 1 cm pueden requerir resección endoscópica submucosa, la cual se puede realizar varias veces mientras no haya evidencia de invasión. La tasa de recurrencia en una serie de pacientes tratados endoscópicamente fue de 63.6%, con una mediana de seguimiento de ocho meses; de ellos, 66.6% tuvieron una segunda recurrencia.³¹⁹

Si bien el TNM utiliza como punto de corte 1 cm para dividir T₁ y T₂, existe inconsistencia en las guías en cuanto a que los tumores entre 1 y 2 cm deben ser tratados con resección local. La recurrencia tras la resección local de tumores tipo I es la regla, dado que persiste la hipergastrinemia asociada a gastritis crónica atrófica. Se ha considerado la antrectomía para reducir la producción de gastrina, particularmente en el contexto de lesiones múltiples, > 2 cm o con recurrencia temprana tras resección endoscópica. Algunas series pequeñas han demostrado reducción del número y el tamaño de los tumores tras este procedimiento; sin embargo, también se han reportado casos en los que la antrectomía no previene el desarrollo de los tumores. Dado que el riesgo de malignidad en tumores de tipo I es extraordinariamente bajo, en general se recomienda un abordaje conservador mientras no se presenten características endoscópicas o histopatológicas adversas.

Las guías de manejo se basan en recomendaciones de consenso sustentadas en revisiones epidemiológicas y evaluación del comportamiento biológico tumoral, sin que existan estudios aleatorizados que apoyen dichas recomendaciones. La figura IV-18 muestra un algoritmo del manejo de TNEG bien diferenciados.³²⁰ Aunque no existen datos claros que impliquen una asociación entre las metástasis ganglionares y el pronóstico en las lesiones de tipo III, las guías europeas recomiendan una linfadenectomía similar al adenocarcinoma gástrico en el tratamiento quirúrgico de TNEG de tipo III. Asimismo, se recomienda la resección quirúrgica en lugar de la endoscópica cuando este tipo de lesiones penetran hasta la submucosa.³²¹

La cirugía para gastrinomas (que pueden localizarse en el estómago-TNEG tipo II) debe incluir duodenotomía de rutina con transiluminación transoperatoria, dado que estos tumores frecuentemente son < 1 cm de diámetro. Los tumores < 1 cm generalmente se tratan mediante enucleación (si es posible) o resección local. Existen reservas acerca del tratamiento endoscópico de los gastrinomas duodenales, dado que se asocian a metástasis ganglionares en más de 50% de los casos, con frecuencia son multifocales y asociados a macroadenomas en NEM-1, y son mejor tratados mediante pancreatoduodenectomía. Se ha recomendado la colecistectomía profiláctica en el momento de la cirugía para evitar la toxicidad por el uso de análogos de la somatostatina o quimioembolización en el futuro. Todos los tumores funcionales requieren terapia preoperatoria con análogos de la somatostatina para evitar crisis carcinoide.

Los TNEG tipo I pueden ser tratados con análogos de la somatostatina, como octreótida LAR y su análogo de larga duración, la pasireotida LAR, ambos igual de efectivos. Este tratamiento ha demostrado que causa regresión del TNEG tipos I y II cuando se encuentran más de cinco lesiones en el cuerpo y el fondo, < 1 cm con biopsia que confirma tumor neuroendocrino bien diferenciado. Sin embargo, la secreción de gastrina no se reduce, por lo que la vigilancia endoscópica continúa siendo necesaria. La evidencia que confirma la utilidad del tratamiento médico se limita a series muy pequeñas (< 10 pacientes) y se reserva para los pacientes no candidatos a otros tratamientos. Por otra parte, se ha reportado el requerimiento de terapia de mantenimiento a largo plazo, ya que la progresión es la regla.^{322,323} Los análogos de somatostatina no se aconsejan para tumores tipos III y IV, en los que la resección quirúrgica es la primera elección.



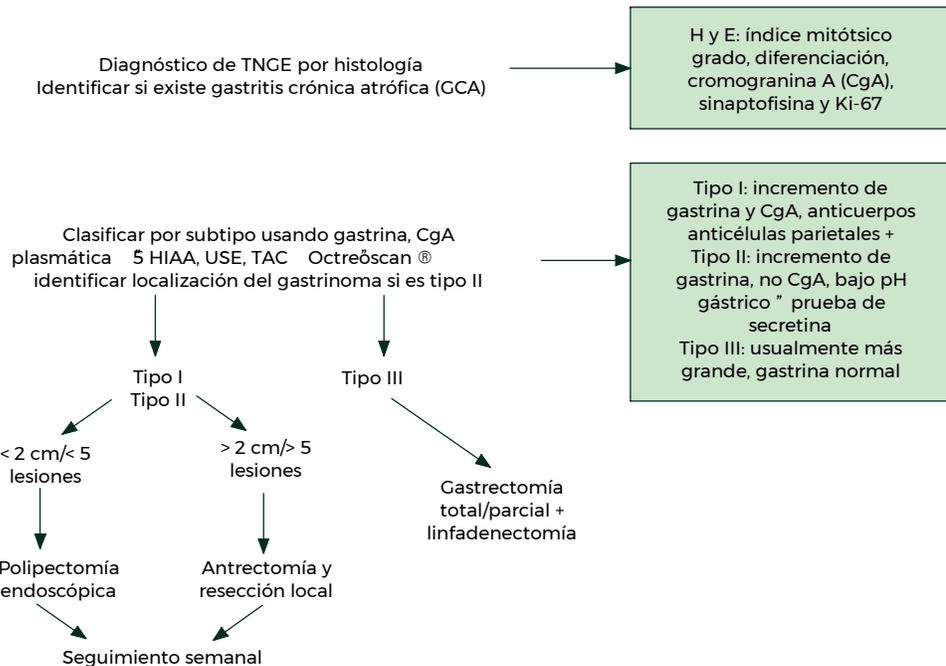


Figura IV-18. Algoritmo de manejo de tumores neuroendocrinos gástricos bien diferenciados. Adaptado de Crosby DA et al.: Gastric neuroendocrine tumours. *Dig Surg* 2012; 29:331-48. TNEG: tumor neuroendocrino gástrico; CgA: cromogranina A; HIAA: hidroxindol acético; TAC: tomografía axial computarizada; USE: ultrasonido endoscópico.

Tratamiento de los tumores neuroendocrinos gástricos metastásicos

Los análogos sintéticos de somatostatina son la terapia médica más exitosa para el manejo de la enfermedad metastásica sintomática,³⁰² ya que reducen el enrojecimiento en más de 70% y la diarrea en más de 60% de los pacientes con síndrome carcinoide. En algunos estudios prospectivos, por ejemplo el estudio *Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients with Metastatic Neuroendocrine Midgut (PROMID)*, se inhibe el crecimiento tumoral, aunque no se incluyeron pacientes con TNEG. La cirugía es un componente importante en el manejo de metástasis hepáticas por TNE, tanto para la supervivencia como para control sintomático, particularmente para pacientes en los que la resección con intento curativo no es posible.

Se ha reportado una supervivencia a cinco años de 76 a 81% con resección quirúrgica agresiva, en comparación con 20 a 30% si no se brinda tratamiento.³²⁴ La supervivencia está limitada con compromiso hepático extenso.

La embolización de la arteria hepática se puede utilizar para el control sintomático y el control de la enfermedad metastásica usualmente en pacientes no candidatos a resección quirúrgica. Se logra una respuesta bioquímica en 80% de los pacientes y un incremento de la mediana de supervivencia; sin embargo, la duración de la respuesta sólo es de 4 a 24 meses.³²⁵ La adición de agentes quimioterapéuticos a la embolización puede mejorar los resultados. Las metástasis hepáticas pequeñas pueden ser tratadas mediante ablación con radiofrecuencia o crioblación mediante un abordaje percutáneo o laparoscópico, generalmente combinado con resección quirúrgica de otras lesiones. El impacto en el pronóstico de este abordaje se desconoce.

Para el pequeño grupo de pacientes con TNEG de tipos III y IV la quimioterapia puede indicarse como tratamiento adyuvante o para control de enfermedad metastásica. Desafortunadamente los TNE son más o menos quimiosensibles. La mayoría de los estudios incluyen pacientes con TNE en varias localizaciones, dificultando la interpretación de resultados. La quimioterapia se reserva generalmente para los pacientes con metástasis sintomáticas o progresivas en lugar de los análogos de la somatostatina.

El papel de la quimioterapia adyuvante en los TNE poco diferenciados o de tipo III no está claro y no existe un régimen estándar. Los pacientes con metástasis hepáticas susceptibles a resección deben ser llevados a cirugía. La combinación más frecuente consiste en estreptozotocina, 5-fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida.³²⁰ Sólo un tercio de los pacientes muestran respuesta y el efecto no es prolongado (mediana de supervivencia 11 meses). El etopósido y el cisplatino se utilizan en tumores poco diferenciados. La temozolamida —una alternativa oral a la dacarbazina— ha mostrado tasas de respuesta similares a las de otros agentes cuando se utiliza en combinación con capecitabina o talidomida.

La adición de interferón a la octreótida o al fluorouracilo incrementa la respuesta bioquímica a 50%, pero sólo de 10 a 20% de los pacientes tienen una respuesta objetiva en el tumor.³²⁰ Se ha demostrado la utilidad de las terapias blanco, como everolimus o sunitinib en los TNE pancreáticos, pero su utilidad en los TNEG no está probada.

Los pacientes que muestran una captación importante de ³³In-octreótida y ¹²³I-MIBG en el gammagrama diagnóstico pueden responder al tratamiento con radioisótopos marcando los análogos de la somatostatina. Los péptidos con alta afinidad a los receptores de la somatostatina conjugados con el quelante DOTA se han marcado con emisores beta, como ⁹⁰Y o ¹⁷⁷Lu.

Los resultados iniciales han demostrado respuestas de 25%; sin embargo, la heterogeneidad de los pacientes incluidos dificulta la interpretación de resultados.³²⁶ La serie más grande que utilizó el emisor beta ¹⁷⁷Lu incluyó 310 pacientes, y demostró una respuesta completa de 2% y parcial de 28%, con una mediana de supervivencia libre de progresión de 40 meses. Las mejores respuestas ocurren en los TNE pancreáticos.³²⁷

Pronóstico

El pronóstico de los pacientes con TNE depende del sitio, la histología, la presencia de metástasis y el síndrome carcinoide. En general los pacientes tienen mayor riesgo de recurrencia si el tumor primario es > 2 cm, hay involucro ganglionar o el Ki-67 es > 5%, y deben tener un seguimiento más intensivo, incluyendo los niveles de 5-HIAA y CgA cada tres a seis meses, TC anual e imagen adicional (p. ej., gammagrama) si se detectan anomalías. El consenso actual es que el seguimiento debe ser bianual para los tumores tipo I y anual para los tipo II. En las áreas de gastritis crónica atrófica deberá tomarse una biopsia, debido al riesgo de desarrollo de adenocarcinoma. Los niveles de gastrina sérica deben ser monitoreados en los pacientes con tumores de tipos I y II. En los pacientes con tumores de tipo III bien diferenciados, tratados con intento curativo, se recomienda el monitoreo través de los niveles de CgA y métodos de imagen cada seis meses durante dos años y luego anualmente por tres años más. En los tumores bien diferenciados metastásicos la imagen se debe realizar cada tres meses.

El pronóstico varía en los TNEG, dependiendo del subtipo. La supervivencia a cinco años en los de tipo I es de 100% en muchas series, con sólo reportes de casos aislados de curso letal. La supervivencia a cinco años de los TNEG de tipo II es de 60 a 75%, lo cual refleja la morbilidad de la NEM-1 y el mayor potencial metastásico de estos tumores. Los tumores de tipo III han demostrado supervivencias a cinco años de hasta 75% después de resección radical. Los tumores de tipo IV tienen medianas de supervivencia que van de 6.5 a 14 meses. Entre los pacientes con gastrinomas metastásicos las tasas de supervivencia son de sólo 20 a 38%.

Tratamiento quirúrgico de los tumores neuroendocrinos del intestino delgado

Los tumores neuroendocrinos del yeyuno y del íleon suman de 25 a 30% de todos los TNE-GEP. Hasta entre 15 y 30% de estos pacientes desarrollan otras neoplasias en forma sincrónica o en forma metacrónica. A diferencia de las neoplasias neuroendocrinas gástricas y duodenales, las neoplasias neuroendocrinas de yeyuno e íleon no están asociadas con frecuencia a síndromes tumorales, como la neoplasia endocrina múltiple de tipo I o la neurofibromatosis.³²⁸

Hasta 94% de los pacientes se presentan con enfermedad metastásica a los ganglios linfáticos y el hígado en el momento del diagnóstico, y cursan con síndrome carcinoide por la liberación de serotonina y por el daño hepático y la alteración en su metabolismo.³²⁹

La cirugía se mantiene como el estándar de manejo y la única terapia curativa para los pacientes con tumores neuroendocrinos bien diferenciados del intestino medio. La supervivencia a cinco años para los TNE bien diferenciados con ganglios negativos del yeyuno y del íleon reportada es de 51 a 76%. La remoción quirúrgica del tumor primario y de los ganglios linfáticos es lo indicado en los pacientes sin metástasis hepáticas; se considera que la remoción del tumor primario aun en los pacientes con metástasis al hígado puede mejorar la sintomatología.³³⁰

En general se ha considerado que los TNE de yeyuno e íleon tienen un mayor potencial maligno. Aun las pequeñas lesiones pueden estar asociadas a enfermedad regional o metástasis a distancia, en la que los pacientes son diagnosticados en el momento de ser sometidos a una cirugía por otra razón. Estos hallazgos muchas veces son encontrados en los pacientes llevados a exploración quirúrgica por sangrado del tubo digestivo crónico, obstrucción intestinal o en el curso de una evaluación en la enfermedad metastásica. Independientemente de cómo se realice el diagnóstico, es necesaria la búsqueda intencionada de lesiones de menor tamaño en el mesenterio y en el intestino delgado mediante inspección ocular y palpación. En el abordaje por vía laparoscópica es conveniente la conversión al abordaje abierto para permitir una exhaustiva revisión, en virtud de que estos tumores pueden ser pequeños y múltiples.

Los tumores mayores de 1.5 cm de diámetro están usualmente asociados a metástasis en el momento de realizar la cirugía.³³¹

De ser posible, en especial en los pacientes con diagnóstico de síndrome carcinoide, se recomienda conservar el íleon distal y la válvula ileocecal para evitar mayor morbilidad secundaria a la diarrea con desequilibrio hidroelectrolítico y desnutrición. Se pueden utilizar técnicas de mapeo con colorantes para identificar la ruta de drenaje linfático y en lo posible evitar esta resección. Estos tumores pueden cursar con enfermedad voluminosa a nivel del mesenterio y causar obstrucción, isquemia o fibrosis, con retracción del tejido del mesenterio, donde el manejo genera mayor fibrosis, causando isquemia y posibilidad de obstrucción intestinal, que se relaciona con la progresión de la desmoplasia. Los síntomas de la isquemia producen obstrucciones parciales. Estos cuadros con frecuencia se dificultan por lo abigarrado de la presentación de ambos y tienden a ser difíciles de separar de los síntomas causados por el síndrome carcinoide.³³²

La técnica de separación y disección de estas complicaciones es difícil y laboriosa, por lo que el paciente debe ser valorado por el equipo multidisciplinario para evitar cirugías en los pacientes con tumores irreseccables.

Cerca de 80% de los pacientes llevados al quirófano son exitosamente resecados de la actividad tumoral en centros especializados, insistiendo en que siempre se debe hacer lo posible por conservar la longitud del tubo digestivo.

Se recomienda realizar una de colecistectomía en el momento de la exploración quirúrgica, porque la mayoría de los pacientes tienen mayor riesgo de presentar colestasis inducida por análogos de la somatostatina. La resección de recurrencias locoregionales aisladas y metástasis a distancia

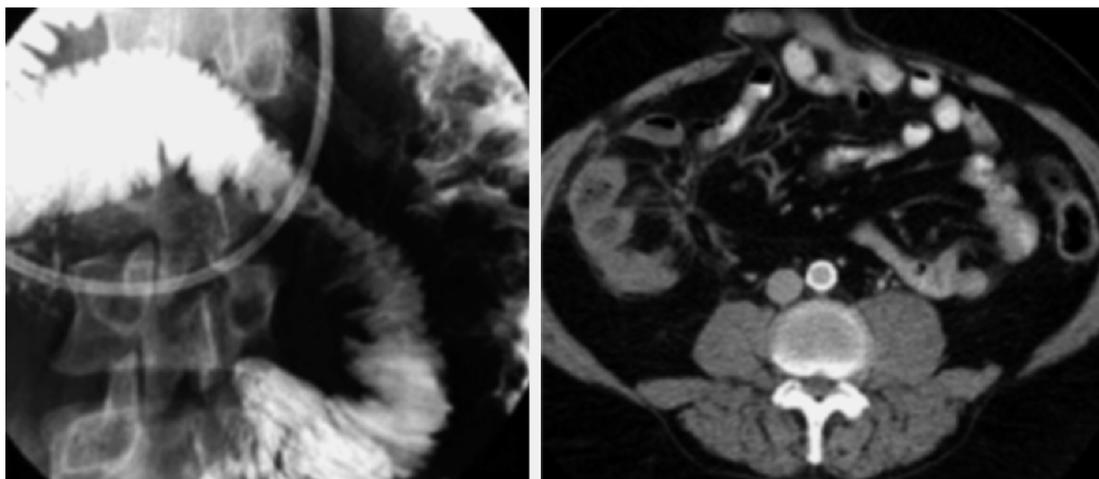


Figura IV-19. Tumores neuroendocrinos de intestino delgado.

o una enfermedad previamente irresecable que muestra regresión deben ser consideradas en los pacientes seleccionados con un adecuado estado funcional.³³³

El manejo de la enfermedad metastásica del hígado puede ser a través de la resección quirúrgica, que se logra en más de 90% de estos pacientes,³³⁴ mediante procedimientos ablativos, incluyendo crioblación, uso de alcohol y radiofrecuencia. Estos métodos son usualmente reservados para oligometástasis pequeñas no resecables de entre 5 y 7 cm de diámetro. Los autores que proponen la resección citorreductiva y la ablación citan numerosas series institucionales, reportando la paliación de síntomas y prolongación de la supervivencia; sin embargo, no se cuenta con estudios aleatorizados.³³⁵ La detumorización se propone como manejo paliativo de los síntomas del síndrome carcinoide en un esfuerzo para mejorar la supervivencia. En el manejo de la enfermedad hepática se indican la resección quirúrgica, la radiofrecuencia y la quimioembolización transarterial.³³⁶ La embolización y la quimioembolización transarteriales hepáticas están indicadas en los pacientes con enfermedad hepática difusa. El papel del trasplante hepático en los pacientes con enfermedad metastásica hepática no está definido.³³⁷

El tercer sitio de frecuencia de enfermedad metastásica de los TNE de yeyuno e ileon es el peritoneo, ya que primero es a los ganglios linfáticos y luego al hígado. La carcinomatosis peritoneal se presenta en los centros especializados entre 19 y 33% de los pacientes. Se recomienda el uso del índice pronóstico de Lyon y la realización de cirugía citorreductiva con peritonectomía, con el objetivo de remover todo tumor visible en combinación con quimioterapia intraperitoneal hipertérmica. Sin embargo, aún falta por definir el efecto de la quimioterapia intraperitoneal en los TNE;³³⁸ por tanto, la tendencia se dirige a la realización de la citorreducción con peritonectomía sin la quimioterapia intraperitoneal mientras no se tenga evidencia de que los pacientes con carcinomatosis peritoneal —que es un factor de mal pronóstico— tienen variantes genéticas y/o moleculares diferentes (figura IV-19).³³⁹

Manejo quirúrgico en los pacientes con síndrome carcinoide

Este grupo de pacientes es de difícil manejo, ya que presentan un estado de cambios repentinos ante los menores estímulos o procedimientos de mínima invasión.

El grado, la severidad y el riesgo de la crisis, así como su gravedad, son difíciles de prever, pero los pacientes con rubor continuo y síndrome poco controlado tienen un riesgo incrementado. La

presentación clásica de rubor cutáneo y diarrea secretora del síndrome ocurre en menos de 10% de los pacientes, y comúnmente en los que tienen metástasis hepáticas.³⁴⁰

El riesgo también se incrementa con la manipulación del tumor, principalmente en los tumores grandes y voluminosos productores de serotonina. Lo mismo ocurre con la manipulación de las metástasis hepáticas en el momento de realizar la resección quirúrgica.

Las crisis carcinoides se pueden manifestar por hipotensión o por hipertensión arterial, rubor, taquicardia o bradicardia, broncoespasmo y colapso vasomotor total.

En los centros especializados la mejor manera de evitar complicaciones es tratando de impedir las crisis. Es mandatorio el control preoperatorio, que incluye corrección hidroelectrolítica, metabólica y nutricional.

La premedicación con agentes subcutáneos en una dosis de 250 a 500 µg es suficiente para la prevención en muchos procedimientos menores. Se recomienda tener una dosis extra de 250 µg preparada en el quirófano, que debe ser administrada en caso necesario. En las cirugías mayores se debe administrar una dosis de 250 a 500 µg seguida de infusión continua de 50 a 500 µg durante el procedimiento. Se recomienda retirar de forma gradual 50% de la dosis diaria hasta el destete seguro y completo. La preparación preoperatoria debe incluir también pulsos cortos de esteroides y antihistamínicos, pero con precaución en los pacientes diabéticos, ya que pueden complicar el manejo de la glucemia. La hipotensión transoperatoria no debida a pérdidas sanguíneas se debe manejar con bolos de octreótida subcutáneos, esteroides y expansores de volumen. El broncoespasmo puede ser manejado también de esta manera. Se deben evitar los vasopresores porque pueden incrementar la liberación de aminas vasoactivas y serotonina. Se pueden usar dosis bajas de dopamina, vasopresina y fenilefrina.³⁴¹

Tratamiento quirúrgico de los tumores neuroendocrinos del duodeno

Los TNE del duodeno incluyen cinco tipos de tumores:

1. Gastrinomas duodenales.
2. Somatostatina duodenal.
3. Tumores neuroendocrinos no funcionantes.
4. Paraganglioma duodenal gangliocítico.
5. Carcinomas neuroendocrinos.

Muchos estudios también diferencian los carcinoides del ampulla de Vater y los carcinomas periampolares de otros tumores neuroendocrinos duodenales, gracias a las diferencias en su presentación clínica, histológica, inmunohistoquímica y de crecimiento.^{342,343}

Más de 80% de los tumores neuroendocrinos del duodeno no están asociados a síndromes clínicos.³⁴⁴

El tratamiento óptimo de estos tumores es la escisión radical, sea transendoscópica o quirúrgica. En las lesiones de pólipos menores de 1 cm localizados en el bulbo duodenal la realización de una polipectomía puede ser un método terapéutico suficiente.

La presencia de adenomegalias regionales se debe documentar de manera preoperatoria mediante ultrasonido transendoscópico, para las cuales se indica la realización de linfadenectomía, pero se insiste en que, si es posible, los TNE originados en el duodeno deben ser resecaos endoscópicamente. La resección transduodenal con o sin linfadenectomía y la pancreatoduodenectomía son otras opciones para el manejo quirúrgico del tumor primario duodenal no metastásico. Cuando se realiza la resección endoscópica se aconseja el seguimiento clínico de estos pacientes con panendoscopia.³⁴⁵

La resección del tumor primario se debe realizar a pesar de la presencia de enfermedad metastásica en el momento de la cirugía, lo que lleva a estabilización de la enfermedad y a la reducción de la intensidad de los síntomas.³⁴⁶

El tratamiento quirúrgico óptimo de los carcinomas neuroendocrinos del ampulla está aún bajo debate: la escisión local amplia más disección ganglionar linfática se han sugerido para los tumores menores de 2 cm; sin embargo, no se encuentra diferencia en el pronóstico al comparar con procedimientos quirúrgicos más radicales, ya que los ganglios linfáticos regionales han sido reportados positivos hasta en 53% de los pacientes con tumores menores de 2 cm. Además, se ha reportado enfermedad metastásica en los pacientes con tumores entre 0.5 y 0.9 cm.³⁴⁷ Por lo tanto, un método quirúrgico más radical, como la pancreatoduodenectomía (cirugía de Whipple), parece ser el tratamiento más apropiado para los carcinoides del ampulla, independientemente del tamaño de la lesión.^{348,349}

Los tumores localizados en la submucosa menores de 1 cm y sin ganglios linfáticos regionales pueden ser resecados con la combinación de técnicas de resección del tumor de espesor completo con técnica endoscópica bajo monitoreo laparoscópico y cierre del defecto quirúrgico en el duodeno por laparoscopia.³⁵⁰

Manejo quirúrgico de los gastrinomas duodenales

En general el manejo quirúrgico de los gastrinomas depende del resultado de los estudios de localización preoperatoria, así como de los hallazgos de la laparotomía exploradora. En los pacientes con gastrinoma oculto se recomienda la observación o una laparotomía exploradora, incluyendo una duodenectomía y la realización de un ultrasonido intraoperatorio con enucleación o resección local del tumor si se identifica la lesión, realizando además una disección ganglionar periduodenal. Cuando se cuenta con el diagnóstico preoperatorio de gastrinoma duodenal se recomienda el manejo con duodenectomía mediante ultrasonido transoperatorio con resección o enucleación del tumor y disección linfática periduodenal.

El manejo del paraganglioma duodenal gangliocítico es netamente quirúrgico; la resección quirúrgica con márgenes es lo indicado.³⁴⁵

Tratamiento quirúrgico de los tumores neuroendocrinos del apéndice

Los TNE del apéndice cecal se pueden curar con apendicectomía si el tumor está en la punta y su diámetro es menor de 2 cm o igual y no hay invasión al mesoapéndice.³⁵¹

Una cirugía más radical se debe realizar (por ejemplo, hemicolectomía derecha) en las siguientes situaciones: tumor mayor de 2 cm, invasión al mesoapéndice y/o márgenes positivos. La ubicación del tumor en la base del apéndice justifica la realización de la hemicolectomía.³⁵² Los tratamientos más agresivos se deben individualizar según el caso y generalmente no están justificados (figura IV-20).

Si los márgenes son dudosos o no son claros, la reintervención debe ser considerada hasta tres meses después de la apendicectomía; no hay datos que sustenten que el tratamiento en dos pasos sea un factor pronóstico negativo.

En los estados avanzados de la enfermedad, como la presencia de tumores metastásicos, se sugiere aplicar las técnicas de manejo para cáncer colorrectal.³⁵³

La Organización Mundial de la Salud propuso en 2000 una clasificación para los TNE del apéndice que ayuda a orientar el manejo quirúrgico de estos tumores (cuadro IV-9).

En los pacientes que presentan TNE del tipo de células caliciformes la hemicolectomía es considerada el estándar de tratamiento, agregando salpingooforectomía en las mujeres. Esta cirugía se debe realizar después de que se hizo la apendicectomía y de conocer el resultado de la estirpe histológica.³⁵⁵ La selección de manejo en estos pacientes con la sola apendicectomía debe ser cuidadosamente individualizada en casos en los que el factor de riesgo de diseminación locorregional o de metástasis es nulo.³⁵⁶

El manejo de las metástasis hepáticas no difiere del manejo del resto de los TNE.



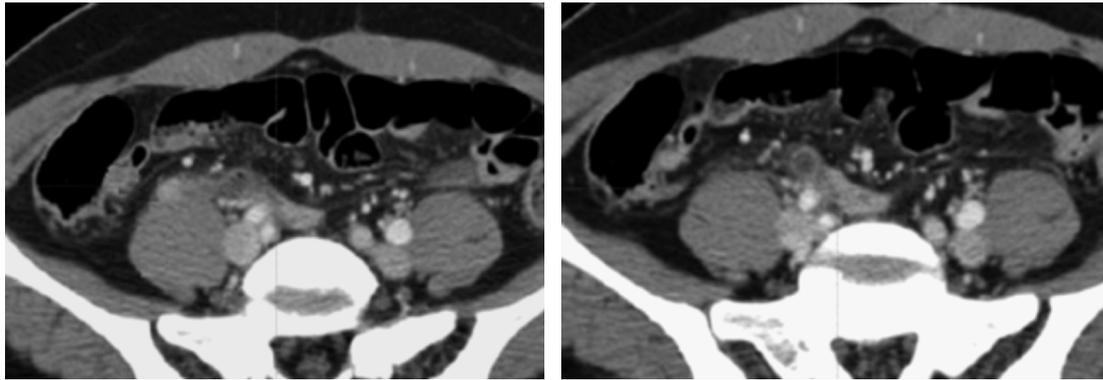


Figura IV-20. Tumores neuroendocrinos de apéndice.

Tratamiento quirúrgico de los tumores neuroendocrinos de colon y recto

El tratamiento quirúrgico de los TNE del colon es similar al realizado para los adenocarcinomas del colon, en el que las lesiones menores de 2 cm pueden ser resecaadas a través de endoscopia, mediante polipectomía o resección mucosa transendoscópica. En el momento del diagnóstico la mayoría de ellos son tumores invasores que rebasan la *muscularis* propia y son mayores de 2 cm de diámetro. Por lo tanto, el manejo debe ser la colectomía con resección oncológica de los ganglios linfáticos. Muchos de estos pacientes cursan con cuadros obstructivos, por lo que la cirugía puede conllevar también el manejo paliativo.³⁵⁷

El tratamiento quirúrgico de los TNE del recto está principalmente establecido por el tamaño del tumor debido al bajo riesgo de metástasis. Los tumores entre 1 y 2 cm confinados a la mucosa o la submucosa pueden ser manejados con resección endoscópica. La polipectomía endoscópica está indicada para las pequeñas lesiones polipoideas superficiales (figura IV-21).

La microcirugía endoscópica transanal se aconseja para las lesiones de base más ancha, confinadas a la submucosa y menores de 2 cm. Permite la escisión del espesor total y la baja tasa de magnificación de la lesión. Es una buena alternativa para las lesiones polipoideas de difícil resección por métodos endoscópicos convencionales.

Otra indicación de este procedimiento es en los pacientes con márgenes positivos en la resección endoscópica, en los que las metástasis a los ganglios linfáticos son excluidas con el uso del ultrasonido endoscópico o en los pacientes como técnica de salvamento después de resección por polipectomía con márgenes quirúrgicos positivos.³⁵⁸

Los tumores mayores de 2 cm T3 o T4 con grado tumoral G3 que invaden la *muscularis* propia y los tumores con ganglios linfáticos involucrados deben ser manejados en forma similar al adeno-

Cuadro IV-9. Clasificación de los tumores neuroendocrinos de apéndice según la Organización Mundial de la Salud

1.1	Bien diferenciado con comportamiento benigno, no funcionante, confinado a la pared del apéndice, con un diámetro máximo o igual a 2 cm, sin angioinvasión
1.2	Bien diferenciados con comportamiento incierto, no funcionantes, confinado a la subserosa, diámetro mayor de 2 cm o con angioinvasión
2	Carcinoma endocrino bien diferenciado (carcinoide maligno) de bajo grado de malignidad, que invade el mesoapéndice o más allá, y/o metástasis ³⁵⁴

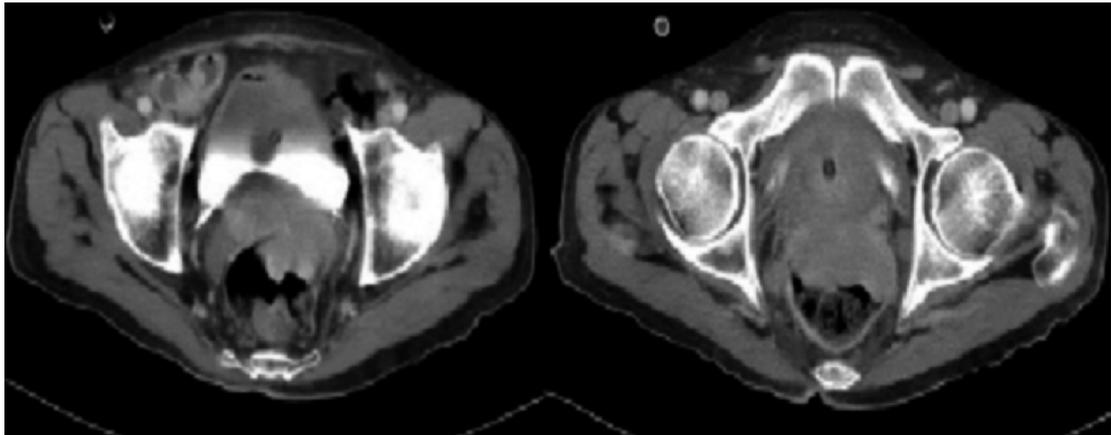


Figura IV-21. Tumores neuroendocrinos de recto.

carcinoma de recto, con técnicas que incluyan resección anterior baja o resección abdominoperineal, dependiendo de la distancia de la lesión al margen anal.

La resección de tumores pequeños se debe realizar con principios oncológicos y cuando cursen con obstrucción, aunque no hay evidencia de mejoría de la supervivencia general.³⁵⁹

Los resultados del manejo de las lesiones entre 1 y 2 cm no es aún clara, el riesgo de enfermedad metastásica está entre 10 y 15%. En los tumores mayores de 2 cm la probabilidad de metástasis va de 60 a 80%;⁵⁵⁹ la invasión a la *muscularis* propia es común en este grupo de pacientes e indica un alto potencial metastásico, por lo que se recomienda el manejo radical con escisión mesorrectal completa.³⁶⁰

Tumores neuroendocrinos de tumor primario desconocido

Los TNE se originan de células de los sistemas nervioso y endocrino. Se producen generalmente en el páncreas, la paratiroides, las glándulas adrenales, la hipófisis, la tiroides (células parafoliculares), el pulmón y las células argentafines del tracto digestivo.

Los TNE pueden ser clasificados en funcionales o no funcionales de acuerdo con su capacidad para secretar hormonas. Los tumores funcionalmente activos se definen por las hormonas que secretan; incluyen insulinos, gastrinomas, VIPomas y glucagonomas, entre otros. Todos los TNE tienen potencial maligno y pueden generar metástasis a los ganglios, el hígado, los huesos, los pulmones, el sistema nervioso y otros órganos.

La base de datos del SEER reporta una incidencia ajustada de TNE de 5.25 casos por 100,000 personas en 2004.³⁶¹

La *National Comprehensive Cancer Network* divide a los TNE en las siguientes categorías:³⁶²

- Tumores neuroendocrinos bien diferenciados (antes carcinoides) (tracto gastrointestinal).
- Tumores de los islotes pancreáticos.
- TNE de tumor primario desconocido.
- Tumores de la glándula suprarrenal (incluyendo adrenocorticales e incidentalomas).
- Feocromocitomas/paragangliomas.
- Tumores poco diferenciados (alto grado o anaplásicos, o anaplásicos de células grandes o pequeñas).
- Neoplasia endocrina múltiple tipo 1.
- Neoplasia endocrina múltiple tipo 2.

Los TNE funcionales pueden causar síntomas por la liberación de hormonas, pero los no funcionales con frecuencia son clínicamente silentes; sin embargo, estos tumores no funcionales pueden causar síntomas originados por el tumor primario o metástasis, como dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen (metástasis hepáticas), dolor lumbar (metástasis óseas) o dolor abdominal (obstrucción intestinal). Entre los ejemplos de síndromes funcionales por producción hormonal se incluyen hipoglucemia por insulinoma, enfermedad ulcerosa péptica y diarrea por gastrinoma y *rash*, estreñimiento e hiperglucemia por glucagonomas. El síndrome carcinoide originado por secreción de aminas vasoactivas de metástasis hepáticas de TNE incluye enrojecimiento (*flushing*), diarrea, cólico abdominal y broncoespasmo. En el contexto clínico apropiado estos síndromes conducen a la evaluación de los niveles hormonales, que en caso de estar elevados permiten el adecuado diagnóstico. La evaluación de los marcadores tumorales en adición a la CgA, la cual no ocasiona síntomas clínicos, pero es el marcador sérico más frecuentemente elevado en TNE, debe estar basada en la sospecha clínica de un síndrome en particular. Por otra parte, el algoritmo diagnóstico estará guiado por la caracterización bioquímica del tumor.

Los TNE se diagnostican conforme su morfología con tinción de hematoxilina y eosina, así como inmunohistoquímica (IHQ) para la identificación de proteínas citosólicas. Estas tinciones de IHQ con frecuencia incluyen CgA, un componente de gránulos densos vistos en los TNE, y la sinaptofisina, una proteína de membrana de las vesículas presinápticas.⁵⁶³ Ambos marcadores tienen una gran especificidad para la diferenciación neuroendocrina de los tumores. La agresividad de los TNE se evalúa histológicamente mediante su gradación (bien diferenciados, poco diferenciados y células pequeñas) y el índice mitótico, así como la tinción por IHQ de Ki-67 (índice de proliferación celular), el cual, si es > 20%, se considera del subtipo más agresivo, independientemente de las características histológicas. Dada la poca frecuencia de estos tumores, se recomienda la evaluación por parte de un patólogo experto.

Los tumores bien diferenciados progresan lentamente, por lo que sólo 21% de los pacientes en la base de datos del SEER se presentaron con metástasis a distancia. Este grupo incluye tumores bien diferenciados (carcinoides), tumores de los islotes pancreáticos, feocromocitomas, paragangliomas y carcinomas medulares. Los TNE poco diferenciados incluyen el carcinoma de células pequeñas, el carcinoma de células grandes y los antes llamados carcinoides atípicos. En contraste con los tumores bien diferenciados, estos tumores son agresivos, con una mediana de supervivencia de 10 meses. La mitad de los pacientes tienen metástasis a distancia en el momento del diagnóstico.

Diagnóstico de los tumores neuroendocrinos de tumor primario desconocido

Aunque la mayoría de los TNE tienen un origen conocido, en una minoría éste no se identifica. En el análisis de la base de datos del SEER el sitio de origen primario no pudo ser identificado en 4,752 casos (13%) de 35,618 TNE.³⁶¹ Además, los TNE constituyen menos de 5% de los cánceres de sitio primario no conocido.³⁶⁴ Los TNE bien diferenciados de bajo grado constituyen sólo 10% de los TNE de tumor primario no conocido, mientras que los pobremente diferenciados constituyen la mayoría. La identificación de un TNE de primario no conocido es un diagnóstico de exclusión una vez que se ha realizado sin éxito una búsqueda exhaustiva de una lesión primaria. Con los métodos actuales de imagen cada vez más sofisticados, los tumores metastásicos que antiguamente se habían atribuido a otros orígenes actualmente han sido identificados como TNE. En comparación con otros tumores malignos de tumor primario no conocido, los TNE tienen un pronóstico más favorable, de tal forma que es extraordinariamente importante realizar en estos tumores un abordaje adecuado para brindar el tratamiento óptimo.

La evaluación de los TNE de origen no conocido inicia con una evaluación completa de los antecedentes familiares del paciente. Esta evaluación permite identificar a pacientes con riesgo elevado de presentar síndromes familiares, como la neoplasia endocrina múltiple de tipos 1 o 2. Por otra

parte, aunque la mayoría de los TNE bien diferenciados de tumor primario no conocido son no funcionales, los marcadores tumorales, aunque no son diagnósticos, pueden sugerir la localización de la lesión primaria. Así, la evaluación de la mayoría de estos tumores requiere estudios adicionales de imagen para confirmar el sitio del tumor primario.

Así como la IHQ permite identificar un tumor de origen neuroendocrino, puede también auxiliar en la localización del sitio de origen, especialmente en los tumores bien diferenciados. Oien³⁶³ describió que el factor de transcripción tiroideo 1 (TTF1) se encuentra presente en 43% de los tumores pulmonares y que CDX2 (proteína caudal homeobox 2) se encuentra en 86% de los tumores de colon y de apéndice. Así, un tumor bien diferenciado que es TTF1 negativo pero CDX2 positivo indica un probable origen apendicular o colónico. Estas características no aplican para TNE poco diferenciados. Recientemente se describieron estudios de biología molecular, utilizando reacción en cadena de la polimerasa para cuatro genes: *bombesin-like receptor-3*, receptor de opioide *kappa-1*, receptor de oxitocina y receptor de secretina. La evaluación de estos genes ha permitido identificar las metástasis como de sitio primario en el intestino delgado o el páncreas, con un valor predictivo positivo de 92.5 y 93.8%, respectivamente.³⁶⁵ Utilizar estos mismos genes en un clasificador de expresión genética permitió la identificación del sitio primario en 94% de 136 metástasis en un estudio reciente.³⁶⁶

Igual que en el abordaje de otros cánceres de origen no conocido, los estudios de imagen son indispensables en la evaluación de los TNE de tumor primario no conocido. Se recomienda la realización de una TC trifásica de tórax, abdomen y pelvis con énfasis en el hígado y el páncreas, o bien la imagen por RM, especialmente cuando los tumores primarios se sospechan en los pulmones, el páncreas o las glándulas adrenales. La ganancia diagnóstica de la TC varía dependiendo de la localización del tumor primario y su tamaño. En pacientes con metástasis hepáticas, por ejemplo, la TC fue mucho más efectiva para localizar el tumor primario en el páncreas que en el tracto gastrointestinal, quizá porque el tamaño de los tumores primarios del páncreas (7.48 cm) fue mucho mayor que el de los de intestino delgado (1.7 cm; $p < 0.01$) y colon (3.75 cm; $p < 0.01$).³⁶⁷ La endoscopia superior con enteroscopia o cápsula endoscópica y colonoscopia puede ayudar a la localización del tumor primario. En un estudio reciente se reportaron 390 pacientes con TNE metastásicos; en 11 de ellos (2.8%) no se encontró el tumor primario en los estudios de imagen habituales. La cápsula endoscópica identificó el sitio primario en el intestino delgado en 8/10 pacientes en quienes el procedimiento fue exitoso, sugiriendo que es un auxiliar diagnóstico muy valioso en estos casos.³⁶⁸ El ultrasonido endoscópico ayuda a la evaluación de tumores en el páncreas en pacientes cuyos datos clínicos o de laboratorio sugieran este órgano como sitio primario.³⁶⁹

El Octreoscan® se utiliza en la evaluación de los TNE, tomando ventaja de la presencia de receptores de somatostatina en las células de estos tumores. El estudio, igual que la TC o la RM, se ve limitado por el tamaño del tumor primario (resolución mínima de 5 a 10 mm). Este estudio también es útil para evaluar la posible utilización de análogos de somatostatina en el tratamiento de estos tumores. La PET con (¹⁸F)FDG es otro estudio de imagen que puede identificar el tumor primario, especialmente en los casos negativos al Octreoscan®. Con frecuencia el Octreoscan® es negativo en los TNE agresivos, como la mayoría de los casos de tumor primario desconocido, por lo que en ellos se debe considerar la imagen de PET con (¹⁸F)FDG. Otros radiomarcadores han sido evaluados para su utilización con PET, encontrando elevadas sensibilidad y especificidad. En un estudio que evaluó a 164 pacientes con TNE con ⁶⁸Ga-DOTANOC PET/TC la sensibilidad fue de 94.8%, la especificidad de 86.5%, el valor predictivo positivo de 91% y el valor predictivo negativo de 92%, para una exactitud diagnóstica de 91.4%, independientemente de la presencia o no de síntomas clínicos, la elevación o no de marcadores serológicos, o la imagen sugestiva o no de tumor primario.³⁷⁰ Otro marcador es la ¹⁸F-fluorodeoxifenilalanina, la cual ha demostrado una sensibilidad de 44% para la detección de TNE bien diferenciados.³⁷¹ Un estudio prospectivo reciente comparó la SPECT-TC



para receptores de somatostatina, ^{68}Ga -DOTATATE PET/TC y *diffuse weighted*-RM en pacientes con TNE de tumor primario desconocido. Dos de las lesiones primarias fueron detectadas solamente por ^{68}Ga -DOTATATE PET/TC, con sensibilidad para este estudio, SPECT-TC y DW-RM de 0.96, 0.60 y 0.72, respectivamente, especificidad de 0.97, 0.99 y 1.00 y exactitud diagnóstica de 0.97, 0.86 y 0.91, respectivamente. Los autores concluyeron que el ^{68}Ga PET/TC es más sensible para la detección de TNE bien diferenciados, especialmente en los huesos y aquellos de tumor primario no conocido, por lo que recomiendan su utilización rutinaria. La DW-RM se puede utilizar como alternativa en los pacientes en quienes se quiera evitar la exposición a radiación, pero el SPECT-TC se debe utilizar sólo en caso de que los otros dos estudios no estén disponibles.³⁷²

Con frecuencia los tumores de células pequeñas se originan en los pulmones, de tal forma que la TC o la broncoscopia son un primer e importante paso en la búsqueda del sitio primario. Hay que tener en mente los carcinomas de células pequeñas extrapulmonares, los cuales se pueden encontrar (por orden de frecuencia) en el cérvix, el esófago, la faringe, la laringe, el colon, el recto y la próstata.³⁶² Dada la elevada frecuencia de metástasis al sistema nervioso, se debe incluir la evaluación por imagen del mismo (RM) en la valoración de estos tumores. La exploración quirúrgica es la última opción para determinar el origen de un TNE de tumor primario no conocido.

Tratamiento de los tumores neuroendocrinos de tumor primario no conocido

Si la localización del tumor se identifica siguiendo las guías de abordaje delineadas anteriormente, el tumor debe ser tratado de acuerdo con el sitio de origen. La ubicación del sitio primario es indispensable para considerar una potencial resección quirúrgica. Si el sitio primario no se identifica, el paciente debe recibir tratamiento basado en el grado de diferenciación del tumor. Dado que la mayoría de los TNE de tumor primario desconocido son poco diferenciados con un curso clínico agresivo, la búsqueda del tumor primario debe balancearse contra la necesidad de iniciar rápidamente un tratamiento. Además, en estos casos en particular la identificación del tumor primario no necesariamente cambia el plan de tratamiento. Así, cuando no se identifica el sitio primario los tumores bien y moderadamente diferenciados deben ser tratados como tales, pero los pobremente diferenciados deben recibir terapia como tumores de células pequeñas.

Los pacientes con enfermedad metastásica locorregional u oligometastásica de TNE bien o moderadamente diferenciados son susceptibles de resección con márgenes negativos y deben ser sometidos a resección quirúrgica. En este contexto no se recomienda la terapia adyuvante. Las guías de la *National Comprehensive Cancer Network* recomiendan vigilancia después de la resección y reevaluación trimestral durante 12 meses y luego cada 6 a 12 meses.³⁶² Las evaluaciones incluyen historia clínica y exploración física, así como estudios de imagen dirigidos a los principales sitios de posibilidad de recurrencia.

Para los TNE de tumor primario desconocido bien y moderadamente diferenciados las modalidades terapéuticas de primera línea incluyen octreótida, observación o resección si es posible. Para Spigel,³⁶⁴ la octreótida no sólo tiene un papel para reducir los síntomas originados por un exceso hormonal, sino que se considera un tratamiento antineoplásico de primera línea en los pacientes con tumores positivos en el Octreoscan®. El estudio PROMID prospectivo, aleatorizado y doble ciego que comparó octreótida con placebo demostró un incremento significativo en el tiempo a la progresión del tumor en el grupo tratado con octreótida (14.3 vs. 6 meses en el grupo placebo; cociente de riesgos 0.34; $p = 0.000072$) en tumores tanto funcionales como no funcionales, demostrando la actividad antineoplásica de este agente.³⁷³ En general, dado el curso indolente de estos tumores, la resección quirúrgica o la citorreducción pueden considerarse en los pacientes cuyos síntomas no sean adecuadamente controlados solamente con octreótida.³⁷⁴

Por otra parte, el sunitinib, un inhibidor multiobjetivo (*multitarget*) de tirosincinasa, y el everolimus, un inhibidor mTOR, han demostrado actividad antitumoral en los TNE. En un estudio fase

III que comparó el sunitinib con el placebo en pacientes con tumores pancreáticos bien diferenciados la administración diaria de sunitinib mejoró la supervivencia libre de progresión, la supervivencia global y la respuesta objetiva, en comparación con el placebo.³⁷⁵ Por su parte, otro estudio demostró el beneficio del everolimus en los TNE pancreáticos bien o moderadamente diferenciados que hubieran mostrado progresión en los 12 meses previos.³⁷⁶

Los TNE con un Ki-67 > 20% deben ser considerados para quimioterapia citotóxica para lograr el control de la enfermedad.

En los pacientes con metástasis hepáticas como único sitio de enfermedad hay que considerar las terapias dirigidas, sea ablativas (radiofrecuencia, crioterapia, microondas) o con quimioembolización o radioembolización. Estas modalidades producen una respuesta tumoral y una mejoría de los síntomas, aunque el efecto en la supervivencia global es desconocido. Igual que los tumores bien diferenciados, los poco diferenciados deben ser evaluados para reseccabilidad. Si son considerados reseccables, el tratamiento implica resección y quimioterapia con o sin radioterapia, similar a las guías de tratamiento del carcinoma de células pequeñas de pulmón. Para los tumores irreseccables confinados a un órgano el tratamiento es con quimioterapia con radiación. La vigilancia después de la resección para enfermedad localizada incluye historia clínica y exploración física, así como la determinación de marcadores tumorales cada tres meses durante el primer año y después cada seis meses.

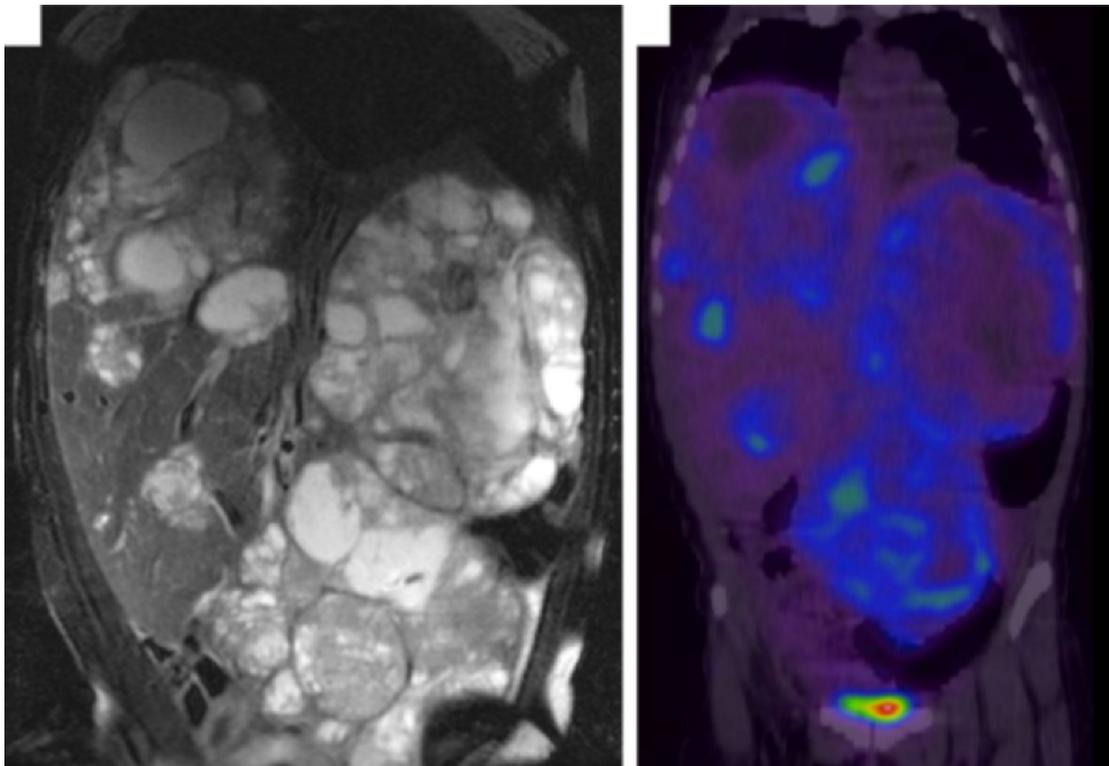


Figura IV-22. Tomografía computarizada por emisión de fotón único-tomografía computarizada con octreótida con captación difusa de lesiones masivas en toda la glándula hepática. Cortesía del Dr. Mario Vilatobá Chapa, Jefe del Departamento de Trasplantes, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

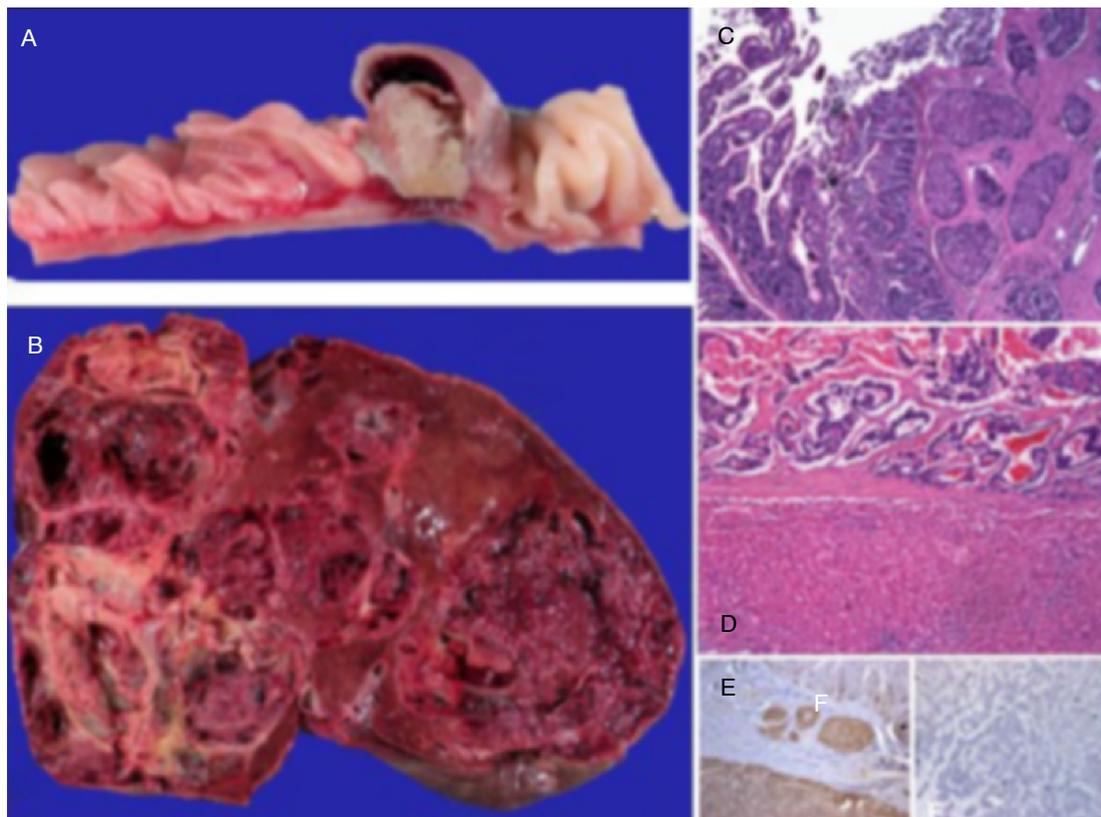


Figura IV-23. **A.** Estudio histopatológico que demuestra tumor de 1 cm en el borde antimesentérico del yeyuno. **B.** Con lesiones metastásicas difusas en el hígado explantado (**C** y **D**) que correspondieron a tumor neuroendocrino bien diferenciado. **E.** Cromogranina positivo en forma difusa. Cortesía del Dr. Armando Gamboa Domínguez Jefe del Departamento de Patología, y del Dr. Mario Vilatobá Chapa, Jefe del Departamento de Trasplantes, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

Los TNE poco diferenciados de tumor primario desconocido son tratados con regímenes de quimioterapia similares a los del carcinoma de pulmón de células pequeñas, incluyendo la terapia basada en platino con etopósido.

En un estudio fase II de pacientes con carcinoma neuroendocrino poco diferenciado en el que en 62% de los pacientes se desconocía el sitio primario del tumor, que fueron manejados con cuatro ciclos de quimioterapia con paclitaxel, carboplatino y etopósido, la respuesta mayor ocurrió en 53% de los pacientes, con una mediana de supervivencia de 14.5 meses.³⁷⁷

Reporte de un caso

Paciente de sexo femenino de 26 años de edad que acudió a consulta por la presencia de diarrea y alteraciones vasomotoras. Se le realizó una TC que reportó múltiples lesiones confluentes en el hígado, vascularizadas y con centro necrótico, que abarcaban la totalidad de la pared anterior abdominal. Se realizó una biopsia hepática con reporte de histopatología de TNE bien diferenciado metastásico (cromogranina, sinaptofisina y CD56 positivos, HEPAR 1 negativo). Después se procedió a realizar una SPECT-TC con reporte de lesiones hepáticas con captación de octreótida (figura

IV-22). No se identificó el tumor primario en los estudios de imagen ni en la endoscopia superior e inferior.

Dada la severidad de los síntomas y la edad de la paciente, fue considerada candidata a trasplante ortotópico de hígado, el cual se llevó a cabo con éxito. Durante la cirugía se hizo evidente la hepatomegalia con múltiples lesiones de aspecto hemorrágico y otras de aspecto quístico. Durante la laparotomía se identificó un tumor en borde antimesentérico del yeyuno a 70 cm del ángulo de Treitz de aproximadamente 1 cm de diámetro, el cual fue resecado y resultó ser el tumor primario neuroendocrino (figura IV-23).

Conclusiones

Con los avances en las modalidades de diagnóstico cada vez más tumores de sitio primario no conocido son identificados como TNE. Ocasionalmente el sitio del tumor primario no puede ser identificado a pesar de una búsqueda intensiva. En estos casos los tumores deben ser tratados de acuerdo al grado de diferenciación. Si bien existen terapias sistémicas disponibles, la resección quirúrgica y la citorreducción han demostrado mejorar el control de los síntomas.

REFERENCIAS

1. **Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C et al.**: Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127:2893-2917.
2. **White DL, Thrift AP, Kanwal F, Dávila J, El-Serag HB**: Incidence of hepatocellular carcinoma in all 50 United States, from 2000 through 2012. *Gastroenterology* 2017;152:812-820,e5.
3. *Fact sheets by population-GLOBOCAN-IARC*. 2017.
4. **El-Serag HB, Lau M, Eschbach K, Dávila J, Goodwin J**: Epidemiology of hepatocellular carcinoma in Hispanics in the United States. *Arch Intern Med* 2007;167:1983-1989.
5. **Bruix J, Sherman M**, American Association for the Study of Liver D: Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53:1020-1022.
6. **Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Cleries R**: Primary liver cancer: world-wide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004;127(5 Suppl 1):S5-S16.
7. **El-Serag HB**: Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2011;365:1118-1127.
8. **Schulze K, Nault JC, Villanueva A**: Genetic profiling of hepatocellular carcinoma using next-generation sequencing. *J Hepatol* 2016;65(5):1031-1042.
9. **Forner A, Reig M, Bruix J**: Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2018;391(10127):1301-1314.
10. **Benson III AB**, National Comprehensive Cancer Network: Hepatobiliary cancers (Version 5.2021). *Natl Compr Cancer Netw Guide* 2021.
11. **Couri T, Pillai A**: Goals and targets for personalized therapy for HCC. *Hepatol Int* 2019;13(2):125-137.
12. **Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS et al.**: Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;68(2):723-750.
13. **Van der Pol CB, Lim CS, Sirlin CB, McGrath TA, Salameh JP et al.**: Accuracy of the liver imaging reporting and data system in computed tomography and magnetic resonance image analysis of hepatocellular carcinoma or overall malignancy-A systematic review. *Gastroenterology* 2019;156(4):976-986.
14. **Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer FJ, Burrel M et al.**: Review BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: the 2022 update. *J Hepatol* 2022;76(3):681-693.
15. **Dufour JF, Greten TF, Raymond E, Roskams T, Ducreux M et al.**: EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *J Hepatol* 2012;56(4):908-943.
16. **Llovet JM, Burroughs A, Bruix J**: Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003;362:1907-1917.
17. **Takayama T, Makuuchi S, Hirohashi S et al.**: Early hepatocellular carcinoma as an entity with high rate of surgical cure. *Hepatology* 1998;28:1241-1246.



18. **Llovet JM, Brú C, Bruix J:** Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19(3):329-338.
19. European Association for the Study of the Liver; European Organization for Research and Treatment of Cancer: EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56:908-943.
20. **Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM et al.:** AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2018;67:358-380.
21. **Roskams T, Kojiro M:** Pathology of early hepatocellular carcinoma: conventional and molecular diagnosis. *Semin Liver Dis* 2010;30:17-25.
22. **Arii S, Yamaoka Y, Futagawa S, Inoue K, Kobayashi K et al.:** Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan. *Hepatology* 2000;32:1224-1229.
23. **Llovet JM, Fuster J, Bruix J:** Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999;30:1434-1440.
24. **Sala M, Llovet JM, Vilana R, Bianchi L, Solé M et al.,** Barcelona Clínic Liver Cancer Group: Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2004;40:1352-1360.
25. *Guía mexicana GNP.*
26. *National Comprehensive Cancer Network Guides.*
27. **Truty MJ, Vauthey JN:** Surgical resection of high-risk hepatocellular carcinoma: patient selection, preoperative considerations, and operative technique. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1219-1222.
28. **Chok KS, Ng KK, Poon RT et al.:** Impact of postoperative complications on long-term outcome of curative resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2009;96:81-87.
29. **Kianmanesh R, Regimbeau JM, Belghiti J:** Selective approach to major hepatic resection for hepatocellular carcinoma in chronic liver disease. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12:51-63.
30. **Bruix J, Sherman M:** Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208-1236.
31. **Wei AC, Tung PPR, Fan ST, Wong J:** Risk factors for perioperative morbidity and mortality after extended hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2003;90:33-41.
32. **Faber W, Stockmann M, Schirmer C et al.:** Significant impact of patient age on outcome after liver resection for HCC in cirrhosis. *Eur J Surg Oncol* 2014;40:208-213.
33. **Forner A, Llovet JM, Bruix J:** Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2012;379(9822):1245-1255.
34. **Matsukuma S, Eguchi H, Wada H, Noda T, Shindo Y et al.:** Liver resection with thrombectomy for patients with hepatocellular carcinoma and tumour thrombus in the inferior vena cava or right atrium. *BJS Open* 2020;4(2):241-251.
35. **Lin CY, Chen JH, Liang J, Lin C et al.:** 18-FDG-PET or PET/CT for detecting extrahepatic metastases of recurrent hepatocellular carcinoma: a systematic review and metaanalysis. *Eur J Radiol* 2012;81:2417-2422.
36. **Wolford RM, Papillion PW, Turnage RH, Lillien DL, Ramaswamy MR et al.:** Role of FDG-PET in evaluation and staging of hepatocellular carcinoma with comparison of tumor size, AFP level, and histological grade. *Int Surg* 2010;95:67-75.
37. **Poon RT, Fan ST, Wong J:** Selection criteria for hepatic resection in patients with large hepatocellular carcinoma larger than 10 cm in diameter. *J Am Coll Surg* 2002;194(5):592-602.
38. **Chok KSH:** Surgical strategy for huge and advanced hepatocellular carcinoma in Hong Kong. *Hepatoma Res* 2017;3:189-195.
39. **Lim C, Compagnon P, Sebah M, Salloum C et al.:** Hepatectomy for hepatocellular carcinoma larger than 10 cm: preoperative risk stratification to prevent futile surgery. *HPB (Oxford)* 2015;17(7):611-623.
40. **Pawlik TM, Poon RT, Abdalla EK et al.:** Critical appraisal of the clinical and pathologic predictors of survival after resection of large hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 2005;140:450-457.
41. **Schwartz M, Roayaie S, Konstadoulakis M:** Strategies for the management of hepatocellular carcinoma. *Nat Clin Pract Oncol* 2007;4:424-432.
42. **Samdanci ET, Akatli AN, Soylu NK:** Clinicopathological features of two extremely rare hepatocellular carcinoma variants: a brief review of fibrolamellar and scirrhous hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Cancer* 2020;51(4):1187-1192.

43. **Torbenson MS:** Morphologic subtypes of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Clin N Am* 2017;46(2): 365-391.
44. **Delis SG, Dervenis C:** Selection criteria for liver resection in patients with hepatocellular carcinoma and chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 2008;14(22):3452-3460.
45. **Shi M, Guo RP, Lin XJ, Zhang YQ, Chen MS et al.:** Partial hepatectomy with wide versus narrow resection margin for solitary hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *Ann Surg* 2007;245(1): 36-43.
46. **Van den Broek MAJ, Olde Damink SWM, Dejong CHC, Lang H et al.:** Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment. *Liver Int* 2008;28:767-780.
47. **Søreide JA, Deshpande R:** Post hepatectomy liver failure (PHLF)-Recent advances in prevention and clinical management. *Eur J Surg Oncol* 2020;47:216-224.
48. **Sultana A, Brooke SM, Ullah S, Figueras J, Rees M et al.:** Prospective evaluation of the International Study Group for Liver Surgery definition of post hepatectomy liver failure after liver resection: an international multicentre study. *HPB* 2018;20:462-469.
49. **Eguchi H, Umeshita K, Sakon M, Nagano H:** Presence of active hepatitis associated with liver cirrhosis is a risk factor for mortality caused by posthepatectomy liver failure. *Dig Dis Sci* 2000;45:1383-1388.
50. **Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Brooke SM et al.:** Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery* 2011;149:713-724.
51. **Mullen JT, Ribero D, Reddy SK et al.:** Hepatic insufficiency and mortality in 1,059 noncirrhotic patients undergoing major hepatectomy. *J Am Coll Surg* 2007;204:854-862.
52. **Yadav K, Shrikhande S, Goel M:** Post hepatectomy liver failure: concept of management. *J Gastrointest Cancer* 2014;45(4):405-413.
53. **Vauthey JN, Dixon E, Abdalla EK, Helton WS, Pawlik TM et al.:** Pretreatment assessment of hepatocellular carcinoma: expert consensus statement. *HPB* 2010;12:289-299.
54. **Abdalla EK, Denys A, Chevalier P, Nemr RA, Vauthey JN:** Total and segmental liver volume variations: implications for liver surgery. *Surgery* 2004;135:404-410.
55. **Kinoshita H, Sakai K, Hirohashi K, Igawa S, Yamasaki O et al.:** Preoperative portal vein embolization for hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 1986;10:803-808.
56. **Farges O, Belghiti J, Kianmanesh R, Regimbeau JM, Santoro R et al.:** Portal vein embolization before right hepatectomy: prospective clinical trial. *Ann Surg* 2003;237:208-217.
57. **Orcutt ST, Anaya DA:** Liver resection and surgical strategies for management of primary liver cancer. *Cancer Control* 2018;25:1073274817744621.
58. **Guglielmi A, Ruzzenente A, Conci S et al.:** How much remnant is enough in liver resection? *Dig Surg* 2012;29:6-17.
59. **Joechle K, Goumard C, Vega EA et al.:** Long-term survival after post-hepatectomy liver failure for colorectal liver metastases. *HPB (Oxford)* 2019;21:361-369
60. **De Graaf W, van Lienden KP, Dinant S et al.:** Assessment of future remnant liver function using hepatobiliary scintigraphy in patients undergoing major liver resection. *J Gastrointest Surg* 2010;14:369-378.
61. **Cieslak KP, Bennink RJ, de Graaf W et al.:** Measurement of liver function using hepatobiliary scintigraphy improves risk assessment in patients undergoing major liver resection. *HPB (Oxford)* 2016;18:773-780.
62. **De Graaf W, van Lienden KP, van Gulik TM et al.:** (99m)Tc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy with SPECT for the assessment of hepatic function and liver functional volume before partial hepatectomy. *J Nucl Med* 2010;51:229-236.
63. **Guiu B, Deshayes E, Panaro F, Sanglier F, Cusumano C et al.:** 99mTc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy and volume metrics before liver preparation: correlations and discrepancies in non-cirrhotic patients. *Ann Transl Med* 2021;9(9):795.
64. **Ribero D, Abdalla EK, Thomas MB, Vauthey JN:** Liver resection in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006;6(4):567-579.
65. **The SH, Christein J, Donohue J et al.:** Hepatic resection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: Model of End-Stage Liver Disease (MELD) score predicts perioperative mortality. *J Gastrointest Surg* 2005;9(9):1207-1215.

66. **Hsu KY, Chau GY, Lui WY, Tsay SH, King KL et al.:** Predicting morbidity and mortality after hepatic resection in patients with hepatocellular carcinoma: the role of Model for End-Stage Liver Disease score. *World J Surg* 2009;33(11):2412-2419.
67. **Nathan H, Mentha G, Marques HP, Capussotti L, Majno P et al.:** Comparative performances of staging systems for early hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)* 2009;11(5):382-390.
68. **Lisotti A et al.:** Indocyanine green retention test as a noninvasive marker of portal hypertension and esophageal varices in compensated liver cirrhosis. *Hepatology* 2014;59:643-650.
69. **De Liguori Carino N et al.:** Perioperative use of the LiMON method of indocyanine green elimination measurement for the prediction and early detection of post-hepatectomy liver failure. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:957-962.
70. **Schwarz C, Plass I, Fitschek F, Punzengruber A, Mittlböck M et al.:** The value of indocyanine green clearance assessment to predict postoperative liver dysfunction in patients undergoing liver resection. *Sci Rep* 2019;9(1):8421.
71. **Iida M, Yamamoto Y, Katoh H, Taniguchi N, Abe Y et al.:** 99mTc-GSA scintigraphy for assessing the functional volume ratio of the future liver remnant in the routine practice of liver resection. *Surg Open Sci* 2022;8:1-8.
72. **Ilan Y:** The assessment of liver function using breath tests. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1293-1302.
73. **Stravitz RT, Reuben A, Mizrahi M, Lalazar G, Brown K et al.:** Use of the methacetin breath test to classify the risk of cirrhotic complications and mortality in patients evaluated/listed for liver transplantation. *J Hepatology* 2015;63:1345-1351.
74. **Lalazar G, Pappo O, Heathcoviçi T, Hadjad T, Shubi M et al.:** A continuous ¹³C methacetin breath test for non-invasive assessment of intrahepatic inflammation and fibrosis in patients with chronic HCV infection and normal ALT. *J V Hepatitis* 2008;15:716-728.
75. **Fontana RJ, Stravitz RT, Durkalski V, Hanje J, Hameed B et al.:** Prognostic value of the ¹³C-methacetin breath test in adults with acute liver failure and non-acetaminophen acute liver injury. *Hepatology* 2021;74(2):961-972.
76. **Bruix J, Castells A, Bosch J, Fuster J, García PJC et al.:** Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996;111:1018-1022.
77. **Berzigotti A, Reig M, Abraldes JG, Bosch J, Bruix J:** Portal hypertension and the outcome of surgery for hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2015;61(2):526-536.
78. **Rahbari NN, Reissfelder C et al.:** The predictive value of post-operative clinical risk scores for outcome after hepatic resection: a validation analysis in 807 patients. *Ann Surg Oncol* 2011;18(13):3640-3649.
79. **Chin K, Koh Y, Syn N, Teo J, Goh BKP et al.:** Early prediction of post-hepatectomy liver failure in patients undergoing major hepatectomy using a PHLF prognostic nomogram. *World J Surg* 2020;44(12):4197-4206.
80. **Marasco G, Alemanni LV, Colecchia A, Festi D, Bazzoli F et al.:** Prognostic value of the albumin-bilirubin grade for the prediction of post-hepatectomy liver failure: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2021;10(9):2011.
81. **Demirtas CO, D'Alessio A, Rimassa L, Sharma R, Pinato DJ:** ALBI grade: evidence for an improved model for liver functional estimation in patients with hepatocellular carcinoma. *JHEP Rep* 2021;3(5):100347.
82. **Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C et al.:** Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade. *J Clin Oncol* 2015;33(6):550-558.
83. **Zou H, Yang X, Li QL, Zhou QX, Xiong L et al.:** A comparative study of albumin-bilirubin score with Child-Pugh score, Model for End-stage Liver Disease score and indocyanine green R15 in predicting post-hepatectomy liver failure for hepatocellular carcinoma patients. *Dig Dis* 2018;36(3):236-243.
84. **Balzan S, Belghiti J, Farges O et al.:** The "50-50 criteria" on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Ann Surg* 2005;242:824-829.
85. **Paugam BC, Janny S, Delefosse D et al.:** Prospective validation of the "fifty-fifty" criteria as an early and accurate predictor of death after liver resection in intensive care unit patients. *Ann Surg* 2009;249:124-128.
86. **Paugam BC, Janny S, Delefosse D et al.:** Prospective validation of the "fifty-fifty" criteria as an early and accurate predictor of death after liver resection in intensive care unit patients. *Ann Surg* 2009;249(1):124-128

87. **Mullen JT, Ribero D, Reddy SK, Donadon M, Zorzi D et al.:** Hepatic insufficiency and mortality in 1,059 noncirrhotic patients undergoing major hepatectomy. *J Am Coll Surg* 2007;204:854-862.
88. **Van Mierlo KMC, Lodewick TM, Dhar DK, van Woerden V, Kurstjens R et al.:** Validation of the peak bilirubin criterion for outcome after partial hepatectomy. *HPB (Oxford)* 2016;18(10):806-812.
89. **The SH, Nagorney DM, Stevens SR et al.:** Risk factors for mortality after surgery in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;132(4):1261-1269.
90. **Poon RT, Fan ST, Ng IO, Wong J:** Significance of resection margin in hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a critical reappraisal. *Ann Surg* 2000;231(4):544-551.
91. **Hasegawa K, Kokudo N, Imamura H, Matsuyama Y, Aoki T et al.:** Prognostic impact of anatomic resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2005;242(2):252-259.
92. **Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S:** Ultrasonically-guided subsegmentectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1985;161(4):346-350.
93. **Zhou Y, Xu D, Wu L, Li B:** Meta-analysis of anatomic resection versus nonanatomic resection for hepatocellular carcinoma. *Langebecks Arch Surg* 2011;396:1109-1117.
94. **Cuccetti A, Cescon M, Ercolani G, Bigonzi E, Torzilli G et al.:** A comprehensive meta-regression analysis on outcome of anatomic resection versus nonanatomic resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2012;19:3697-3705.
95. **Regimbeau JM, Kianmanesh R, Farges O, Dandero F, Sauvanet A et al.:** Extent of liver resection influences the outcome in patients with cirrhosis and small hepatocellular carcinoma. *Surgery* 2002;131:311-317.
96. **Shi M, Guo RP, Lin XJ, Zhang YQ et al.:** Partial hepatectomy with wide versus narrow resection margin for solitary hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *Ann Surg* 2007;245:36-43.
97. **Duan C, Liu M, Zhang Z, Ma K, Bie P:** Radiofrequency ablation versus hepatic resection for the treatment of early-stage hepatocellular carcinoma meeting Milan criteria: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2013;11:190.
98. **Jiang L, Yan L, Wen T, Li B, Zeng Y et al.:** Comparison of outcomes of hepatic resection and radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma patients with multifocal tumors meeting the Barcelona-Clinic Liver Cancer stage A classification. *J Am Coll Surg* 2015;221:951-961.
99. **Yi HM, Zhang W, Ai X, Li KY, Deng YB:** Radiofrequency ablation versus surgical resection for the treatment of hepatocellular carcinoma conforming to the Milan criteria: systemic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2014;7:3150-3163.
100. **Belghiti J, Cortés A, Abdalla EK et al.:** Resection prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2003;238:885-892.
101. **Katz SC, Shia J, Liau KH et al.:** Operative blood loss independently predicts recurrence and survival after resection of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2009;249:617-623.
102. **Nathan H, Schulick RD, Choti MA et al.:** Predictors of survival after resection of early hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2009;249:799-805.
103. **Makuuchi M, Thai B, Takayasu K, Takayama T et al.:** Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery* 1990;107(5):521-527.
104. **Madoff DC, Abdalla EK, Vauthey JN:** Portal vein embolization in preparation for major hepatic resection: evolution of a new standard of care. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16(6):779-790.
105. **Abdalla EK, Hicks ME, Vauthey JN:** Portal vein embolization: rationale, technique and future prospects. *Br J Surg* 2001;88(2):165-175.
106. **Clavien PA, Petrowsky H, de Oliveira ML, Graf R:** Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N Engl J Med* 2007;356(15):1545-1559.
107. **Abulkhir A, Limongelli P, Healey AJ, Damrah O, Tait P et al.:** Preoperative portal vein embolization for major liver resection: a meta-analysis. *Ann Surg* 2008;247(1):49-57.
108. **De Santibanes E, Clavien PA:** Playing play-doh to prevent postoperative liver failure: the "ALPPS" approach. *Ann Surg* 2012;255:415-417.
109. **Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H et al.:** Right portal vein ligation combined with *in situ* splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg* 2012;255:405-414.



110. **Chua TC, Liauw W, Chu F, Morris DL:** Summary outcomes of two-stage resection for advanced colorectal liver metastases. *J Surg Oncol* 2013;107:211-216.
111. **Lau WY, Lai EC, Lau SH:** Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy: the current role and development. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2017;16(1):17-26.
112. **Couinaud C:** Bases anatomiques des hépatectomies gauche et droite réglées: techniques qui en découlent. *J Chir (Paris)* 1954;70(12):933-966.
113. **Lowe MC, D'Angelica MI:** Anatomy of hepatic resectional surgery. *Surg Clin N Am* 2016;96(2):183-195.
114. **Strasberg SM:** Nomenclature of hepatic anatomy and resections: a review of the Brisbane 2000 system. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005;12(5):351-355.
115. **Nanashima A, Ariizumi SI, Yamamoto M:** Right anatomical hepatectomy: pioneers, evolution, and the future. *Surg Today* 2020;50(2):97-105.
116. **Lortat JLL, Robert HG:** Hépatectomie droite réglée. [Well defined technic for right hepatectomy]. *Presse Med (1893)* 1952;60(26):549-551.
117. **Lowe MC, D'Angelica MI:** Anatomy of hepatic resectional surgery. *Surg Clin N Am* 2016;96(2):183-195.
118. **Surjan RC, Makdissi FF, Machado MA:** Anatomical basis for the intrahepatic glissonian approach during hepatectomies. *Arq Bras Cir Dig* 2015;28(2):128-131.
119. **Heriot AG, Karanjia ND:** A review of techniques for liver resection. *Ann R Coll Surg Engl* 2002;84(6):371-380.
120. **Fan MH, Chang AE:** Resection of liver tumors: technical aspects. *Surg Oncol* 2002;10(4):139-152.
121. **Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer FJ, Burrel M et al.:** Review BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: the 2022 update. *J Hepatol* 2022;76(3):681-693.
122. **Dufour JF, Greten TF, Raymond E, Roskams T, De T et al.:** EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *J Hepatol* 2012;56(4):908-943.
123. **Guan MC, Wang MD, Liu SY, Ouyang W, Liang L et al.:** Early diagnosis and therapeutic strategies for hepatocellular carcinoma: from bench to bedside. *World J Gastrointest Oncol* 2021;13(4):197-215.
124. **Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM et al.:** Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35(5):1164-1171.
125. **JML, MIR, XM, RP, SC et al.:** Arterial embolization or chemoembolization versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002;359(9319):1734-1739.
126. **Lencioni R, de Baere T, Soulen MC, Rilling WS, Geschwind JFH:** Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a systematic review of efficacy and safety data. *Hepatology* 2016;64(1):106-116.
127. **Lencioni R:** Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Semin Oncol* 2012;39(4):503-509.
128. **Katsanos K, Kitrou P et al.:** Comparative effectiveness of different transarterial embolization therapies alone or in combination with local ablative or adjuvant systemic treatments for unresectable hepatocellular carcinoma: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE* 2017;12.
129. **Chang Y, Jeong SW, Jang JY, Kim YJ:** Recent updates of transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma. *Int J Mol Sci* 2020;21(21):1-20.
130. **Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A et al.:** Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33(1):41-52.
131. **Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, Cioni R, Bargellini I et al.:** Randomized controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs. conventional chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2014;111(2):255-264.
132. **Hatanaka T, Arai H, Kakizaki S:** Balloon-occluded transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* 2018;10(7):485-495.
133. **White JA, Gray SH, Li P, Simpson HN, McGuire BM et al.:** Current guidelines for chemoembolization for hepatocellular carcinoma: room for improvement? *Hepatol Commun* 2017;1(4):338-346.
134. **Vitale A, Trevisani F, Farinati F, Cillo U:** Treatment of hepatocellular carcinoma in the precision medicine era: from treatment stage migration to therapeutic hierarchy. *Hepatology* 2020;72(6):2206-2218.

135. Vitale A, Finotti M, Trevisani F, Farinati F, Giannini EG: Treatment allocation in patients with hepatocellular carcinoma: need for a paradigm shift? *Liver Cancer Int* 2022;3(1):34-36.
136. O'Leary C, Mahler M, Soulen MC: Liver-directed therapy for hepatocellular carcinoma. *Chinese Clin Oncol* 2020;9(3):1-14.
137. Sieghart W, Hucke F, Peck RM: Transarterial chemoembolization: modalities, indication, and patient selection. *J Hepatol* 2015;62(5):1187-1195.
138. Zou X, Fan W, Xue M, Li J: Evaluation of the benefits of TACE combined with sorafenib for hepatocellular carcinoma based on untreatable TACE (untaceable) progression. *Cancer Manag Res* 2021;13:4013-4029.
139. Peng Z, Fan W, Zhu B, Wang G, Sun J *et al.*: Lenvatinib combined with transarterial chemoembolization as first-line treatment for advanced hepatocellular carcinoma: a phase III, randomized clinical trial (LAUNCH). *J Clin Oncol* 2022.
140. Marelli L, Stigliano R, Triantos C, Senzolo M, Cholongitas E *et al.*: Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007;30(1):6-25.
141. Perrillo RP: Reactivated hepatitis B due to medical interventions: the clinical spectrum expands. *Antivir Ther* 2011;16(7):947-949.
142. Brown DB, Chapman WC, Cook RD, Kerr JR, Gould JE *et al.*: Chemoembolization of hepatocellular carcinoma: patient status at presentation and outcome over 15 years at a single center. *Am J Roentgenol* 2008;190(3):608-615.
143. Wigmore SJ, Redhead DN, Thomson BNJ, Currie EJ, Parks RW *et al.*: Postchemoembolization syndrome-tumour necrosis or hepatocyte injury? *Br J Cancer* 2003;89(8):1423-1427.
144. Zhang Y, Zhang M, Chen M, Mei J, Xu L *et al.*: Association of sustained response duration with survival after conventional transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *JAMA Netw Open* 2018;1(6):1-13.
145. Kudo M, Izumi N, Kokudo N, Matsui O, Sakamoto M *et al.*: Management of hepatocellular carcinoma in Japan: consensus-based clinical practice guidelines proposed by the Japan Society of Hepatology (JSH) 2010 updated version. *Dig Dis* 2011;29(3):339-364.
146. Piscaglia F, Ogasawara S: Patient selection for transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma: importance of benefit/risk assessment. *Liver Cancer* 2018;7(1):104-119.
147. Llovet JM, Lencioni R: mRECIST for HCC: performance and novel refinements. *J Hepatol* 2020;72(2):288-306.
148. Takayasu K, Arai S, Matsuo N, Yoshikawa M, Ryu M *et al.*: Comparison of CT findings with resected specimens after chemoembolization with iodized oil for hepatocellular carcinoma. *Am J Roentgenol* 2000;175(3):699-704.
149. Fournier L, Ammari S, Thiam R, Cuénod CA: Imaging criteria for assessing tumour response: RECIST, mRECIST, Cheson. *Diagn Interv Imaging* 2014;95(7-8):689-703.
150. Gregory J, Dioguardi BM, Corrias G, Vilgrain V, Ronot M: Evaluation of liver tumour response by imaging. *JHEP Reports* 2020;2(3):100100.
151. Vincenzi B, Di Maio M, Silletta M, D'Onofrio L, Spoto C *et al.*: Prognostic relevance of objective response according to EASL criteria and mRECIST criteria in hepatocellular carcinoma patients treated with loco-regional therapies: a literature-based meta-analysis. *PLoS One* 2015;10(7):1-12.
152. Prince D, Liu K, Xu W, Chen M, Sun JY *et al.*: Management of patients with intermediate stage hepatocellular carcinoma. *Ther Adv Med Oncol* 2020;12(6):175883592097084.
153. Gatta G, van der Zwan JM, Casali PG *et al.*, RARECARE Working Group: Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer* 2011;47:2493-511.
154. American Cancer Society: Key statistics for soft tissue sarcomas. 2022.
155. Sbaraglia M, Bellan E, Dei Tos AP: The 2020 WHO classification of soft tissue tumours: news and perspectives. *Pathologica* 2021;113(2):70-84.
156. Sbaraglia M, Bellan E, Dei Tos AP: The 2020 WHO classification of soft tissue tumours: news and perspectives. *Pathologica* 2021;113(2):70-84.
157. Gronchi Miah: Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021;32(11):1348-1365.



158. **Keating N, Landrum M, Lamont E, Bozeman S, Shulman L et al.:** Tumor boards and the quality of cancer care. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(2):113-121.
159. **Dangoor A, Seddon B, Gerrand C, Grimer R, Whelan J et al.:** UK guidelines for the management of soft tissue sarcomas. *Clin Sarcoma Res* 2016;6:20.
160. **Weiss SW, Goldblum JR:** *Enzinger and Weiss's soft tissue tumors*. 5ª ed. St. Louis, Mosby Elsevier, 2008.
161. **Aboulaflia AJ:** Biopsy. En: Schwartz HS: *Orthopaedic knowledge update: musculoskeletal tumors 2*. Rosemont, AAOS, 2008:3-11.
162. **Rougraff BT, Aboulaflia A, Biermann JS, Healey J:** Biopsy of soft tissue masses: evidence-based medicine for the Musculoskeletal Tumor Society. *Clin Orthop Relat Res* 2009;467:2783-2791.
163. **Skrzynski MC, Biermann JS, Montag A, Simon MA:** Diagnostic accuracy and charge-savings of outpatient core needle biopsy compared with open biopsy of musculoskeletal tumors. *J Bone Joint Surg Am* 1996;78:644-649.
164. **Kasraeian S, Allison DC, Ahlmann ER, Fedenko AN, Menéndez LR:** A comparison of fine-needle aspiration, core biopsy and surgical biopsy in the diagnosis of extremity soft tissue masses. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468:2992-3002
165. **Costa MJ, Campman SC, Davis RL, Howell LP:** Fine-needle aspiration cytology of sarcoma: retrospective review of diagnostic utility and specificity. *Diagn Cytopathol* 1996;15:23-32.
166. **Dalen BPM, Meis KJM, Sumathi VP, Ryd W, Kindblom L:** Fine-needle aspiration cytology and core needle biopsy in the preoperative diagnosis of desmoid tumors. *Acta Orthop* 2006;77:926-931.
167. **Dey P, Mallik MK, Gupta SK, Vasishta RK:** Role of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of soft tissue tumours and tumour-like lesions. *Cytopathology* 2004;15:32-37.
168. **Guillou L, Coindre J, Bonichon F:** Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1997;15(1):350-362.
169. **Panicek DM, Go SD, Healey JH, Leung DH, Brennan MF et al.:** Soft-tissue sarcoma involving bone or neurovascular structures: MR imaging prognostic factors. *Radiology* 1997;205(3):871-875.
170. **Noble J, Moskovic E, Fisher C, Judson I:** Imaging of skeletal metastases in myxoid liposarcoma. *Sarcoma* 2010;2010:1-6
171. **Enneking WF, Spanier SS, Malawer MM:** The effect of the anatomic setting on the results of surgical procedures for soft parts sarcoma of the thigh. *Cancer* 1981;47:1005-1022.
172. **Rosenberg SA, Tepper J, Glaststein E:** The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1982;196(3):305-315.
173. **Gundle KR, Kafchinski L, Gupta S et al.:** Analysis of margin classification systems for assessing the risk of local recurrence after soft tissue sarcoma resection. *J Clin Oncol* 2018;36(7):704-709.
174. **O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R et al.:** Preoperative versus post-operative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomized trial. *Lancet* 2002;359(9325):2235-2241.
175. **Callegaro D, Miceli R, Bonvalot S et al.:** Impact of perioperative chemotherapy and radiotherapy in patients with primary extremity soft tissue sarcoma: retrospective analysis across major histological subtypes and major reference centres. *Eur J Cancer* 2018;105:19-27.
176. **Ochoa CJF, Cervantes SG, Quintero BG et al.:** Parámetros de práctica clínica del diagnóstico y tratamiento de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. *GAMO* 2014;13(3):4-34.
177. **Wiedenmann B:** From ENET to ENETS: a long odyssey in the land of small and rare tumors. *Neuroendocrinology* 2004;80(1):1-2.
178. **Rhee TK, Lewandowski RJ, Liu DM et al.:** ⁹⁰Y radioembolization for metastatic neuroendocrine liver tumors: preliminary results from a multi-institutional experience. *Ann Surg* 2008;247:1029-1035.
179. **Oberg K:** Pancreatic endocrine tumors. *Semin Oncol* 2010;7:5946-6018.
180. **Metz DC, Jensen RT:** Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology* 2008;135:1469-1492.
181. **Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DI et al.:** NANETS treatments guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas* 2010;39:735-752.
182. **Ekeblad S:** Islet cell tumours. *Adv Exp Med Biol* 2010;654:771-789.

183. **Jensen RT, Niderle B, Mirty E et al.:** Gastrinoma (duodenal and pancreatic). *Neuroendocrinology* 2006; 84:173-182.
184. **Ellison EC, Johnson JA:** The Zollinger-Ellison syndrome: a comprehensive review of historical, scientific, and clinical considerations. *Curr Probl Surg* 2009;46:13-16.
185. **Roy P, Venzon DJ, Shojamanesh H et al.:** Zollinger-Ellison syndrome: clinical presentation in 261 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:379-411.
186. **Jensen RT, Berna MJ, Bingham MD et al.:** Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management and controversial. *Cancer* 2008;113(Suppl):1807-1843.
187. **Gibril F, Schumann M, Pace A et al.:** Multiple endocrine neoplasia type I and Zollinger-Ellison syndrome. A prospective study of 107 cases and comparison with 1,009 patients from the literature. *Medicine (Baltimore)* 2004;83:43-83.
188. **Anlauf M, Garbrecht N, Henopp T et al.:** Sporadic versus hereditary gastrinomas of the duodenum and pancreas: district clinicopathological and epidemiological features. *World J Gastroenterol* 2006;12:5440-5446.
189. **Koppel G, Analuf M:** Gastrinoma-morphological aspects. *Wien Klin Wochenschr* 2007;119:579-584.
190. **Gibril F, Jensen RT:** Advances in evaluation and management of gastrinoma in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Curr Gastroenterol Rep* 2005;7:114-121.
191. **Anlauf M, Perren A, Meyer CL et al.:** Precursor lesions in patients with multiple endocrine neoplasia type I associated duodenal gastrinomas. *Gastroenterology* 2005;128:1187-1198.
192. **Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND,** Word Health Organization: *Classification of tumors and genetics of the digestive system*. Lyon, IARC, 2010.
193. **Weber HC, Venzon DJ, Lin JT et al.:** Determinants of metastatic rate and survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome: a prospective long-term study. *Gastroenterology* 1995;108:1637-1649.
194. **Bansch M, Schmitz F:** Diagnosis and treatment of gastrinoma in the era of proton pump inhibitors. *Wien Klin Wochenschr* 2007;119:573-578.
195. **Thom AK, Norton JA, Axiotis CA et al.:** Location, incidence and malignant potential of duodenal gastrinomas. *Surgery* 1991;110:1086-1093.
196. **Stabile BE, Morrow DJ, Passaro E Jr:** The gastrinoma triangle: operative implications. *Am J Surg* 1984; 147:25-31.
197. **Yu F, Venzon DJ, Serrano J et al.:** Prospective study of the clinical course, prognostic factors and survival in patients with longstand in Zollinger-Ellison syndrome. *J Clin Oncol* 1999;17:615-630.
198. **Jenssen RT:** Natural history of digestive endocrine tumors. En: Mignon M, Colombel JF (eds.): *Recent advances in pathophysiology and management of inflammatory bowel diseases and digestive endocrine tumors*. París, Libbey Eurotext, 1999:192-219.
199. **Maton PN, Gardner JD, Jensen RT:** Cushing's syndrome in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med* 1986;315:1-5.
200. **Cadiot G, Vaugnant A, Doukhan I et al.:** Prognostic factors in patients with Zollinger-Ellison syndrome and multiple endocrine neoplasia type 1. *Gastroenterology* 1999;116:286-293.
201. **Norton JA, Jensen RT:** Resolved and unresolved controversies in the surgical management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* 2004;240:757-773.
202. **Goh BK, Chow PK, Tan YM et al.:** Validation of five contemporary prognostication systems of primary pancreatic endocrine neoplasm: results from a single institution experience with 61 surgically-treated cases. *ANZ J Surg* 2011;81:79-85.
203. **Krenning EP, Bakker WH, Kooij PP et al.:** Somatostatin receptor scintigraphy with indium-111-DTPA-D-PHE₁-octreotide in man: metabolism dosimetry and comparison with iodine-123-Try-3-octreotide. *J Nucl Med* 1992;33:652-658.
204. **Osefo N, Ito I, Jensen RT:** Gastric acid hypersecretory states: recent insights and advances. *Curr Gastroenterol Rep* 2009;11:433-441.
205. **Berna MJ, Hoffmann KM, Serrano J et al.:** Serum gastrin in Zollinger-Ellison syndrome. I. Prospective study of fasting serum gastrin in 309 patients from the National Institutes of Health and comparison with 2,229 cases from the literature. *Medicine (Baltimore)* 2006;85:295-330.

206. **Corleto VD, Annibale B et al.:** Does the widespread use of proton pump inhibitors mask complicate and/or delay the diagnosis of Zollinger-Ellinger syndrome? *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1555-1561.
207. **Arnold R:** Diagnosis and differential diagnosis of hypergastrinemia. *Wien Klin Wochenschr* 2007;119:564-569.
208. **O'Toole D, Grossman A, Gross D et al.:** ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: biochemical markers. *Neuroendocrinology* 2009;90:194-202.
209. **Jensen RT:** Consequences of long-term proton pump blockade: humiliating insights from studies of patients with gastrinomas. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006;98:4-19.
210. **Sundin A, Garske U, Orlefors H.** Nuclear imaging of neuroendocrine tumors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007;21:43-68.
211. **Monrrow EH, Norton JA:** Surgical management of Zollinger-Ellison syndrome; state of the art. *Surg Clin N Am* 2009;89:1091-1103.
212. **Fraker DL, Norton JA, Alexander HR et al.:** Surgery in Zollinger-Ellison syndrome alters the natural history of gastrinoma. *Ann Surg* 1994;220:320-330.
213. **Norton JA, Fraker DL, Alexander HR et al.:** Surgery increases survival in patients with gastrinoma. *Ann Surg* 2006;244:410-419.
214. **Lebtahi R, Cadiot G, Sarda L et al.:** Clinical impact of somatostatin receptor scintigraphy in the management of patients with neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Nucl Med* 1997;38:853-858.
215. **Gibril F, Jensen RT:** Diagnostic uses of radiolabelled somatostatin-receptor analogues in gastroenteropancreatic endocrine tumors. *Dig Liver Dis* 2004;36:S106-S120.
216. **Norton JA, Fraker DL, Alexander HR et al.:** Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med* 1999;341:635-644.
217. **Tonelli F, Fratini G, Nesi G et al.:** Pancreatectomy in multiple endocrine neoplasia type 1-related gastrinomas and pancreatic endocrine neoplasias. *Ann Surg* 2006;244:61-70.
218. **Norton JA, Alexander HR, Fraker DL et al.:** Comparison of surgical results in patients with advanced and limited disease with multiple endocrine neoplasia type I and Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* 2001;234:495-506.
219. **Grobmyer SR, Vogel SB, McGuigan JE et al.:** Reoperative surgery in sporadic Zollinger-Ellison syndrome: long-term results. *J Ann Surg* 2009;208:718-722.
220. **Fendrich V, Langer P, Waldman J et al.:** Management of sporadic and multiple endocrine neoplasia type I gastrinomas. *Br J Surg* 2007;94:1331-1341.
221. **Fernández CL, Blanco L, Cosa R et al.:** Is laparoscopic resection adequate in patients with neuroendocrine pancreatic tumors? *World J Surg* 2008;32:904-917.
222. **Kopeel G, Heitz PU:** Pancreatic endocrine tumors. *Pathol Res Pract* 1988;183:155-168.
223. **Klismtra D, Öberg K, Komminoth P et al.:** Non-functioning tumors and microadenomas. *IARC Press* 2004.
224. **Bishop A, Polak JM, Facer P:** Neuron-specific enolase: a common marker for the endocrine cells and innervation of the gut and pancreas. *Gastroenterology* 1982;902-915.
225. **Lloyd RV, Wilson BS:** Specific endocrine tissue marker defined by monoclonal antibody. *Science* 1983;222:628-630.
226. **Wiedenmann B, Franke WW, Khun C et al.:** Synaptophysin: a marker protein for neuroendocrine cells and neoplasms. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:3500-3504.
227. **Kimura W, Kuroda A, Morioka Y:** Clinical pathology of endocrine tumors of the pancreas. *Dig Dis Sci* 1991;36:933-942.
228. **Barakat MT, Meeran K, Bloom SR:** Neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2004;11:1-18.
229. **Border E, Carter SK:** Pancreatic islet cell carcinoma. Clinical features of 52 patients. *Ann Intern Med* 1997;79:101-107.
230. **Boughan TA, Leslie JD, Soto JM et al.:** Pancreatic islet cell tumors. *Surgery* 1986;99:671-678.
231. **Dial PF, Brasch JW, Rossi RL et al.:** Management of non-functioning islet cell tumors of the pancreas. *Surg Clin N Am* 1985;65:291-299.
232. **Argwal SK, Kennedy PA, Scacheri PC et al.:** Menin molecular interactions: insights into normal functions and tumorigenesis. *Horm Metab Res* 2005;37:369-374.

233. **Hessman O, Lindberg D, Skogseid B et al.:** Mutation of the multiple endocrine neoplasia type 1 gene in nonfamilial, malignant tumors of the endocrine pancreas. *Cancer Res* 1998;58:377-379.
234. **Chu QD, Hill HC, Douglass HO Jr et al.:** Predictive factors associated with long-term survival in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. *Ann Surg Oncol* 2002;9:855-862.
235. **Que FG, Sarmiento JM, Nagorney DH:** Hepatic surgery for metastatic gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Cancer Control* 2002;9:67-79.
236. **Rindi G, Kloppel G, Alhman H et al.:** TNM staging of foregut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006;449:395-401.
237. **Lebtahi R, Cadiot G, Sarda L et al.:** Clinical impact of somatostatin receptor scintigraphy in the management of patients with neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Nucl Med* 1997;38:853-858.
238. **Krenning EP, Kwkkeboom DJ, Bakker WH et al.:** Somatostatin receptor scintigraphy with ¹¹¹In-DTPA-D and ¹²³I-tyr³-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1,000 patients. *Eur J Nucl Med* 1993;20:716-731.
239. **Ricke J, Kloese KJ, Mignon M et al.:** Standardization of imaging in neuroendocrine tumours: results of a European Delphi process. *Eur J Radiol* 2001;137:8-17.
240. **Furhman GM, Charnsagavej C, Abbruzzese JL et al.:** Thin-section neoplasm. *Am J Surg* 1994;167:104-111; discussion 111-113.
241. **Noone TC, Hosey J, Firaz Z et al.:** Imaging and localization of islet-cell tumours of the pancreas on CT and MRI. *Best Prac Res Clin Endocrinol Metab* 2005;19:195-211.
242. **Ichikawa T, Peterson MS, Federle MP et al.:** Cell tumor of the pancreas: biphasic CT versus MR imaging in tumor detection. *Radiology* 2000;216:163-171.
243. **Zimmer T, Scherubl H, Faiss S et al.:** Endoscopic ultrasonography of neuroendocrine tumours. *Digestion* 2000;62(Suppl 1):45-50.
244. **Stivanello M, Berruti A, Torta M et al.:** Circulating chromogranin A in the assessment of patients with neuroendocrine tumours. A single institution experience. *Ann Oncol* 2001;12(Suppl 2):S73-S77.
245. **Hellman P, Anderson M, Rastard J et al.:** Surgical strategy for large or malignant endocrine pancreatic tumors. *World J Surg* 2000;24:1353-1360.
246. **Norton JA, Kivlen M, Li M et al.:** Morbidity and mortality of aggressive resection in patients with advanced neuroendocrine tumors. *Arch Surg* 2003;138:859-866.
247. **Evans DB, Skibber JM, Lee JE et al.:** Nonfunctioning islet cell carcinoma of the pancreas. *Surgery* 1993;114:1175-1181.
248. **Akerstrom G, Hessman O, Skogseid B:** Timing and extent of surgery in symptomatic and asymptomatic neuroendocrine tumors of the pancreas in MEN 1. *Langenbecks Arch Surg* 2002;386:558-569.
249. **Triponez F, Goudet P, Dosseh D et al.:** Is surgery beneficial for MEN 1 patients with small (< or = 2 cm), nonfunctioning pancreatoduodenal endocrine tumor? An analysis of 65 patients from the GTE. *World J Surg* 2006;30:654-662; discussion 663-664.
250. **Solórzano CC, Lee JE, Pister PW et al.:** Nonfunctioning islet cell carcinoma of the pancreas: survival results in a contemporary series of 163 patients. *Surgery* 2001;130:1078-1085.
251. **Thompson GB, van Heerden JA, Grant CS et al.:** Islet cell carcinomas of the pancreas a twenty-year experience. *Surgery* 1998;104:1011-1017.
252. **Chamberlain RS, Canes D, Brown KT et al.:** Hepatic neuroendocrine metastases: does intervention alter outcomes? *J Am Coll Surg* 2000;190:432-445.
253. **Chen H, Hardacre IM, Uzar A et al.:** Isolated liver metastases from neuroendocrine tumors: does resection prolong survival? *J Am Coll Surg* 1998;187:88-92.
254. **House MG, Cameron JL, Lillemore KD et al.:** Differences in survival for patients with resectable versus unresectable metastases from pancreatic islet cell cancer. *J Gastrointest Surg* 2006;10:138-145.
255. **Perry LJ, Stuart K, Stokes KR et al.:** Hepatic arterial chemoembolization for metastasis neuroendocrine tumors. *Surgery* 1994;116:1111-1116; discussion 116-117.
256. **Domínguez S, Denys A, Madeira H et al.:** Hepatic arterial chemoembolization with streptozotocin in patients with metastatic digestive endocrine tumours. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:151-157.
257. **Eriksson BK, Larson EG, Skogseid BM et al.:** Liver embolizations of patients with malignant neuroendocrine gastrointestinal tumors. *Cancer* 1998;83:2293-2301.

258. **La Rosa S, Klersy C, Uccella S et al.:** Improved histologic and clinicopathologic criteria for prognostic evaluation of pancreatic endocrine tumors. *Hum Pathol* 2009;40:30-40.
259. **Pape UF, Jann H, Müller Nordhorn J et al.:** Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 2008;113:256-265.
260. **Yao JC, Hasan M, Phan A et al.:** One hundred years after "carcinoid"; epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26:3063-3072.
261. **Rindi G, Arnold R, Bosman FT et al.:** Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasm of the digestive system. En Bosman FT, Carreiro F, Theise ND (eds.): *WHO classification of tumours of the digestive system*. Lyon, IARC, 2010:13-14.
262. **García CR, Capdevila J, Crespo HG et al.:** Incidence patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (REGTNE). *Ann Oncol* 2010;21:1794-1803.
263. **Pape UF, Berndt U:** Prognostic factors of long-term outcome in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Rel Cancer* 2008;15:1083-1097.
264. **Lombard BC, Mitry E, O'Toole D et al.:** FFCD-ANGHGERCOR. Thirteen-month registration of patients with gastroenteropancreatic endocrine tumours in France. *Neuroendocrinology* 2009;89:217-222.
265. **Ekeblad S, Skogseid B, Dunder K et al.:** Prognostic factors and survival in 324 patients with pancreatic endocrine tumours treated at a single institution. *Lin Cancer Res* 2008;14:7798-7803.
266. **Strosberg J, Gardner N, Kvols L:** Survival and prognostic factor analysis of 146 metastatic neuroendocrine tumors of the midgut. *Neuroendocrinology* 2009;89:471-1505.
267. **Ahmed A, Turner G, King B et al.:** Midgut neuroendocrine tumours with liver metastases: results of the UKINETS study. *Endocr Relat Cancer* 2009;16:885-894.
268. **Jann H, Roll S, Couveland A et al.:** Neuroendocrine tumors of mindgut and hindgut origin: tumor-node-metastasis classification determines clinical outcome. *Cancer* 2011;117:3332-3341.
269. **Rinke A, Muller H, Schade Brittinger C et al.:** Placebo-controlled, double-blind prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumour growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumours: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009;28:4656-4663.
270. **Townsend A, Price T, Yeend S et al.:** Metastatic carcinoid tumor: changing patterns of care over two decades. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:195-199.
271. **Que FG, Nagonery DM, Batts KP et al.:** Hepatic resection for metastatic neuroendocrine carcinomas. *Am J Surg* 1995;169:36-42.
272. **Touzios JG, Kiely JM, Pitt SC et al.:** Neuroendocrine hepatic metastases: does aggressive management improve survival? *Ann Surg* 2005;241:776-783.
273. **Akerström G, Hellman P:** Surgery on neuroendocrine tumours. *Best Pract Clin Res Endocrinol Metab* 2007;21:87-109.
274. **Duarte C, Boukeris H, Dormain C et al.:** Prognostic factors influencing survival from metastatic (stage IV) gastroenteropancreatic well-differentiated endocrine carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 2009;16:585-597.
275. **Berheim AM, Connolly HM, Hobday TJ et al.:** Carcinoid heart disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2007;49:439-451.
276. **Saxena A, Chua TC, Bester L et al.:** Factors predicting response and survival after yttrium-90 radioembolization of resectable neuroendocrine tumor liver metastases: a critical appraisal of 48 cases. *Ann Surg* 2010;251:910-916.
277. **Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P et al.:** Fluouracil, doxorubicin, and streptozotoin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin Oncol* 2004;22:4762-4771.
278. **Panzuto F, Nasoni S, Falconi M et al.:** Prognostic factors and survival in endocrine tumor patients: comparison between gastrointestinal and pancreatic localization. *Endocr Relat Cancer* 2005;12:1083-1093.
279. **Arnold R, Wilke A, Rinke A et al.:** Plasma chromogranin A as marker for survival in patients with metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:820-827.
280. **Jason FT, Holmberg L, Stridsberg M et al.:** Carcinoid tumors: analysis of prognostic factors and survival in 301 patients from a referral center. *Ann Oncol* 1997;8:685-690.

281. **Jain R, Fischer S, Serra S, Chetty R:** The use of cytokeratin 19 (CK19) immunohistochemistry in lesions of the pancreas, gastrointestinal tract, and liver. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2010;18:9-15.
282. **Missiaglia E, Dalai I, Barbi S et al.:** Pancreatic endocrine tumors: expression profiling evidences: a role for AKT-mTOR pathway. *J Clin Oncol* 2010;28:245-255.
283. **Steinmüller T, Kianmanesh R, Falconi M et al.:** Consensus guidelines for the management of patients with liver metastases from digestive (neuro) endocrine tumors: foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology* 2008;87:47-62.
284. **Kos Kudla B, O'Toole D, Falconi M et al.:** ENETS consensus guidelines for the management of bone and lung metastases from neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2010;91:341-350.
285. **Pavel M, Grossman A, Arnold R et al.:** ENETS consensus guidelines for the management of brain cardiac end ovarian metastases from neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2010;91:326-332.
286. **Kianmanesh R, Rusniewski P, Rindi G et al.:** ENETS consensus guidelines for the management of peritoneal carcinomatosis from neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2010;91:333-340.
287. **Anlauf M, Garbrecht N, Bauersfeld J et al.:** Hereditary neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Virchows Arch* 2007;451(Suppl1):S29-S38.
288. **Srivstava A, Hornick JL:** Immunohistochemical staining for CDX-1, NESP 55, and TTF-1- can help distinguish gastrointestinal carcinoid tumors from pancreatic endocrine and pulmonary carcinoid tumors. *Am J Surg* 2009;33:626-632.
289. **Lin X, Saad RS, Luckasevic TM et al.:** Diagnostic value of CDX-2, and TTF-1 expressions in separating metastatic neuroendocrine neoplasm of unknown origin. *Immunohistochem Mol Morphol* 2007;15:407-414.
290. **Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J et al.:** Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival. *J Am Coll Surg* 2003;197:29-37.
291. **Elias D, Lasser P, Sucreux M et al.:** Liver resection (and associated extrahepatic resections) for metastatic well differentiated endocrine tumors: a 15-year single-center prospective study. *Surgery* 2003;133:375-382.
292. **Frillin A, Weber F, Saner F et al.:** Treatment with ⁹⁰Y-DOTATOC in patient with metastatic neuroendocrine tumors. *Surgery* 2006;140:968-976.
293. **Waldherr C, Pless M, Maecke HR et al.:** Tumor response and clinical benefit in neuroendocrine tumors after 7.4 GBq ⁹⁰Y-DOTATOC. *J Nucl Med* 2002;43:610-616.
294. **Kwekkeboom DJ, de Herder WW, van Eijck CH et al.:** Peptide receptor radionucleotide therapy in patients with gastroenterol pancreatic neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med* 2010;40:78-88.
295. **Ochoa CJF, Cervantes SG, Quintero BG et al.:** Parámetros de práctica clínica del diagnóstico y tratamiento de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos 2014. *GAMO* 2014;13(3):4-34.
296. **Modlin IM, Lye KD, Kidd M:** A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003;97:934-959.
297. **Li TT, Qiu F, Qian ZR et al.:** Classification, clinicopathologic features and treatment of gastric neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol* 2014;20:118-125.
298. **Spampatti MP, Massironi S, Rossi RE et al.:** Unusually aggressive type 1 gastric carcinoid: a case report with a review of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:589-593.
299. **Schindl M, Kaserer K, Niederle B:** Treatment of gastric neuroendocrine tumors: the necessity of a type-adapted treatment. *Arch Surg* 2001;136:49-54.
300. **Otsuji E, Yamagushi T, Taniguchi H et al.:** Malignant endocrine carcinoma of the stomach. *Hepatogastroenterology* 2000;47:601-604.
301. **Latta E, Rotondo F, Leiter LA et al.:** Ghrelin and serotonin-producing gastric carcinoid. *J Gastrointest Cancer* 2012;43:319-323.
302. **Modlin IM, Moss SF, Oberg K et al.:** Gastrointestinal neuroendocrine (carcinoid) tumours: current diagnosis and management. *Med J Aust* 2010;193:46-52.
303. **Gladdy R, Strong V, Coit D et al.:** Defining surgical indications for type I gastric carcinoid tumor. *Ann Surg Oncol* 2009;16:3154-3160.
304. **Protchard DM, Berry D, Przemec SM et al.:** Gastrin increases mcl-1 expression in type I gastric carcinoid tumors and gastric epithelial cell line that expresses the CCK-2 receptor. *Am J Gastrointest Liver Physiol* 2008;295:798-805.



305. **Borch K, Ahrén B, Ahlman H et al.:** Gastric carcinoids: biologic behavior and prognosis after differentiated treatment in relation to type. *Ann Surg* 2005;242:64-73.
306. **Modlin IM, Lye KD, Kidd M:** A 50-year analysis of 562 gastric carcinoids: small tumor or larger problem? *Am J Gastroenterol* 2004;99:23-32.
307. **Hodgson N, Koniaris L, Livingstone A et al.:** Gastric carcinoids: a temporal increase with proton pump introduction. *Surg Endosc* 2005;19:1610-1612.
308. **Hirschowitz BI, Haber MM:** *Helicobacter pylori* effects on gastritis, gastrin and enterochromaffin-like cells in Zollinger-Ellison syndrome and non-Zollinger Ellison syndrome acid hipersecretors treated long-term with lansoprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:87-103.
309. **Kagawa J, Honda S, Kodama M et al.:** Enterocromaffin-like cell tumor induced by *Helicobacter pylori* infection in Mongolian gerbils. *Helicobacter* 2002;7:390-397.
310. **Norton JA, Jensen RT:** Resolved and unresolved controversies in the surgical-management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* 2004;240:757-773.
311. **Kidd M, Modlin IM, Mane SM et al.:** Utility of molecular genetic signatures in delineation of gastric neoplasia. *Cancer* 2006;106:1480-1488.
312. **Hosoya Y, Nagi H, Koinuma K et al.:** A case of aggressive neuroendocrine carcinoma of the stomach. *Gastric Cancer* 2003;6:55-59.
313. **Rorstad O:** Prognostic indicators for carcinoid neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *J Surg Oncol* 2005;89:151-160.
314. **Nehar D, Lombard Bohas C, Olivieri S et al.:** Interest of chromogranin A for diagnosis and follow-up of endocrine tumours. *Clin Endocrinol* 2004;60:644-652.
315. **Koopmans KP, de Vries EG, Kema IP et al.:** Staging of carcinoid tumors with ¹⁸F-DOPA PET: a prospective, diagnostic accuracy study. *Lancet Oncol* 2006;7:728-734.
316. **Schillaci O, Spanu A, Scopinaro F et al.:** Somatostatin receptor scintigraphy in liver metastasis detection from gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2003;44:359-368.
317. **Solcia E:** Histological typing of endocrine tumours. En: *WHO international histological classification of tumors*. Berlin, Springer 2000:56-70.
318. **Klöpel G, Rindi G, Perren A et al.:** The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement. *Virchows Arch* 2010;456:595-597.
319. **Merola E, Sbrozzi Vanni A, Panzuto F et al.:** Type I gastric carcinoids: a prospective study on endoscopic management and recurrence rate. *Neuroendocrinology* 2012;95:207-213.
320. **Crosby DA, Donohoe CL, Fitzgerald L et al.:** Gastric neuroendocrine tumours. *Dig Surg* 2012;29:331-348.
321. **Ramage JK, Ahmed A, Ardill J et al.:** Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut* 2012;61:6-32.
322. **Khuroo MS, Khuroo NS:** Treatment of type I gastric neuroendocrine tumors with somatostatin analogs. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:548-554.
323. **Tomassetti P, Migliori M, Caletti GC et al.:** Treatment of type II gastric carcinoid tumors with somatostatin analogues. *N Engl J Med* 2000;343:551-554.
324. **Touzios JG, Kiely JM, Pitt SC et al.:** Neuroendocrine hepatic metastases: does aggressive management improve survival? *Ann Surg* 2005;241:776-783.
325. **Gupta S, Johnson MM, Murthy R et al.:** Hepatic arterial embolization for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 2005;104:1590-1602.
326. **Forrer F, Valkema R, Kwekkeboom DJ et al.:** Peptide receptor radionuclide therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007;21:111-129.
327. **Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL et al.:** Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [¹⁷⁷Lu-DOTA⁰, Tyr³] octreotate: toxicity, efficacy and survival. *J Clin Oncol* 2008;26:2124-2130.
328. **Habbe N, Fendrich V, Heverhagen A et al.:** Outcome of surgery for ileojejunal neuroendocrine tumors. *Surg Today* 2013;43:1168-1174).
329. **Rinke A, Müller HH, Schade Brittinger C et al., PROMID Study Group:** Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009;27(28):4656-4663.

330. **Norlen O, Stalberg P, Oberg K et al.:** Long-term results of surgery for small intestinal neuroendocrine tumors at a tertiary referral center. *World J Surg* 2012;36(6):1419-1431.
331. **Boudreaux JP, Klimstra DS, Hassan MM et al.:** The NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the jejunum, ileum, appendix, and cecum. *Pancreas* 2010;39:753-766.
332. **Oberg K, Astrup L, Eriksson B et al.:** Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (including bronchopulmonary and thymic neoplasms). Part IV. General overview. *Acta Oncol* 2004;43:617-625.
333. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). *Neuroendocrine Tumors* Version 1. 2015.
334. **Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J et al.:** Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival. *J Am Coll Surg* 2003;197(1):29-37.
335. **Norton JA, Warren RS, Kelly MG et al.:** Aggressive surgery for metastatic liver neuroendocrine tumors. *Surgery* 2003;134(6):1057-1063. Discussion 1063-1055.
336. **Eriksson J, Stalberg P, Nilsson A et al.:** Surgery and radiofrequency ablation for treatment of liver metastases from midgut and foregut carcinoids and endocrine pancreatic tumors. *World J Surg* 2008;32:930-938.
337. **Le Treut YP, Grégoire E, Belghiti J et al.:** Predictors of long-term survival after liver transplantation for metastatic endocrine tumors: an 85-case French multicentric report. *Am J Transpl* 2008;8(6):1205-1213.
338. **Elias D, David A, Sourrouille I et al.:** Neuroendocrine carcinomas: optimal surgery of peritoneal metastases (and associated intra-abdominal metastases). *Surgery* 2014;155:5-12.
339. **Norlén O, Edfeldt K, Akerstrom G et al.:** Peritoneal carcinomatosis from small intestinal neuroendocrine tumors: clinical course and genetic profiling. *Surgery* 2014;156:1512-1522.
340. **Modlin IM, Kidd M, Latich I et al.:** Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology* 2005;128:1717-1751.
341. **Kulke MH, Benson AB, Bergsland E et al.:** Neuroendocrine tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10(6):724-764.
342. **Witzigmann H, Loracher C, Geissler F et al.:** Neuroendocrine tumors of the duodenum. Clinical aspects, pathomorphology and therapy. *Langenbecks Arch Surg* 2002;386:525-533.
343. **Clements WM, Martin SP, Stemmerman G et al.:** Ampullary carcinoid tumors: rationale for an aggressive surgical approach. *J Gastrointest Surg* 2003;7:773-776.
344. **Kloppel G, Perren A, Heitz PU:** The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1014:13-27.
345. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). Neuroendocrine tumors Version 1.2015
346. **Garland J, Buscombe JR, Bouvier C et al.:** Sandostatin LAR (long-acting octreotide acetate) for malignant carcinoid syndrome: a 3-years' experience. *Aliment Pharm Ther* 2003;17(3):437-444.
347. **Walton GF, Gibbs ER, Spencer GO et al.:** Carcinoid tumors of the ampulla of Vater. *Am Surgeon* 1997;63:302-304.
348. **Nikou GC:** Carcinoid tumors of the duodenum and the ampulla of Vater: current diagnostic and therapeutic approach in a series of 8 patients. Case series. *Intern J Surg* 2011;9:248-253.
349. **Mullen JT, Wang H, Yao JC et al.:** Carcinoid tumors of the duodenum. *Surgery* 2005;138:971-977.
350. **Suzuki H, Ikeda K:** Endoscopic mucosal resection and full thickness resection with complete defect closure for early gastrointestinal malignancies. *Endoscopy* 2001;33:437-439.
351. **Moertel CG, Weiland LH, Nagorney DM et al.:** Carcinoid tumor of the appendix: treatment and prognosis. *N Engl J Med* 1987;317:1699-1701.
352. **Bamboat ZM, Berger DL:** Is right hemicolectomy for 2.0-cm appendiceal carcinoids justified? *Arch Surg* 2006;141:349-352.
353. **Bucher P, Gervaz P, Ris F et al.:** Surgical treatment of appendiceal adenocarcinoid (goblet cell carcinoid). *World J Surg* 2005;29:1436-1439.
354. **Solcia E, Klöppel G, Sobin LH:** Histological typing of endocrine tumours. En: *WHO international histological classification of tumours*. Berlin, Springer, 2000.
355. **Pape UF, Perren A, Niederle B et al.:** ENETS consensus guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejunum-ileum and the appendix including goblet cell carcinomas. *Neuroendocrinology* 2012;95:135-156.

356. **Iwuagwu OC, Jameel JK, Drew PJ et al.:** Primary carcinoma of the appendix-Hull series. *Dig Surg* 2005;22:163-167.
357. **Onozato Y, Kakizaki S, Lizuka H et al.:** Endoscopic treatment of rectal carcinoid tumors. *Dis Colon Rectum* 2010;53:169-176.
358. **Kwaan MR, Goldberg JE, Bleday R:** Rectal carcinoid tumors: review of results after endoscopic and surgical therapy. *Arch Surg* 2008;143:471-475.
359. **Kuns PL, Reidy LD, Anthony LB et al.:** Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors. NANETS guidelines. *Pancreas* 2013;42(4):557-577.
360. **Shields CJ, Tiret E, Winter DC:** Carcinoid tumors of the rectum: a multi-institutional international collaboration. *Ann Surg* 2010;252:750-755.
361. **Yao JC, Hassan M, Phan A et al.:** One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26:3063-3072.
362. **Kulke HM, Clark OH, Benson AB III et al.:** *NCCN clinical practice guidelines in oncology: neuroendocrine tumors*. Version 1, 2015.
363. **Oien KA:** Pathologic evaluation of unknown primary cancer. *Semin Oncol* 2009;36:8-37.
364. **Spigel DR, Hainworth JD, Greco FA:** Neuroendocrine carcinoma of unknown primary site. *Semin Oncol* 2009;36:52-59.
365. **Sherman SK, Maxwell JE, Carr JC et al.:** Gene expression accurately distinguishes liver metastasis of small bowel and pancreas neuroendocrine tumors. *Clin Exp Metastasis* 2014;31:935-944.
366. **Maxwell JE, Sherman SK, Stashek KM et al.:** A practical method to determine the site of unknown primary in metastatic neuroendocrine tumors. *Surgery* 2014;156:1359-1365.
367. **Wang SC, Parakh JR, Zuraek MB et al.:** Identification of unknown primary tumors in patients with neuroendocrine liver metastases. *Arch Surg* 2010;145:276-280.
368. **Frilling A, Smith G, Clift AK, Martin J:** Capsule endoscopy to detect primary tumor site in metastatic neuroendocrine tumours. *Dig Liver Dis* 2014;46:1038-1042.
369. **Rosch T, Lightdale CJ, Botet JF et al.:** Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography. *N Eng J Med* 1992;326:1721-1726.
370. **Sharma P, Arora A, Mukherjee A et al.:** Predictive value of Ga-DOTANOC PET/CT in patients with suspicion of neuroendocrine tumors: is its routine use justified? *Clin Nucl Med* 2014;39:37-43.
371. **Imperiale A, Rust E, Gabriel S et al.:** 18-F fluorodihydroxyphenylalanine PET/CT in patients with neuroendocrine tumors of unknown origin: relation to tumor origin and differentiation. *J Nucl Med* 2014;55:367-372.
372. **Etchebere EC, de Oliveira Santos A, Gumz B et al.:** ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT, ^{99m}Tc-HYNIC-octreotide SPECT/CT and whole body MR imaging in detection of neuroendocrine tumors: a prospective trial. *J Nucl Med* 2014;55:1598-1604.
373. **Rinke A, Muller HH, Schade Brittinger C et al.:** Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from PROMID study group. *J Clin Oncol* 2009;27:4656-4663.
374. **Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J et al.:** Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival. *J Am Coll Surg* 2003;197:29-37.
375. **Raymond E, Dahan L, Raoul JL et al.:** Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Eng J Med* 2011;364:501-513.
376. **Yao JC, Shah MH, Ito T et al.:** Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Eng J Med* 2011;364:514-523.
377. **Hainsworth JD, Spigel DR, Litchy S et al.:** Phase II trial of paclitaxel, carboplatin and etoposide in advanced poorly differentiated neuroendocrine carcinoma: a Minnie Pearl Cancer Research Network study. *J Clin Oncol* 2006;24:3548-3554.



IMSS

CAPÍTULO V

Cáncer colorrectal en México

Ismael Brito Toledo, Arizbett Uribe Jiménez



El cáncer colorrectal es una enfermedad entre las más frecuentes y mortales del mundo, y México no es la excepción; en este país ocupa el segundo lugar en incidencia, ya que cada año se diagnostican 15,000 casos nuevos y se registran cerca de 6,500 defunciones.

Después del suceso de la catástrofe de 1985 que vivió el país, el Centro Médico Nacional se estaba reagrupando y reconstituyendo; los servicios quirúrgicos se desintegraron, como la ginecología oncológica y los tumores de mama, trasladándose al Hospital de Ginecología N° 4 del Instituto Mexicano del Seguro Social. El Hospital de Oncología fue inaugurado en abril de 1992 y en él permaneció el Servicio de Tumores Mixtos, el cual atendía tres principales patologías: sarcomas, tumores de tórax y tumores del tubo digestivo. Para 1995 se consolidaron los tres servicios quirúrgicos, y se creó la Jefatura de Colon y Recto, que fue ocupada por el Dr. Pedro Luna Pérez y el Dr. Darío Francisco Rodríguez Cori, ambos cirujanos oncólogos. El Dr. Luna era, desde entonces, un apasionado por el área de colon y recto, ya que en 1989 había realizado un *fellowship* en cirugía oncológica en el *Roswell Park Cancer Institute*, en Buffalo, Nueva York, EUA. Su concentración y su interés en un área poco desarrollada en México lo convirtieron en un pionero en ese campo, por lo que llegó a ser un líder con reconocido prestigio nacional e internacional, y generó más de 70 publicaciones en revistas de arbitraje, nacionales y en el extranjero, entre las que destacan *Diseases of the Colon and Rectum*, *Annals of Surgical Oncology*, *Clinics of North America Surgical Oncology*, *European Journal of Surgical Oncology* y *Hepatogastroenterology*, poniendo en todo lo alto al Departamento Clínico de Tumores de Colon y Recto del Hospital de Oncología del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Actualmente el Hospital de Oncología es considerado uno de los mejores centros del país en el abordaje de dicha patología, ya que cuenta con un servicio especializado para el tratamiento del cáncer colorrectal. El cáncer de colon y recto es uno de los cánceres más frecuentes en el proceso de atención hospitalaria. En un registro previo de 2005 a 2012 las aperturas que se realizaron por esta patología fueron 5,764 (7.7%), con una frecuencia de casos nuevos de 4,781 (6.2%).

Hoy en día ocupa el segundo lugar entre los hombres, después del cáncer de próstata, y el cuarto lugar en las mujeres, con una incidencia de 6.8%; la edad promedio de presentación es de alrededor de 63 años en ambos sexos; en 53.2% corresponde a las mujeres y en 46.7% a los hombres; al año se otorgan 713 (de 643 a 837) consultas en promedio, con incremento en los últimos cuatro años. La distribución por órgano y afección corresponde 50% al cáncer de colon, 44% al cáncer de recto y 3% al cáncer del canal anal.

Para el cierre de 2022 se registraron aproximadamente 800 procedimientos oncológicos, incluyendo hemicolectomía derecha, hemicolectomía izquierda, colectomías totales, resecciones anteriores bajas, resecciones abdominoperineales, resecciones de colon multiestructurales con procedimientos de Whipple, exenteraciones pélvicas, escisiones locales amplias y metastasectomías hepáticas, así como el registro de algunos cambios en este campo; con los tratamientos de mínima invasión, como la cirugía laparoscópica y próximamente la integración de tratamiento quirúrgico con el sistema de robot Da Vinci®, se ha pasado de cirugías de grandes incisiones a procedimientos quirúrgicos de pequeños orificios, lo cual produce una recuperación más rápida y de menor molestia para el paciente; asimismo, la llegada de nuevos equipos de electrocirugía ha disminuido las complicaciones, los sangrados y los tiempos quirúrgicos. Estos equipos han permitido realizar abordajes más amplios en los tumores que se consideraban inoperables; gracias a la cirugía robótica que se emplea con radioterapia se han llevado a cabo procedimientos que antes eran inaccesibles; cabe mencionar que la resección del tumor y la enfermedad metastásica se mantienen actualmente como la mejor opción terapéutica, pero es necesario recordar que esta técnica debe ser utilizada en combinación con nuevos fármacos de quimioterapia y nuevas técnicas innovadoras de radiooncología.

Los recursos humanos que integran el servicio están conformados por un jefe de servicio y cinco médicos adscritos, especialistas altamente calificados, quienes cuentan con certificación por cirugía general y oncología, además de maestría en ciencias médicas. La exigencia del servicio condiciona que el personal se involucre en las actividades académicas, por lo que todos los miembros, incluidos los de nuevo ingreso, desarrollan protocolos de investigación, los cuales tienen el objetivo de ampliar la experiencia clínica en beneficio de la atención integral de calidad en el proceso oncológico de los pacientes.

CÁNCER DE COLON

A nivel mundial el cáncer colorrectal (CCR) ocupa el tercer lugar de incidencia (el cáncer de mama y el cáncer de pulmón ocupan los dos primeros lugares) con 1'931,590 casos reportados (10%) en ambos sexos, con predominio en el norte de Europa con un riesgo acumulado de 3.89 (81,638 nuevos casos en 2020); sin embargo, el CCR tiene una mayor incidencia en Asia (52.3%, equivalente a 1'009,400 nuevos casos), en comparación con el resto del mundo; al estandarizar estas tasas por edad y sexo se observa que el CCR predomina en los hombres. La mortalidad en ambos sexos por CCR es de 9.4% (935,173 casos), por lo que ocupa el segundo lugar como causa de muerte entre las neoplasias malignas a nivel mundial.¹

La tasa de mortalidad en la Unión Europea es de 15 a 20/100,000 en los hombres y de 914/100,000 en las mujeres, y ha disminuido con el tiempo, particularmente en mujeres. En los individuos europeos afectados la supervivencia a los cinco años oscila entre 28.5 y 57% en los hombres y entre 30.9 y 60% en las mujeres, con una estimación conjunta en 23 países de 46.8% en los hombres y de 48.4% en las mujeres.²

En EUA el cáncer de colon es el cuarto cáncer más frecuentemente diagnosticado y es la segunda causa de muerte por cáncer. En 2020 hubo un estimado de 104,610 nuevos casos de cáncer de colon y 43,340 casos de cáncer de recto diagnosticados en EUA. Aunque la mayoría de los cánceres de colon ocurren en adultos de 50 años de edad o más, 17,930 (12%) serán diagnosticados en personas menores de 50 años, el equivalente a 49 casos nuevos por día (cuadro V-1).³

Diagnóstico

Los síntomas están asociados a tumores relativamente grandes y/o en etapas avanzadas de la enfermedad, y pueden no ser específicos del cáncer de colon. Las alteraciones del hábito intestinal, el

Cuadro V-1. Factores de riesgo para cáncer de colon

Factores	Riesgo relativo
Historial médico y hereditario	
Antecedentes familiares ⁴	
Cáncer colorrectal:	
1 o más familiares de primer grado	2.2
1 o más familiares de primer grado diagnosticados antes de los 50 años	3.6
2 o más familiares de primer grado	4.0
1 o más familiares de segundo grado	1.7
Adenoma:	
1 o más familiares de primer grado	2.0
Enfermedad inflamatoria intestinal ⁵	1.7
Diabetes mellitus tipo 2 ⁶	
Hombre	1.4
Mujer	1.2
Factores modificables:	
Alcohol pesado (promedio diario > 3 tragos) ⁷	1.3
Obesidad (índice de masa corporal ≥ 30 kg/m ²) ⁸	1.3
Colon masculino	1.5
Colon femenino	1.1
Carne roja (100 g/día) ⁹	1.1
Carne procesada (50 g/día) ⁹	1.2
Tabaquismo ¹⁰	
Actual vs. nunca	1.5
Antes vs. nunca	1.2
Factores que disminuyen el riesgo	
Actividad física ¹¹	0.7
Lácteos (400 g/día) ⁹	0.9

El riesgo relativo compara el riesgo de enfermedad entre las personas con una "exposición" particular con el riesgo entre personas sin esa exposición.

dolor abdominal general o localizado, la pérdida de peso, la debilidad y la anemia son los síntomas más frecuentes, y dependen de la localización y el estadio del tumor primario.¹²

Para el diagnóstico del tumor primario, en ausencia de obstrucción intestinal o hemorragia masiva, se recomienda una colonoscopia total para la confirmación diagnóstica de cáncer de colon.

Además de un examen físico completo se pueden realizar análisis de sangre que incluyan biometría hemática, coagulación, pruebas de función hepática y renal, así como albúmina, niveles séricos de antígeno carcinoembrionario (ACE), aunque no son suficientes para el diagnóstico de cáncer de colon en ausencia de una biopsia tumoral confirmatoria (debido a la baja especificidad y sensibilidad); se deben realizar antes de la cirugía y monitorear durante el seguimiento para la detección temprana de enfermedad metastásica.¹³ Además, la determinación del nivel de ACE después del diagnóstico inicial agrega información para definir dicho pronóstico; un nivel de ACE sérico posoperatorio > 5 ng/mL (o incluso > 2.35) sugiere un peor resultado (cuadro V-2).

Etapificación

La estadificación del cáncer de colon se lleva a cabo utilizando la evaluación microscópica resultante de la exploración quirúrgica y la resección quirúrgica del tumor basada en la clasificación TNM (T: tumor, N: nódulos o ganglios, M metástasis) (cuadro V-3).

Cuadro V-2. Evaluación diagnóstica para cáncer de colon

	NE, GR
Colonoscopia completa	I, A
Estudios de imagen	
Tomografía computarizada: ¹⁴	
Pulmonares	V
Abdominales	I, B
Pélvica	I, B
Colonografía por tomografía computarizada (cuando la colonoscopia completa no es factible)	
Resonancia magnética abdominal (para aclarar lesiones ambiguas o definir II, A pT4b) ¹⁵	
Estudios de laboratorio	
Biometría hemática	II, A
Albúmina	III, A
Antígeno carcinoembrionario	III, A

NE: nivel de evidencia; GR: grado de recomendación.

Tratamiento

Como parte del Manual de Procedimiento del Servicio de Tumores Colorrectales del Hospital de Oncología se cuenta con el algoritmo para el tratamiento del cáncer de colon (figura V-1).

Pronóstico

La base de datos de *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) lleva un registro de las tasas relativas de supervivencia a cinco años para el CCR en EUA, basándose en la extensión de la enfermedad; sin embargo, la base de datos de SEER no agrupa los cánceres según el sistema de estadificación TNM del *American Joint Committee on Cancer*; en cambio, divide a los grupos de cáncer en etapas localizada, regional y distante:³

- **Localizado:** no hay señal de cáncer fuera del colon, incluyendo las etapas I, IIA y IIB.

Cuadro V-3. Clasificación patológica TNM¹⁶

Etapa			
O	Tis	NO	MO
I	T1-T2	NO	MO
IIA	T3	NO	MO
IIB	T4a	NO	MO
IIC	T4b	NO	MO
IIIA	T1-T2	N1/N1c	MO
	T1	N2a	MO
IIIB	T1-T2	N2b	MO
	T2-T3	N2a	MO
	T3-T4a	N1/N1c	MO
IIIC	T4a	N2a	MO
	T3-T4a	N2b	MO
	T4b	N1-N2	MO
IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a
IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1b
IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1c

T: tumor; N: ganglios; M: metástasis. Tomado de American College of Surgeons: *AJCC cancer staging manual*. 8ª ed. Springer International Publishing.

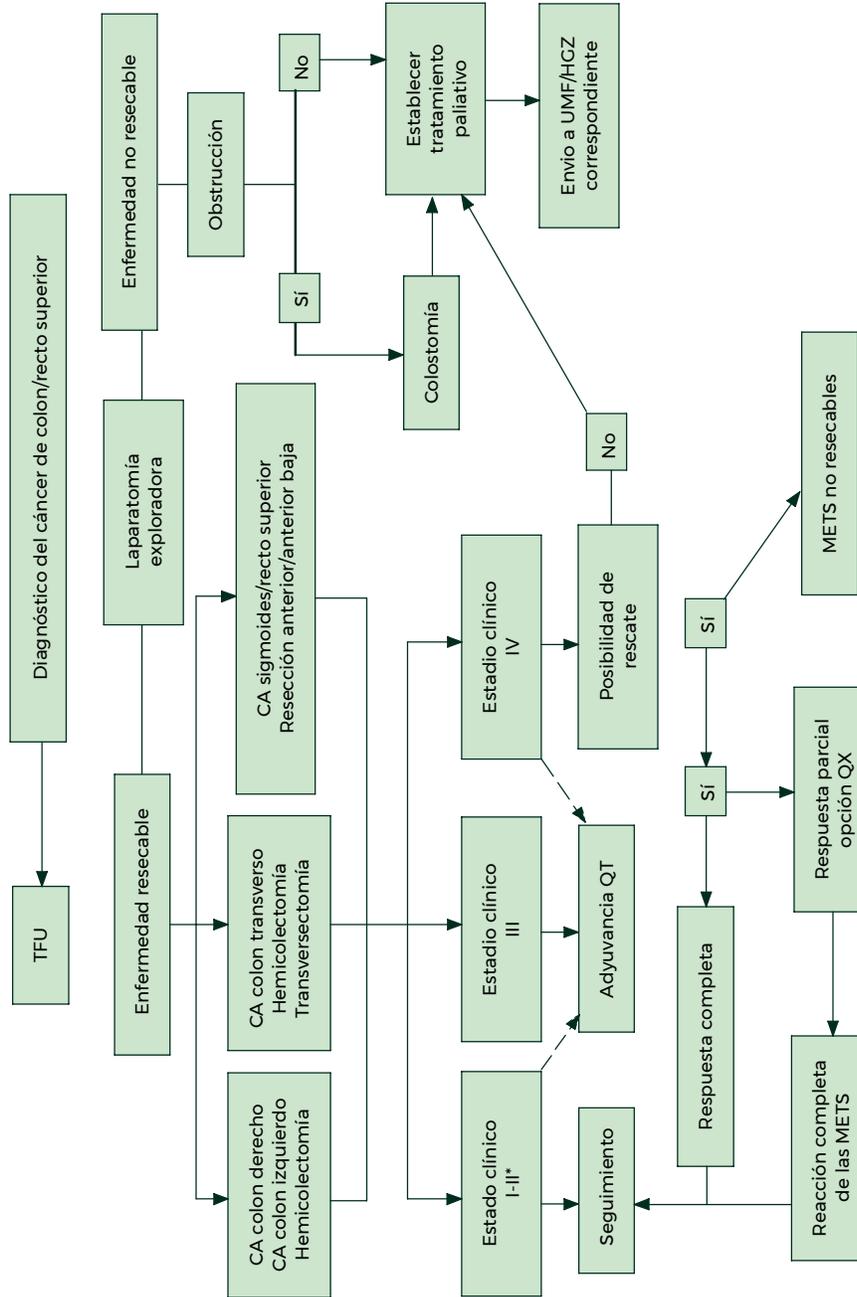


Figura V-1. Algoritmo de tratamiento de cáncer de colon. TFU: tratados fuera de la unidad; EC: etapa clínica; QT: quimio terapia; CA: cáncer; QX: cirugía; UMF: Unidad de Medicina Familiar; HGZ: Hospital General de Zona.

- **Regional:** el cáncer se ha propagado externamente del colon hacia las estructuras o ganglios linfáticos que se encuentran próximos. Esto incluye las etapas IIC y III.
- **Distante:** el cáncer se ha propagado a partes distantes del colon, como el hígado, los pulmones o los ganglios linfáticos distantes. Esto incluye la etapa IV.

La tasa relativa de supervivencia a cinco años del cáncer de colon (información de 2008 a 2014) consiste en:

- Enfermedad localizada: 90%.
- Enfermedad regional: 71%.
- Enfermedad a distancia: 14%.
- Todas las etapas de SEER combinadas: 64%.

Conclusión

En el cáncer de colon el seguimiento intensivo permite la detección más temprana de recaídas en los pacientes de riesgo; se requiere la implementación de programas de atención de seguimiento, rehabilitación y supervivencia a largo plazo, con el objetivo de detectar cánceres recurrentes o nuevos, evaluar y manejar los efectos tardíos y psicosociales, e implementar medidas de promoción de la salud para su impacto en la tasa de sobrevida

CÁNCER DE RECTO

La incidencia del cáncer de recto (CR) en la Unión Europea es de ~125,000 por año, lo cual refleja entre 15 y 25 casos/100,000 personas/año, y se espera que estas cifras se incrementen en ambos géneros. La mortalidad es de 4 a 10/100,000 personas/año. La mediana de edad en el momento del diagnóstico es ~70 años (figura V-2).¹⁸

En EUA el CCR es el cuarto cáncer más diagnosticado y es la segunda causa de muerte por cáncer. En 2022 se estimaron 44,850 nuevos casos de cáncer de recto en EUA (26,650 casos en hombres y 18,200 casos en mujeres). La incidencia de CCR en EUA es de 38.7/100,000 personas/año (en 2016).^{19,20}

Últimamente la incidencia se ha incrementado en los menores de 65 años de edad, con un aumento anual de 1% de los 50 a los 64 años y de 2% anual en las personas menores de 50 años de edad.²¹

En un estudio realizado de 2005 a 2012 en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, del Instituto Mexicano del Seguro Social, se encontró que el CCR fue el segundo cáncer más observado, con una mediana de edad de presentación a los 61 años (P25-P75, rango de 51 a 71 años).²²

Factores de riesgo

1. Factores de riesgo ambientales que incrementan la incidencia de CCR:
 - Sobrepeso.
 - Sedentarismo.
 - Alimentación con alto consumo de carnes rojas (res, cerdo, cordero, hígado), carnes procesadas (salchichas, embutidos).
 - Carnes cocinadas a temperaturas muy altas (fritas, asadas, a la parrilla), ya que liberan nitrosaminas que pueden aumentar el riesgo de cáncer.
 - Un nivel bajo de vitamina D.
 - Tabaquismo.
 - Consumo de alcohol en grandes cantidades (> 1 bebida/día en mujeres y > 2 bebidas/día para los hombres).²³

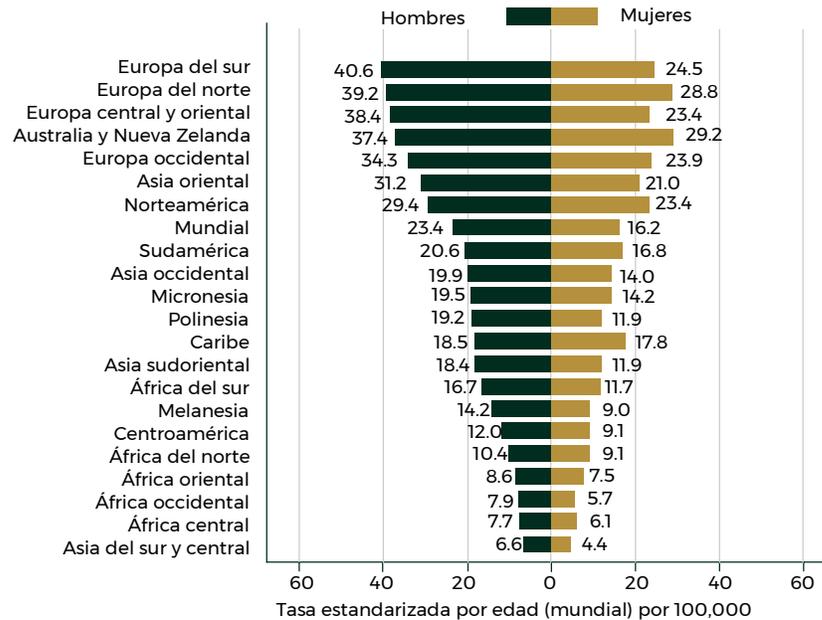


Figura V-2. Tasa de incidencia mundial, estandarizada por edad en ambos sexos. Tomada de *The Global Cancer Observatory*. Diciembre de 2020.

2. Factores ambientales que pueden disminuir la incidencia de CCR:
 - Hábitos alimentarios saludables: comer suficientes frutas, verduras y granos integrales, y a su vez limitar o evitar el consumo de carnes rojas y procesadas, y bebidas endulzadas con azúcar.
 - Vitaminas antioxidantes.
 - Antiinflamatorios no esteroideos.
 - Calcio, magnesio, café, bifosfonatos.²⁴⁻²⁷
3. Raza y etnia: la mutación en el gen APC I1307K confiere un mayor riesgo para CCR en ciertos grupos de judíos askenazi en Europa oriental.²⁸
4. Historia personal de ciertas enfermedades, como:
 - Mutaciones del gen APC (1%): poliposis adenomatosa familiar, mutación de APC atenuada, síndrome de Turcot (dos tercios de las familias).²⁹
 - Mutaciones en el gen MMR (3%): cáncer hereditario no polipósico tipos I y II (síndrome de Lynch), síndrome de Muir-Torre, síndrome de Turcot (un tercio de las familias).
 - Síndromes con pólipos hamartomatosos (1%): síndrome de Peutz-Jeghers (LKB1), poliposis juvenil (SMAD4, PEN), historia familiar de CCR.
 - Causas no familiares: historia personal de pólipos adenomatosos, historia personal de CCR, enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn). Radiación al colon, ureterosigmoidostomía, acromegalia, síndrome de Cronkite-Canada.
 - Envejecimiento: los adultos jóvenes pueden llegar a tener CCR. pero es más común en los mayores de 50 años de edad.
5. Factores socioeconómicos: generalmente las tasas de incidencia y mortalidad son mayores en los países económicamente desarrollados, lo cual quizá se deba al tipo de alimentación y al sedentarismo asociados.^{30,31}

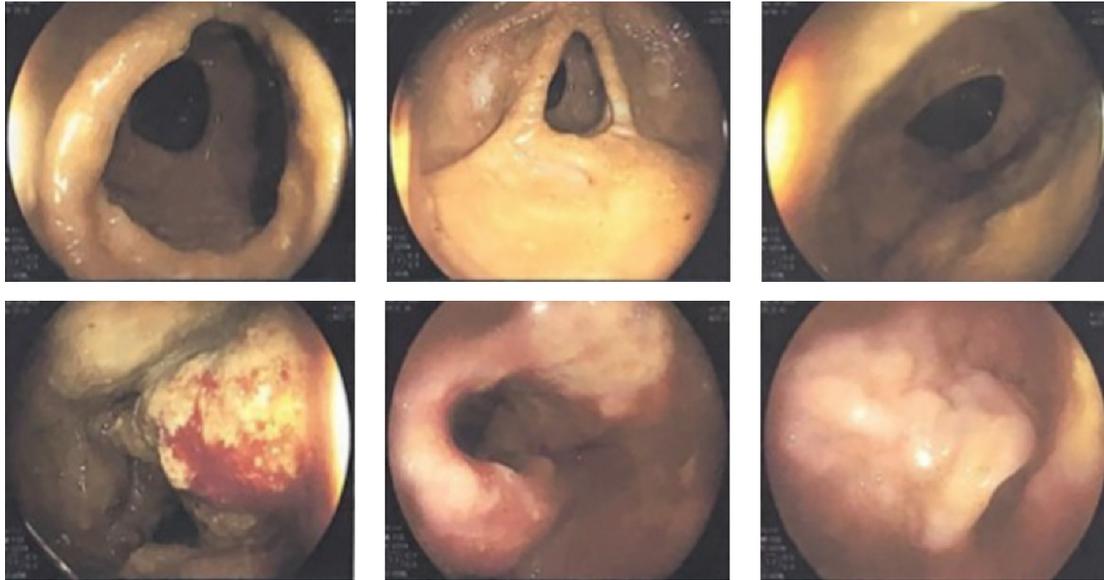


Figura V-3. Colonoscopia en un paciente con tumor del recto medio a 6 cm del margen anal.

6. La mayoría de los casos de CR se desarrollan por vía del patrón de inestabilidad cromosómica; cerca de 13% ocurren por deficiencia en los genes de reparación del DNA.³²

Diagnóstico

El diagnóstico está basado en el examen digital rectal y en la rectoscopia con toma de biopsia que confirme malignidad. Los tumores con una extensión < 15 cm a partir del margen anal (MA) son clasificados como tumores rectales y catalogados como recto inferior (< 5 cm del MA), recto medio (de 5 a 10 cm del MA) y recto superior (de 10 a 15 cm del MA).

Los pacientes que presentan CR requieren una etapificación completa que incluye examen físico, estado funcional (escala ECOG, índice de Karnofsky), tacto rectal y estudios de extensión.³³

Los estudios de extensión que se solicitan para la evaluación del CR son:

- Rectoscopia con toma de biopsia (se prefiere la colonoscopia para evaluar si existen más lesiones de forma sincrónica en el resto del colon) (figura V-3).
- Imagen por resonancia magnética contrastada de pelvis.
- Tomografía de tórax y abdomen contrastada.
- Marcadores tumorales: antígeno carcinoembrionario > 5 ng/mL; el antígeno CA 19-9 ha demostrado un valor predictivo o pronóstico en el CCR, pero no se usa de forma rutinaria.
- El ultrasonido endoscópico rectal puede definir el tratamiento de los tumores tempranos.
- La tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada con 18F-fluorodesoxiglucosa no es un estudio solicitado de manera rutinaria y no sustituye a la tomografía computarizada ni a la resonancia magnética. Sin embargo, se debe considerar si la enfermedad fuera metastásica y potencialmente operable.³⁴⁻³⁸

Tamizaje para cáncer rectal

El paciente con edad promedio se define como una persona > 50 años de edad sin historia personal o familiar de pólipos adenomatosos, historia de CCR y ausencia de cualquier sangrado gastrointestinal agudo o sangrado oculto, recomendándose lo siguiente:

Cuadro V-4. Clasificación patológica TNM

Etapa			
O	Tis	N0	M0
I	T1-T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0
IIIB	T1	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
IIIC	T2-T3	N2a	M0
	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T4a	N2a	M0
IVB	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a
IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1b
IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1c

T: tumor; N: ganglios; M: metástasis. La evaluación histológica del espécimen de linfadenectomía regional ordinariamente incluye 12 o más ganglios linfáticos. Tomado de American College of Surgeons: *AJCC cancer staging manual*. 8ª ed. Springer International Publishing, 2017.

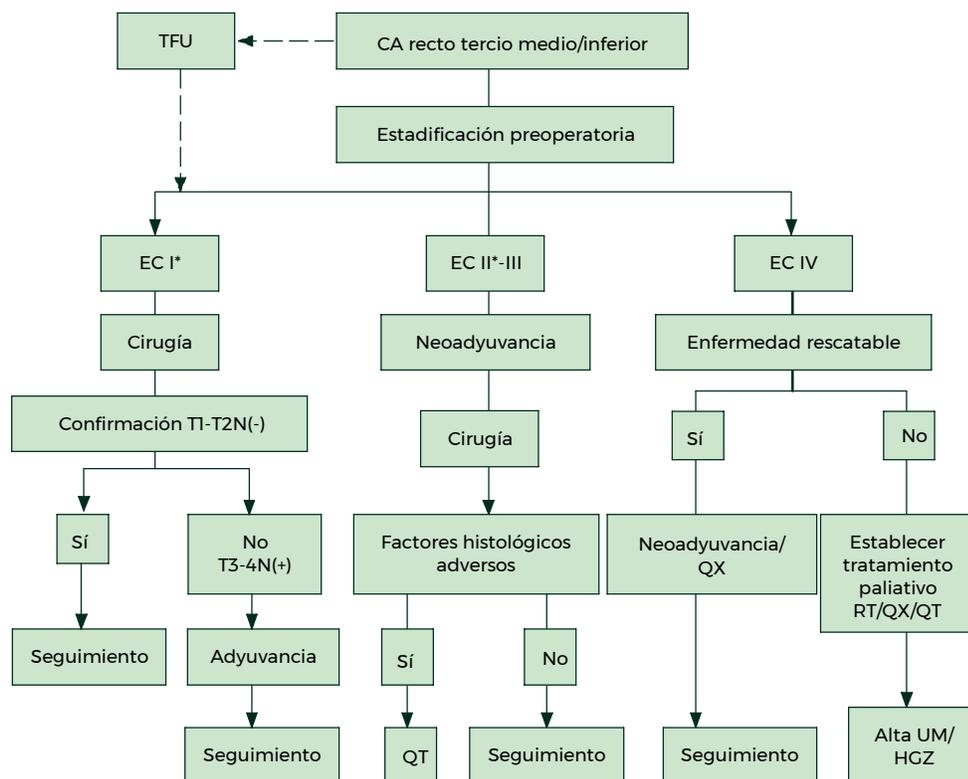


Figura V-4. Algoritmo de tratamiento del cáncer de recto. TFU: tratado fuera de la unidad; EC: etapa clínica; RT: radioterapia; QT: quimioterapia; Qx: cirugía; UM: Unidad de Medicina Familiar; HGZ: Hospital General de Zona.

- Prueba de sangre oculta en heces: prueba del guayaco/prueba de inmunoquímica fecal (anual).
- Sigmoidoscopia flexible cada cinco años.
- Colonoscopia cada 10 años.³⁹

Etapificación

La estadificación del CR se lleva a cabo mediante la evaluación microscópica resultante de la exploración quirúrgica y la resección quirúrgica del tumor con base en la clasificación TNM (cuadro V-4).

Tratamiento

Como parte del Manual de Procedimiento del Servicio de Tumores Colorrectales del Hospital de Oncología se encuentra el algoritmo descrito en la figura V-4 para el tratamiento del cáncer de recto.

Conclusión

El cáncer de recto, igual que otros tipos de cáncer, presenta algunos factores de riesgo que pueden ser modificables —otros no—, pero cuyo diagnóstico temprano será determinante para brindar un tratamiento que impacte en la tasa de supervivencia; por ello es importante realizar estudios de tamizaje y estudios de extensión para la detección oportuna.

REFERENCIAS

1. Morgan E, Arnold M, Gini A, Lorenzoni V, Cabasag CJ *et al.*: Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. *Gut* 2022;327-736.
2. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A: Global cancer incidence and mortality rates and trends—an update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;25(1):16-27.
3. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A: Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 2022;72(1):7-33.
4. Lowery JT, Ahnen DJ, Schroy PC, Hampel H, Baxter N *et al.*: Understanding the contribution of family history to colorectal cancer risk and its clinical implications: a state of the science review. *Cancer* 2016; 122:2633-2645.
5. Lutgens MWM, Lutgens MWM, van Oijen MGH, van der Heijden GJMG, Vleggaar FP *et al.*: Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:789-799.
6. Ma Y, Yang W, Song M, Smith WSA, Yang J *et al.*: Type 2 diabetes and risk of colorectal cancer in two large U. S. prospective cohorts. *Br J Cancer* 2018;119:1436-1442.
7. McNabb S, Harrison TA, Albanes D, Berndt SI, Brenner H *et al.*: Meta-analysis of 16 studies of the association of alcohol with colorectal cancer. *Int J Cancer* 2020;146(3):861-873.
8. Xue K, Li FF, Chen YW, Zhou YH, He J: Body mass index and the risk of cancer in women compared with men: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Cancer Prevent* 2017;26:94-105.
9. Vieira AR, Abar L, Chan DSM, Vingeliene S, Polemiti E *et al.*: Foods and beverages and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies, an update of the evidence of the WCRF-AICR Continuous Update Project. *Ann Oncol* 2017;28:1788-1802.
10. Carter BD, Abnet CC, Feskanich D, Freedman ND, Hartge P *et al.*: Smoking and mortality—beyond established causes. *N Engl J Med* 2015;372(7):631-640.
11. Boyle T, Keegel T, Bull F, Heyworth J, Fritschi L: Physical activity and risks of proximal and distal colon cancers: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(20):1548-1561.
12. Ford AC, Veldhuyzen van Zanten SJO, Rodgers CC, Talley NJ, Vakil NB *et al.*: Diagnostic utility of alarm features for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2008;57(11):1545-1553.
13. Konishi T, Shimada Y, Hsu M, Tufts L, Jiménez RR *et al.*: Association of preoperative and postoperative serum carcinoembryonic antigen and colon cancer outcome. *JAMA Oncol* 2018;4(3):309-315.
14. Nerad E, Lahaye MJ, Maas M, Nelemans P, Bakers FCH *et al.*: Diagnostic accuracy of CT for local staging of colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Roentgenol* 2016;207:984-995.

15. **Nielke MC, Bipat S, Stoker J:** Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology* 2010;257(3):674-684.
16. **Tong GJ, Zhang GY, Liu J, Zheng ZZ, Chen Y et al.:** Comparison of the eighth version of the American Joint Committee on Cancer manual to the seventh version for colorectal cancer: a retrospective review of our data. *World J Clin Oncol* 2018;9(7):148-161.
17. https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10_8_9-Colorectum-fact-sheet.pdf.
18. **Glynn JR, Wyrwicz EL, Brown TG, Ro del AC, Cervantes D** on behalf of the ESMO Guidelines Committee: Rectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(Suppl 4):iv22-iv40.
19. **Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A:** Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 2022;72:7-33.
20. **Cheng L, Eng C, Nieman LZ et al.:** Trends in colorectal cancer incidence by anatomic site and disease stage in the United States from 1976 to 2005. *Am J Clin Oncol* 2011;34:573-580.
21. **Siegel RL, Miller KD, Goeding SA et al.:** Colorectal cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020;70:145-164.
22. **Martínez SYL, Escudero de los Ríos PM, Arias FR, Barrios BF:** Epidemiología del cáncer en pacientes adultos del Hospital de Oncología del Centro Médico "Siglo XXI", Instituto Mexicano del Seguro Social. *Cir Ciruj* 2013;81:508-516.
23. **Whittemore AS, Wu WAH, Lee M et al.:** Diet, physical activity, and colorectal cancer among Chinese in North America and China. *J Natl Cancer Inst* 1990;82(11):915-926.
24. **Nelson RL, Persky V, Turyk M:** Determination of factors responsible for the declining incidence of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1999;42(6):741-752.
25. **Karnes WE Jr, Shattuck BR, Burgart LJ et al.:** Reduced COX-2 protein in colorectal cancer with defective mismatch repair. *Cancer Res* 1998;58(23):5473-5477.
26. **Winawer SJ, Zauber AG, Gerdes H et al.:** Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1996;334(2):82-87.
27. **Howe GR, Benito E, Castelletto R et al.:** Dietary intake of fiber and decreased risk of cancers of the colon and rectum: evidence from the combined analysis of 13 case-control studies. *J Natl Cancer Inst* 1992;84(24):1887-1896.
28. **Rosenberg L, Louik C, Shapiro S:** Nonsteroidal antiinflammatory drug use and reduced risk of large bowel carcinoma. *Cancer* 1998;82(12):2326-2333.
29. **Laken SJ, Petersen GM, Gruber SB et al.:** Familial colorectal cancer in Ashkenazim due to a hypermutable tract in APC. *Nat Genet* 1997;17(1):79-83.
30. **Landis SH, Murray T, Bolden S et al.:** Cancer statistics, 1998. *CA Cancer J Clin* 1998;48(1):6-29.
31. **Wilmsink AB:** Overview of the epidemiology of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1997;40(4):483-493.
32. **Balman AJ, Balaguer F, Cervantes A, Arnold D:** Familial risk-colorectal cancer: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2013;24(Suppl 6):vi73-vi80.
33. **Glynn JR, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Ro del C et al.,** on behalf of the ESMO Guidelines Committee: Rectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(Suppl 4):iv22-iv40.
34. MERCURY Study Group: Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. *Br Med J* 2006;333:779.
35. **Zhang G, Cai YZ, Xu GH:** Diagnostic accuracy of MRI for assessment of T category and circumferential resection margin involvement in patients with rectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2016;59:789-799.
36. **Balyasnikova S, Brown G:** Optimal imaging strategies for rectal cancer staging and ongoing management. *Curr Treat Options Oncol* 2016;17:32.
37. **Wolberink SV, Beets TRG, de Haas KDF et al.:** Conventional CT for the prediction of an involved circumferential resection margin in primary rectal cancer. *Dig Dis* 2007;25:80-85.
38. **Nielke MC, Bipat S, Stoker J:** Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology* 2010;257:674-684.

39. **Rex DK, Johnson DA, Lieberman DA *et al.***: Colorectal cancer prevention 2000: screening recommendations of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 2000;95(4):868-877.
40. **Winawer S, Fletcher R, Rex D *et al.***: Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003;124(2):544-560.
41. <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-colon-o-recto/referencias.html>.



CAPÍTULO VI

Tumores ginecológicos

Héctor Martínez Gómez, Magaly Denise Peña Arriaga, Argelia Elisa Camarillo Quesada, Alejandro Durán Mejía, Alejandro Cruz Camarillo, Carlos Alberto Servín Hernández, Fernando Sánchez Chimalpopoca, Óscar Manuel Aguilar Arámbula, Ricardo Niño de Rivera Licón, Ana Karina Lepe Lemus, Ciria Gabriela Vázquez Macías, Marina de Jesús Vera Haro, Martha Susana Macías Galván, Edgar García Escorcía, Patricia Perezchica Márquez, Diana Paola Ramírez Salado, René Antonio González Barreto, Hazael Orella Nájera, Mario Alberto Robles Herrera, Rafael Gerardo Juárez Solís, Iliana Estefanía de la Torre Vélez, Daniela Itzel Suárez Rodríguez, Ozny Nahúm Marchand Flores, Miguel Ángel Encinas Moreno



EXPERIENCIA INSTITUCIONAL

Héctor Martínez Gómez

No basta examinar; hay que contemplar: impregnemos de emoción y simpatía las cosas observadas; hagámoslas nuestras tanto por el corazón como por la inteligencia.

Santiago Ramón y Cajal

En nuestra honorable institución el Servicio de Tumores Ginecológicos se ha ido consolidando como un servicio oncológico de vanguardia en el que se busca otorgar a cada paciente un tratamiento oncológico quirúrgico de primer nivel.

En 2019 se llevaron a cabo las cirugías presentadas en la figura VI-1, en la figura VI-2 las del año 2020 y en la figura VI-3 las de 2021.

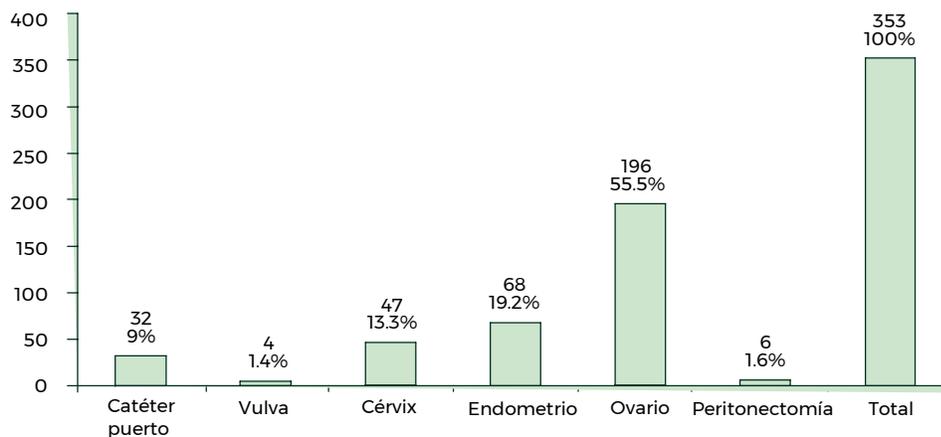


Figura VI-1. Cirugías realizadas en 2019.

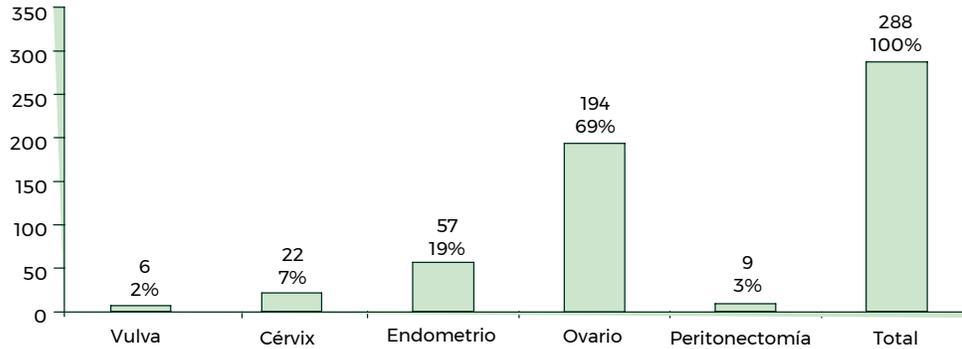


Figura VI-2. Cirugías realizadas en 2020.

Estadísticamente, de 2017 a 2021 los resultados de morbilidad de las pacientes se presentan en el cuadro VI-1.

En el servicio en 2021 fueron valorados un promedio de 476 pacientes con diagnóstico de cáncer cervicouterino.

De las pacientes que cursaron con diagnóstico de cáncer de ovario en 2021 se atendieron en promedio 148 casos (figuras VI-4 y VI-5).

Por mencionar algunos padecimientos, en el cuadro VI-2 se muestra el índice de mortalidad por padecimiento oncológico en 2021.

La productividad quirúrgica de 2021 comprendió:

- 93 cirugías etapificadoras de cáncer de endometrio por vía laparoscópica.
- 53 histerectomías radicales por cáncer cervicouterino.
- 190 cirugías citorreductoras de cáncer de ovario.
- 10 vulvectomías radicales.
- 31 colocaciones de catéteres puerto.
- 22 peritonectomías con quimioterapia intraperitoneal hipertérmica.

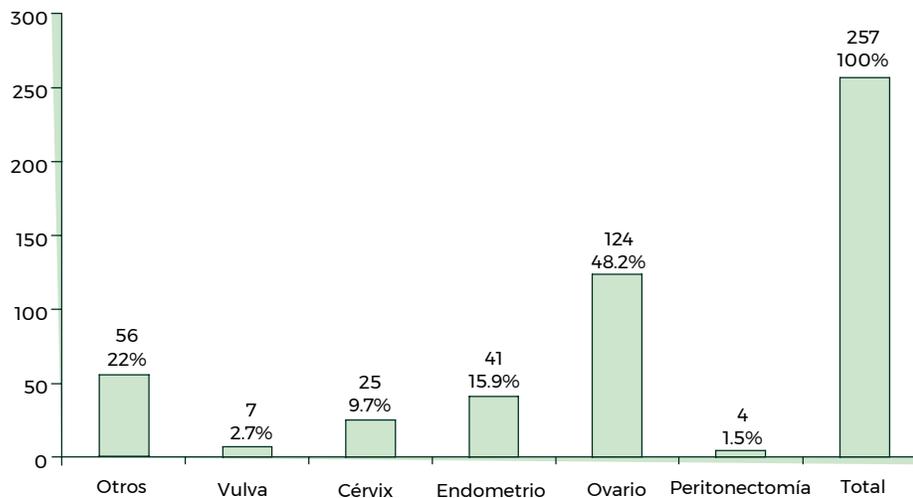


Figura VI-3. Cirugías realizadas en 2021.

Cuadro VI-1.

	2017 (33)		2018 (46)		2019 (18)		2020 (11)		2021 (13)	
Ovario	15%	24/153	15%	24/159	3.5%	7/196	3.6%	7/194	6%	8/124
Endometrio	16%	8/48	13%	8/58	5%	3/68	1.7%	1/57	0	0/41
Cervicouterino	7%	1/13	27%	12/44	6%	3/47	4.5%	1/22	0.5%	1/25
Vulva	0%	0/4	25%	1/4	25%	1/4	17%	1/6	0.5%	1/7
Catéter					6%	2/32	0		0	0
Peritonectomía	0%	0/3	25%	1/4	16%	1/6	11%	1/9	0.5%	1/4
Otros									1.16%	2/56
Total		33/224		46/265		18/353		11/288		13/257

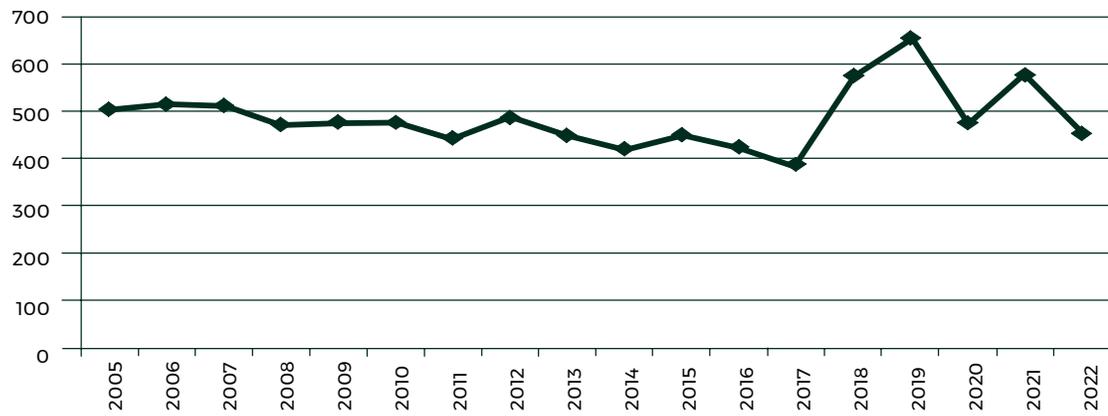


Figura VI-4. Número de casos de cáncer de ovario por año.

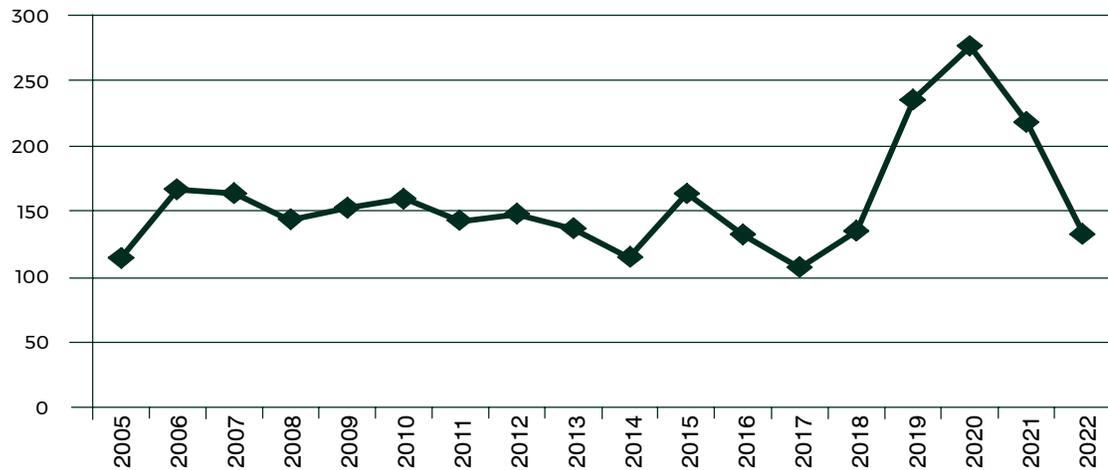


Figura VI-5. Número de casos de cáncer cervicouterino por año.

Cuadro VI-2. Índice de mortalidad en 2021

Diagnóstico de defunción	Cantidad	Porcentaje
Cáncer de ovario	17	43.6
Cáncer cervicouterino	6	15.4
Cáncer de endometrio	6	15.4
Total	39	100

CÁNCER DE ENDOMETRIO

Oscar Manuel Aguilar Arámbula, Ozny Nahúm Marchand Flores, Ciria Gabriela Vázquez Macías, Héctor Martínez Gómez

El buen médico trata la enfermedad; el gran médico trata al paciente que tiene la enfermedad.
William Osler

El cáncer de endometrio (CE) representa la sexta neoplasia maligna más común en todo el mundo. Se estima que en 2020 se diagnosticaron 417,336 nuevos casos. Los países de altos ingresos tienen una mayor incidencia de cáncer de endometrio (11.1 por cada 100,000 mujeres), en comparación con los países con pocos recursos (3.3 por cada 100,000 mujeres), lo cual podría atribuirse a las altas tasas de obesidad e inactividad física, dos factores de riesgo principales en los países de altos ingresos, y al envejecimiento de la población. Específicamente se sabe que los niveles elevados de estrógeno son la causa más probable del aumento del riesgo de cáncer de endometrio en las mujeres con obesidad en la posmenopausia.

Las mujeres con síndrome de Lynch tienen un mayor riesgo de cáncer de endometrio a lo largo de su vida (hasta 60%), por lo que se recomienda una estrecha vigilancia y estrategias de reducción del riesgo. En las pacientes con síndrome de Lynch pero sin cáncer de endometrio se recomienda una biopsia de endometrio anual para evaluar la presencia de cáncer. Esta estrategia también permite aplazar la cirugía (y la menopausia quirúrgica) y preservar la fertilidad. La histerectomía con salpingooforectomía bilateral profiláctica se puede realizar si la paciente ya satisfizo la paridad o antes, según su preferencia. Además, las intervenciones para disminuir el riesgo de cáncer colorrectal también pueden ser apropiadas (por ejemplo, colonoscopia anual).

De hecho, sólo 4% de las pacientes con carcinoma endometrial tienen menos de 40 años de edad. El manejo conservador del carcinoma endometrial se basa en el tratamiento médico con progestinas. Las cuestiones más importantes al considerar un enfoque de manejo conservador son la evaluación de las características clínicas y patológicas del tumor y la selección de la intervención médica adecuada. Se podría considerar un enfoque de manejo conservador en las pacientes con un diagnóstico histológico de carcinoma endometrial de grado 1, mientras que la etapa inicial debe ser confirmada por una resonancia magnética pélvica para excluir la invasión miometrial, así como la afectación de los ganglios linfáticos. El tratamiento médico conservador para el cáncer de endometrio se basa en progestinas con acetato de medroxiprogesterona o acetato de megestrol. Pocos artículos han abordado el uso de dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel, pero los datos preliminares que utilizan dicho tratamiento (añadidos a los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina) parecen demostrar tasas de remisión y recurrencia similares a las de las progestinas orales. La evaluación de la respuesta se debe realizar a los seis meses con un nueva biopsia y estudios de imagen.

Los tipos histopatológicos son carcinomas endometrioides (80%), seroso (10%), de células claras (5%), mucinoso, indiferenciado, neuroendocrino y mixto. De acuerdo con sus características histo-

patológicas, el cáncer de endometrio se ha clasificado en tipos 1 y 2. Sin embargo, este sistema de clasificación se encuentra en un periodo de transición y está siendo reemplazado por un sistema claramente definido basado en fenotipos moleculares. El perfil molecular, de acuerdo con *El atlas del genoma del cáncer*, consiste en POLE ultramutado, inestabilidad microsatelital hipermutada, número de copias bajo y número de copias alto.

Aunque el sangrado uterino anormal es el síntoma más común de CE, el sangrado se puede acompañar de flujo vaginal y piometra (infección uterina) en algunas mujeres. Las pacientes diagnosticadas con CE avanzado también pueden presentar síntomas similares a los del cáncer de ovario avanzado, como dolor y distensión abdominal, junto con estreñimiento o diarrea. Un metaanálisis encontró que el sangrado posmenopáusico se produjo en ~90% de las pacientes con CE; sin embargo, condujo a un diagnóstico de CE en sólo 9% de los casos.

El diagnóstico para CE puede incluir la ecografía pélvica, la biopsia endometrial o la dilatación y el legrado con o sin histeroscopia. La medición del grosor endometrial mediante ecografía transvaginal se debe realizar en el plano sagital en el punto más grueso; la mayoría de los autores consideran 5 mm como el límite superior normal para el grosor endometrial en las mujeres posmenopáusicas; este valor de corte tiene una sensibilidad de 96% y una especificidad de 61% para CE en las mujeres posmenopáusicas.

Después de un diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma endometrial es necesario evaluar otros factores, que incluyen la extensión local del tumor, la evidencia de enfermedad metastásica y el riesgo perioperatorio. El CA125 puede ser de valor en la enfermedad avanzada para el seguimiento.

El CE se etapifica de acuerdo con los criterios de la *Federation International of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) de 2021. Este sistema de estadificación consta de cuatro etapas: tumor limitado al cuerpo uterino (etapa I), invasión tumoral del estroma cervical pero confinada al útero (etapa II), propagación tumoral local o regional (etapa III) e invasión tumoral de la vejiga y la mucosa intestinal y/o metástasis (etapa IV) (cuadro VI-3).

La cirugía es el pilar del tratamiento inicial; la estadificación se basa en la evaluación anatomopatológica después de la cirugía.

La estadificación preoperatoria mediante imágenes puede ayudar a establecer a quienes están en riesgo de recurrencia e informar el manejo quirúrgico, ya que las imágenes pueden identificar la invasión miometrial o cervical y la metástasis en los ganglios linfáticos.

Cuadro VI-3. Etapa según la *Federation International of Gynecology and Obstetrics*

I	Tumor confinado al cuerpo uterino
IA	No o menos de la mitad de invasión miometrial
IB	Invasión igual a o más de la mitad del miometrio
II	Tumor que invade el estroma cervical pero no se extiende más allá del útero ^a
III	Local y/o regional extensión del tumor
IIIA	Tumor que invade la serosa del útero y anexos ^b
IIIB	Involucro vaginal o parametrial ^b
IIIC	Metástasis a los ganglios linfáticos pélvicos y/o los paraaórticos ^b
IIIC1	Ganglios linfáticos pélvicos positivos
IIIC2	Ganglios linfáticos paraaórticos positivos con o sin ganglios linfáticos pélvicos positivos
IV	Tumor que invade la vejiga y la mucosa intestinal, o metástasis a distancia
IVA	Tumor que invade la vejiga y la mucosa intestinal
IVB	Metástasis a distancia, incluidas las metástasis intraabdominales y a los ganglios inguinales

^a La afectación glandular endocervical sólo debe considerarse como la etapa I y no más como la etapa II.

^b La citología positiva debe informarse por separado sin cambiar la etapa.

La estadificación quirúrgica se utiliza para el pronóstico y la identificación de mujeres que podrían beneficiarse del tratamiento adyuvante.

La histerectomía total con salpingooforectomía bilateral es un estándar de atención, y se puede realizar mediante un enfoque abierto o de mínima invasión. El ensayo aleatorizado más grande es el LAP2, que fue diseñado para comparar la laparoscopia vs. la laparotomía para la estadificación quirúrgica integral y el manejo del cáncer uterino en estadios I a IIA. En este ensayo las pacientes fueron asignadas al azar a laparoscopia ($n = 1,696$) o a laparotomía ($n = 920$). Se informó un tiempo de cirugía significativamente más largo para el grupo de laparoscopia, en comparación con el grupo de laparotomía (204 vs. 130 min, respectivamente).

Las tasas de complicaciones intraoperatorias fueron similares entre los grupos. Sin embargo, la laparoscopia se asoció a un número significativamente menor de eventos adversos posoperatorios de moderados a graves (14 vs. 21%) y una menor frecuencia de hospitalizaciones de más de dos días (52 vs. 94%) que la laparotomía.

Aunque los ganglios linfáticos pélvicos y paraaórticos no se extirparon en 8 y 4% de las pacientes en los grupos de laparoscopia y laparotomía, respectivamente ($P < 0.0001$), no hubo diferencia en la detección general de la enfermedad en etapa avanzada entre los dos grupos. La relación de riesgo estimada (HR) para la supervivencia libre de recurrencia con laparoscopia vs. la laparotomía fue de 1.14 (intervalo de confianza [IC] 90% de 0.92 a 1.46). Las tasas de recurrencia reales fueron sustancialmente más bajas de lo previsto; la tasa de recurrencia estimada a tres años fue de 11.4% con laparoscopia y de 10.2% con laparotomía, y la supervivencia global (SG) estimada a cinco años fue casi idéntica en ambos brazos (89.8%).

La linfadenectomía es un tema controvertido en el manejo de la CE. El Grupo de Oncología Ginecológica (GOG) 33 encontró un papel para la linfadenectomía en la estadificación, y el análisis retrospectivo encontró un beneficio de supervivencia para la linfadenectomía pélvica y paraaórtica en pacientes con histología de mayor riesgo y para aquellas con riesgo intermedio o enfermedad de alto riesgo.

La evaluación de los ganglios linfáticos centinela puede ser una estrategia para la evaluación ganglionar para el CE de bajo riesgo o riesgo intermedio, y se puede omitir en pacientes sin invasión miometrial (MMI). La decisión de realizar una linfadenectomía y hasta qué punto (por ejemplo, ganglios pélvicos solamente o ganglios pélvicos y paraaórticos) se puede tomar en función de los hallazgos preoperatorios e intraoperatorios. Se han sugerido criterios como indicativos de bajo riesgo de metástasis ganglionares:

1. Menos de 50% de invasión miometrial.
2. Tumor menor de 2 cm.
3. Histología bien o moderadamente diferenciada.^{73,74}

Sin embargo, esto puede ser difícil de determinar con precisión antes de que estén disponibles los resultados patológicos finales. La linfadenectomía paraaórtica hasta los vasos renales se puede considerar para situaciones selectivas de alto riesgo. En cuanto a la omentectomía, se considera en quienes tienen histología de mayor riesgo (como el carcinoma seroso y el carcinosarcoma). El ganglio centinela puede constituir una alternativa a la linfadenectomía completa en el contexto de una enfermedad aparentemente confinada al útero.

Recientemente se publicaron los resultados del ensayo FIRES, que comparó el mapeo de ganglio centinela con la linfadenectomía para el cáncer de endometrio en el estudio prospectivo multicéntrico más grande hasta la fecha ($n = 385$). El mapeo de al menos un ganglio centinela fue exitoso en 86% de las pacientes; la sensibilidad fue de 97.2% (IC 95% de 85.0 a 100) y el valor predictivo negativo fue de 99.6% (IC 95% de 97.9 a 100).

No se requiere tratamiento adyuvante en las pacientes de bajo riesgo.

SARCOMA UTERINO

René Antonio González Barreto, Rafael Gerardo Juárez, Iliana Estefanía De la Torre Vélez, Carlos Alberto Servín Hernández

*La imaginación es más importante que el conocimiento.
El conocimiento es limitado, y la imaginación circunda el mundo.*
Albert Einstein

Es un tumor poco común que se origina a partir de células mesenquimales, y representa aproximadamente 1% de las neoplasias malignas del tracto genital femenino y de 4 a 9% de todos los tumores del cuerpo uterino. Los leiomiomas representan 57% de los sarcomas uterinos, el sarcoma del estroma endometrial representa 20% y el adenosarcoma constituye 5.5%. Se originan a partir de células mesenquimales, a diferencia de los carcinosarcomas, que se originan a partir de células epiteliales. Los sarcomas uterinos se derivan principalmente de dos tejidos: estroma endometrial y miometrio.

El tejido mesenquimal endometrial que sufre una transformación maligna y la presencia de un componente epitelial maligno se conocen como carcinosarcoma; cuando el componente epitelial es benigno se originará el adenosarcoma. Cuando no presenta ningún componente epitelial reconocible se conoce como sarcoma del estroma endometrial. La transformación maligna del músculo liso uterino originará el leiomioma (LMS). Los carcinosarcomas no son verdaderos sarcomas, ya que derivan de las células epiteliales, en función de su patrón de diseminación, como una forma indiferenciada o metaplásica de carcinoma endometrial.

Epidemiología

La incidencia máxima se encuentra entre los 45 y los 54 años de edad, con una edad máxima de aparición a los 55 años. Los sarcomas uterinos son unas dos veces más comunes en las mujeres negras que en las de raza blanca. En las pacientes asiáticas e hispanas representa una incidencia de 2.68%, mientras que en raza blanca el porcentaje de aparición es de 3.58%; la incidencia aumenta en las mujeres de raza negra a 7.02%. La incidencia es de aproximadamente uno a dos casos por cada 100,000 por año en la población en general.

Factores de riesgo

El uso prolongado de tamoxifeno (agonista del receptor de estrógeno) se ha asociado a un riesgo tres veces mayor de desarrollo de sarcoma; la incidencia de cánceres uterinos aumenta en las mujeres que toman tamoxifeno. Los sarcomas constituyen cerca de 10% de los tumores uterinos malignos en estas pacientes. Se han reportado casos de sarcomas inducidos por radioterapia que aparecen después de un tiempo de haber recibido dicho tratamiento por otro tipo de neoplasias. Existen pocos casos reportados con antecedente de radiación pélvica en LMS o sarcomas del estroma endometrial; la exposición a la radiación pélvica parece ser un factor de riesgo para el desarrollo de adenosarcoma.

Clasificación

El sistema de clasificación del Colegio Americano de Patología para sarcomas uterinos los divide en dos grupos, dependiendo del componente histológico que se encuentre:

- **Sarcomas homólogos:** sólo contienen elementos que normalmente se encuentran en los tejidos uterinos (estroma endometrial [tejido conectivo], músculo liso, tejido vascular, tejido fibroso), y son el tipo más común.
- **Sarcomas heterólogos:** contienen elementos no nativos del cuerpo uterino (músculo esquelético, cartílago, hueso y grasa, entre otros); incluyen el rhabdomioma uterino y el liposarcoma uterino.

Cuadro VI-4. Tipo histológico

Leiomioma
Sarcoma del estroma endometrial de grado bajo
Sarcoma del estroma endometrial de grado bajo con:
• Diferenciación del músculo liso
• Elementos del cordón sexual
• Elementos glandulares
• Otro (especificar)
Sarcoma del estroma endometrial de alto grado
Sarcoma uterino/endometrial indiferenciado
Adenosarcoma
Adenosarcoma:
• Rabdomioblástico diferenciado
• Cartilaginoso diferenciado
• Óseo diferenciado
• Otro elemento heterólogo (especificar)
Adenosarcoma con sobrecrecimiento sarcomatoso
Otro (especificar)

Etapificación

El estadio tumoral es el factor pronóstico más importante. En el pasado la estadificación se hacía mediante un sistema propuesto en 1988 para el carcinoma endometrial. En 2009 se desarrolló un nuevo sistema de estadificación FIGO para los sarcomas uterinos, el cual tiene una división para LMS y sarcoma del estroma endometrial, y otra para adenosarcoma. El carcinosarcoma ahora se clasifica mediante el sistema de estadificación del carcinoma endometrial (cuadro VI-4).

Leiomioma

Después de excluir el carcinosarcoma el LMS es el subtipo más común de sarcoma uterino; representa sólo de 1 a 2% de las neoplasias malignas uterinas, pues cerca de 1 de cada 800 tumores del músculo liso del útero es un LMS. Suele presentarse en las mujeres mayores de 40 años de edad.

Los signos y los síntomas suelen asociarse a los del LMS uterino, por lo que la distinción preoperatoria entre los dos tumores puede ser difícil; se puede sospechar malignidad ante la presencia de crecimiento tumoral en las mujeres posmenopáusicas que no están usando terapia hormonal de reemplazo, aunque es raro que un LMS se presente como un tumor de crecimiento rápido. Se puede presentar el siguiente cuadro clínico:

- Hemorragia tumoral (56%).
- Tumor pélvico (54%).
- Dolor pélvico (22%).

Diagnóstico

Las imágenes preoperatorias con ultrasonografía y las exploraciones con tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) no son capaces de diferenciar los tumores de músculo liso benignos de los malignos. Se ha sugerido el uso de imágenes de resonancia magnética ponderada por difusión para la localización y la caracterización de tumores, pero aún no se han validado.

Debido a la dificultad para la toma de biopsia del tejido maligno, ya que su crecimiento es en el miometrio, el diagnóstico se realiza en el estudio anatomopatológico definitivo, y suele ser un hallazgo incidental en las pacientes sometidas a miomectomía. Se han reportado casos en los que

Cuadro VI-5. Leiomiomas, sarcomas del estroma endometrial

Estadio	Definición
I	Limitado al útero
IA	Tamaño del tumor < 5 cm
IB	Tamaño del tumor ≥ 5 cm
II	El tumor se extiende más allá del útero, dentro de la pelvis
IIA	Afectación anexial
IIB	Afectación extrauterina de otras zonas pélvicas
III	El tumor invade los tejidos abdominales (no sólo sobresale hacia el abdomen)
IIIA	Un lugar de afectación
IIIB	Más de un lugar de afectación
IIIC	Ganglios linfáticos pélvicos o paraaórticos
IV	
IVA	Afectación de la vejiga y el recto
IVB	Metástasis a distancia

se realiza una miomectomía o una histerectomía por presunto LMS uterino, reportando una incidencia de sarcoma de 0.5%. Los LMS son tumores únicos, pero cuando se asocian a LMS suelen ser los tumores más grandes. Son voluminosos, con un diámetro medio de 10 cm (sólo 25% de los casos miden menos de 5 cm). El diagnóstico histopatológico de LMS suele ser sencillo, ya que la mayoría de los tumores de músculo liso del útero clínicamente malignos presentan hiper celularidad, atipia nuclear grave y alta tasa de mitosis (cuadro VI-5).

La principal característica que permite diferenciar entre tumores malignos y benignos es la actividad mitótica, que se determina por el número de mitosis por 10 campos de gran aumento (CGA).

El recuento de mitosis no se puede usar por sí solo como un criterio histológico para determinar el diagnóstico, ya que no es suficiente para predecir el pronóstico. El grado del tumor, que refleja la atipia celular, es un mejor criterio que el recuento de mitosis aislado. La necrosis de las células tumorales es una característica exclusiva del LMS. La mayoría de los LMS de útero con necrosis muestran una tasa de mitosis y un grado de atipia elevados.

El leiomioma, el leiomioma celular y el leiomioma epiteloide (leiomioma atípico o simplástico) se consideran benignos y presentan menos de 5 mitosis/10 CGA.

Los tumores de músculo liso de malignidad incierta incluyen un grupo de tumores de músculo liso que presentan de 5 a 9 mitosis/10 CGA y un comportamiento variable. Expresan marcadores de músculo liso, desmina, h-caldesmon, actina de músculo liso e histona deacetilasa 8. Son inmunoreactivos para CD10 (marcador de diferenciación del estroma endometrial). Pueden ser positivos los marcadores epiteliales, como la queratina y el antígeno membranoso epitelial (frecuentemente positivo en la variante epiteloide). Expresan receptores de estrógeno, receptores de progesterona y receptores de andrógenos en 30 a 40% de los casos. Los niveles de Ki-67 son más altos en los LMS uterinos, en comparación con los tumores benignos de músculo liso. La sobreexpresión de p16 ha sido descrita en LMS uterinos, y resulta un inmunomarcador complementario de utilidad para distinguir entre tumores benignos y malignos del músculo liso uterino.

Diagnósticos diferenciales

Leiomiomatosis intravenosa

- Es infrecuente el tumor de músculo liso caracterizado por masas nodulares de músculo liso benignas.

- Las células crecen en el interior de canales venosos revestidos por epitelio; no existe afectación de las arterias.
- El tratamiento consiste en la extirpación quirúrgica; tiene un buen pronóstico.
- Las recidivas son poco habituales; se pueden controlar mediante una nueva extirpación quirúrgica.

Leiomiomatosis benigna metastásica

- Trastorno poco frecuente en el que aparecen depósitos tumorales de músculo liso en los pulmones, los ganglios linfáticos o el abdomen.
- El aspecto histológico es el de un leiomioma benigno.
- La mayoría de las pacientes tienen el antecedente de una intervención quirúrgica pélvica para extirpar leiomiomas benignos años antes de que se detecten estas localizaciones metastásicas.
- El principal tratamiento es la extirpación quirúrgica.

Tratamiento quirúrgico

Las pacientes son sometidas a miomectomía o histerectomía por aparentes leiomiomas que más adelante son identificados como sarcomas.

Cuando se conoce el diagnóstico antes de la cirugía se debe realizar una histerectomía total abdominal y una citorreducción del tumor si está presente fuera del útero. No se ha demostrado que la conservación de los ovarios en las pacientes premenopáusicas tenga un peor pronóstico, por lo que se debe considerar la preservación de los ovarios en las pacientes premenopáusicas con LMS en etapa temprana. La estadificación quirúrgica mediante linfadenectomía es objeto de controversia, pero la mayoría de los protocolos recomiendan únicamente biopsiar los ganglios sospechosos, ya que se han identificado metástasis entre 6.6 y 11%. La forma de diseminación más frecuente de los LMS es la hemática.

La mayoría de las pacientes presentan metástasis pulmonares o pleurales, seguidas de afectación de los ganglios paraaórticos, metástasis renales y metástasis hepáticas en último lugar.

Tratamiento adyuvante

No se ha descubierto ningún tratamiento adyuvante que sea eficaz para prolongar la supervivencia de las pacientes con LMS. Igual que sucede con otras neoplasias uterinas de alto riesgo, los LMS han sido tratados con radioterapia o con quimioterapia posoperatorias. Debido a la tendencia del tumor a la diseminación hemática, la radioterapia no es capaz de abarcar todas las posibles localizaciones afectadas (pulmones, hígado, cavidad abdominal).

Dada la importancia de las metástasis a distancia en esta enfermedad, se ha utilizado la quimioterapia para controlar el LMS en estadios iniciales, tras identificarse que la combinación de docetaxel y gemcitabina, así como la doxorubicina y la ifosfamida, muestran actividad en el tratamiento de las pacientes con enfermedad avanzada o recidivante, con tasas de respuesta entre 17 y 36%.

Se ha reportado la expresión de receptores hormonales de 40 a 80% de los casos. El tratamiento puede ser considerado en pacientes con baja carga tumoral y con tumores con receptores de estrógenos y de progesterona RP positivos. Los inhibidores de aromatasa se asocian a una tasa de respuesta de 10%.

Pronóstico

Un indicador pronóstico importante es el estatus de la paciente respecto a la menopausia; las pacientes premenopáusicas en el momento del diagnóstico tienden a un pronóstico mucho mejor que las posmenopáusicas. Los LMS aparecen en pacientes jóvenes, tienden a estar más localizados en el momento del diagnóstico y probablemente muestran un patrón de crecimiento más lento que los CS o los SEE.

Los factores de pronóstico favorables incluyen el estado premenopáusico de la paciente, el confinamiento de los tumores dentro de un leiomioma, el recuento mitótico bajo, la ausencia de necrosis y la supuesta hialinización en el tejido adyacente.

Los LMS se asocian a un mal pronóstico, incluso cuando están confinados al útero en el momento del diagnóstico. La tasa de recurrencia oscila entre 53 y 71%. La tasa de supervivencia a cinco años en las mujeres premenopáusicas en el momento del diagnóstico es de 63,6%, en comparación con 5,5% en las posmenopáusicas. Los parámetros auxiliares que incluyen p53, p16, Ki-67 y Bcl-2 se han utilizado en LMS para intentar predecir el resultado.

Los primeros sitios de recurrencia son los pulmones en 40% de las pacientes y en la pelvis en sólo 13%.

Se ha reportado una expresión de receptores hormonales de 40 a 80%. La recurrencia se puede considerar en las pacientes con baja carga tumoral y en las que tienen tumores con receptores de estrógeno y receptores de progesterona positivos. Los IA se han asociado a una tasa de respuesta de 10%.

Metástasis

Se debe considerar la resección de las metástasis sobre todo en la paciente con un intervalo libre de enfermedad prolongado, metástasis aisladas que puedan ser resecadas por completo con bajo riesgo de morbilidad por el procedimiento. Los datos retrospectivos indican que la sobrevida se puede incrementar después de la resección de la enfermedad metastásica. Se han visto resultados más favorables en las pacientes con metastasectomía con un intervalo libre de enfermedad prolongado. Se pueden considerar otras opciones, como la ablación por radiofrecuencia. No se cuenta con datos que avalen el tratamiento sistémico adyuvante luego de la metastasectomía, por lo que el procedimiento estándar suele ser la vigilancia.

Tumor del músculo liso uterino de potencial maligno incierto

Los tumores de músculo liso uterino de malignidad incierta se consideran en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) como tumores de músculo liso entre criterios benignos y malignos; muestran algunas características histológicas compatibles con LMS (necrosis, atipia nuclear o mitosis), pero que no cumplen con todos los criterios de diagnóstico. Se han asociado a un pronóstico favorable, pero se recomienda el seguimiento de las pacientes. Se puede observar recurrencia después de muchos años de la cirugía, por lo que se debe dar seguimiento a largo plazo.

Sarcoma del estroma endometrial

Los tumores del estroma endometrial son tumores mesenquimatosos poco frecuentes compuestos por células semejantes a las del estroma del endometrio en fase proliferativa. Representan menos de 1% de los tumores del cuerpo del útero, y son la segunda neoplasia mesenquimatosa del cuerpo uterino.

Los síntomas más habituales de estos tumores son las hemorragias vaginales anormales, la dilatación del útero, el dolor pélvico y la presencia de una masa palpable. La OMS los ha clasificado como en bajo grado o alto grado; los tumores con un recuento mitótico de menos de 10 mitosis/10 CGA se consideran de bajo grado, mientras que los que tienen recuentos mitóticos más altos se consideran de alto grado.

Sarcomas del estroma endometrial de bajo grado

Ocurren con frecuencia en las mujeres de entre 40 y 55 años de edad; más de 50% de ellas son premenopáusicas.

Los sarcomas del estroma endometrial de bajo grado son tumores malignos de crecimiento lento con un curso clínico indolente; cerca de un tercio de las pacientes desarrollan recurrencias, con ten-



dencia a ser tardías, con mayor frecuencia en la pelvis y el abdomen, y con menor frecuencia en los pulmones y la vagina. El estadio del tumor es el factor pronóstico más significativo; la supervivencia a cinco años en los estadios I y II es de 90%, en comparación con 50% en los estadios III y IV.

El tratamiento de los sarcomas del estroma endometrial de bajo grado es principalmente quirúrgico, mediante histerectomía y salpingooforectomía bilateral. La disección de los ganglios linfáticos no parece tener un papel importante en el tratamiento de estos tumores. Los tumores suelen ser sensibles a las hormonas, y se ha demostrado que las pacientes en las que se conservan los ovarios tienen un riesgo mayor de recurrencia (hasta 100%).

Además, se puede brindar radiación adyuvante o tratamiento hormonal (pueden ser ricos en receptores de estrógeno y de progesterona), y generalmente responden a las progestinas o inhibidores de la aromatasa. No se recomienda la terapia de reemplazo hormonal después del tratamiento (estrógenos).

Sarcoma del estroma endometrial de alto grado

Este tipo de sarcomas uterinos tienen características intermedias entre los sarcomas del estroma endometrial de bajo grado y los sarcomas indiferenciados. La incidencia de estas neoplasias se encuentra en las edades que van de los 28 a los 67 años, con una media de 50 años; suelen presentarse con sangrado vaginal anormal; el útero se puede encontrar agrandado o palpase un tumor pélvico. Pueden aparecer como tumores intramurales o polipoides intracavitarios, cuyo tamaño varía hasta 9 cm, y suelen presentar extensión extrauterina en el momento del diagnóstico.

La actividad mitótica es mayor de 10 mitosis/10 CGA; la necrosis suele estar presente. Tiene una recurrencia más temprana y frecuente (a menudo < 1 año), y más probabilidades de causar la muerte a causa de la enfermedad.

El tratamiento del sarcoma del estroma endometrial es la histerectomía con salpingooforectomía bilateral. No está clara la utilidad de la linfadenectomía, debido a los escasos datos disponibles después de realizar una estadificación quirúrgica completa.

Los tumores avanzados o recurrentes deben ser tratados de forma agresiva con una combinación de radiación y quimioterapia, ya que no responden al tratamiento convencional para los sarcomas del estroma endometrial de bajo grado.

Sarcoma del estroma endometrial indiferenciado

Es un tumor poco frecuente. Las pacientes suelen ser posmenopáusicas (edad media de 60 años) y suelen presentarse como sangrado posmenopáusico o signos y síntomas secundarios a la diseminación extrauterina. En 60% se presentan con enfermedad en etapa avanzada (etapas III y IV). El diagnóstico se aplica a los tumores con invasión miometrial, pleomorfismo nuclear severo, actividad mitótica alta y necrosis de células tumorales, así como falta de músculo liso.

Los sarcomas endometriales indiferenciados son tumores muy agresivos que se asocian a un pronóstico muy pobre (menos de dos años de supervivencia). El tratamiento consiste en histerectomía y salpingooforectomía bilateral; debido a la escasa incidencia del tumor, no se han llevado a cabo estudios prospectivos para identificar fármacos eficaces que puedan ser empleados como tratamiento adyuvante. Igual que con otros tipos de sarcoma, la radioterapia (RT) podría reducir la tasa de recidivas pélvicas, aunque se desconoce el efecto que esto pudiera tener en la supervivencia.

Adenosarcoma

El adenosarcoma mülleriano es un tumor mixto de bajo potencial maligno que muestra una mezcla íntima de epitelio glandular benigno y sarcoma de bajo grado, generalmente de tipo estroma endometrial. Representa entre 5 y 10% de todos los sarcomas uterinos. Suele aparecer en las mujeres posmenopáusicas, con una media de edad de 58 años; se han reportado también en adolescentes y adultas jóvenes (30%). La mayoría de los adenosarcomas se originan del endometrio, incluido el seg-

Cuadro VI-6. Adenosarcoma

Estadio	Definición
I	Tumor limitado al útero
IA	Tumor limitado al endometrio/endocérvix sin invasión del miometrio
IB	Invasión menor de la mitad o igual a la mitad del miometrio
IC	Más de la mitad de la invasión del miometrio
II	Tumor que se extiende hasta la pelvis
IIA	Involucra anexos
IIB	Tumor que se extiende a las estructuras extrauterinas
III	El tumor invade los tejidos abdominales (no sólo sobresale hacia el abdomen)
IIIA	Un lugar de afectación
IIIB	> 1 lugar de afectación
IIIC	Ganglios linfáticos pélvicos y paraaórticos
IV	
IVA	Afectación de la vejiga o el recto
IVB	Metástasis a distancia

mento uterino inferior, pero se desarrollan tumores raros en el endocérvix (de 5 a 10% de los casos) y en localizaciones extrauterinas. Suelen manifestarse mediante una hemorragia vaginal anormal; son tumores polipoides de 5 a 6 cm de diámetro máximo (el rango es de 1 a 20 cm) que típicamente ocupan la cavidad uterina y la distienden.

Los adenosarcomas con sobrecrecimiento sarcomatoso tienden a ser más grandes. Invaden el miometrio con más frecuencia que los adenosarcomas convencionales.

Los tumores bien diferenciados pueden presentar sólo atipia nuclear leve; además presentan muy pocas mitosis o ninguna en el componente estromal; sin embargo, la presencia de manguitos periglandulares hiper celulares ayuda a distinguir el adenosarcoma de su homólogo benigno más raro: el adenofibroma (cuadro VI-6). Los elementos mesenquimatosos heterólogos —con mayor frecuencia el rhabdomioma— se encuentran en 10 a 15% de los casos.

El tratamiento de elección es la histerectomía abdominal total con salpingooforectomía bilateral.

La recurrencia vaginal o pélvica ocurre en aproximadamente 25 a 30% de los casos a los cinco años y se asocia exclusivamente a invasión miometrial y sobrecrecimiento sarcomatoso. El sobrecrecimiento sarcomatoso, que consiste en la presencia de sarcoma puro de alto grado y sin componente glandular que ocupa al menos 25% del tumor, se ha informado en 8 a 54% de los adenosarcomas uterinos.

Excepto cuando se asocia a invasión miometrial o sobrecrecimiento sarcomatoso, el pronóstico del adenosarcoma es mucho más favorable que el del carcinosarcoma; sin embargo, alrededor de 25% de las pacientes con adenosarcoma finalmente mueren a causa de la enfermedad. Las recurrencias suelen estar compuestas exclusivamente por elementos mesenquimales. Las metástasis a distancia, que ocurren en 5% de los casos, casi siempre están compuestas por sarcoma puro (70%).

CÁNCER DE VULVA

Daniela Itzel Suárez Rodríguez, Martha Susana Macías Galván, Argelia Elisa Camarillo Quesada

Todo hombre puede ser, si se lo propone, escultor de su propio cerebro.
Santiago Ramón y Cajal

El cáncer de vulva constituye menos de 2% de los tumores malignos de la mujer y alrededor de 2 a 5% de los cánceres del aparato genital femenino. Su incidencia es de 1 a 2/100,000. Típicamente

se presenta en la séptima década de la vida. Pese a su localización, el diagnóstico se establece con frecuencia en etapas avanzadas debido a la falta de manifestaciones específicas y al desconocimiento de la entidad, lo que repercute en que más de 50% de las pacientes tengan un diagnóstico tardío.

Los carcinomas de células escamosas son los responsables de aproximadamente, 90% de los casos; los melanomas, los adenocarcinomas, los carcinomas de células basales y los sarcomas son mucho menos frecuentes.

En las últimas décadas se ha producido un aumento significativo de la incidencia de la neoplasia intraepitelial vulvar y en el cáncer relacionado con la ella en las mujeres jóvenes, lo que se ha atribuido a los cambios en el comportamiento sexual, a la infección por el virus del papiloma humano (VPH) y al consumo de tabaco.

Epidemiología

En EUA se estiman alrededor de 3,900 casos nuevos y se esperan 920 muertes relacionadas por año. En México, de acuerdo con el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas, el cáncer de vulva corresponde a 0.5% de las neoplasias malignas en las mujeres.

La edad media en el momento del diagnóstico es de 65 años, y sólo 15% de los casos ocurren en las personas menores de 40 años. En cuanto a la mortalidad, corresponde a 0.25% de la totalidad de muertes, para una tasa de 0.2 por cada 100,000.

Se ha propuesto la existencia de dos tipos clinicopatológicos del cáncer de vulva:

- **Tipo I:** aparece principalmente en la mujer joven (de 35 a 55 años de edad), y se caracteriza por lesiones intraepiteliales acompañadas de infección por el virus del papiloma humano. Desde el punto de vista histopatológico, corresponde a las variedades basaloides y condilomatosas. A menudo se relaciona con la neoplasia intraepitelial vulvar. La infección por VPH está presente en 70 a 80% de los casos.
- **Tipo II:** es la forma más común y afecta a las mujeres de la tercera edad (de 65 a 75 años); no se relaciona con lesiones intraepiteliales, y la frecuencia de infección asociada por VPH es de 10 a 15%. La mayoría de las veces se trata de lesiones epiteliales queratinizantes invasivas.

Entre los principales cofactores para el desarrollo de la neoplasia se encuentran el tabaquismo, el antecedente de verrugas genitales y el sexo con múltiples parejas. En la historia natural de la enfermedad se espera una progresión en 9.32% de los casos, con resolución en 15 a 20% y recurrencia en una de cada tres mujeres tratadas, de acuerdo con factores como la edad, el antecedente de radioterapia y la inmunosupresión.

La frecuente asociación entre los cánceres cervical, vaginal y vulvar sugiere la presencia de un patógeno común. Se ha reportado DNA del VPH en 20 a 60% de las pacientes con cáncer de vulva invasivo.

Patología

Los carcinomas epidermoides explican 90% de las malignidades; el restante 10% corresponde a melanomas, adenocarcinomas de la glándula de Bartholin, sarcomas y tumores de células basales, entre otros. El carcinoma epidermoide puede ser queratinizante (65%), basaloides (30%) y condilomatoso (de 5 a 10%).

El carcinoma verrucoso se caracteriza por la presencia de lesiones de gran tamaño, indoloras, de lento crecimiento; se asocia al VPH tipo 6.

El carcinoma condilomatoso con frecuencia se asocia a VPH tipos 16 y 18; se trata de lesiones de bajo grado. El carcinoma de células basales representa de 2 a 5% de las neoplasias vulvares. Clínicamente se caracteriza por una placa que puede estar ulcerada o ser de tipo nodular; su diseminación metastásica es infrecuente, pero es localmente agresivo.

La enfermedad de Paget de la vulva puede ser de tipo primario o secundario. La presentación primaria se caracteriza por un adenocarcinoma intraepitelial con origen en la vulva o el periné, y es casi exclusiva de las mujeres mayores de 60 años de edad con antecedente de prurito crónico; clínicamente se manifiesta con múltiples placas eritematosas, eccema y descamación. La enfermedad de Paget secundaria cuenta con el mismo patrón histológico, pero es la expresión de una diseminación pagetoide de un órgano vecino o área contigua (región anorrectal, cérvix, glándulas de Bartholin o uretra).

El melanoma de vulva corresponde a 2 a 4% de todos los melanomas en las mujeres, llegando a ser la segunda neoplasia más común a nivel vulvar. Hasta 10% de los casos registrados cuentan con el antecedente de un nevo vulvar.

El patrón de diseminación del carcinoma escamoso de vulva es predominantemente linfático.

La afección metastásica ganglionar ocurre cuando la profundidad de invasión estromal excede 1 mm en el tumor primario. Los vasos linfáticos drenan de manera directa desde los labios mayores y menores hasta la zona del monte de Venus; de ahí se dirigen hacia los ganglios inguinales superficiales ubicados en el triángulo femoral formado por el ligamento inguinal, el borde del músculo sartorio y el borde del músculo aductor largo.

Los estudios describen una diseminación ordenada de los ganglios inguinofemorales hacia los pélvicos, sobre todo los iliacos externos y obturadores, y por último a los ganglios paraaórticos. Mediante las pruebas de medicina nuclear se ha demostrado que la propagación tumoral suele ser ordenada, es decir, en 95% de los casos el drenaje de los labios discurre hacia la cadena inguinal ipsilateral y sólo el restante 5% a la contralateral; las zonas centrales (clitoris, uretra, horquilla vulvovaginal y periné) drenan de forma bilateral.

Las observaciones recientes han confirmado los siguientes aspectos de la enfermedad ganglionar metastásica:

1. Los ganglios inguinales superficiales son el sitio más frecuente.
2. El fenómeno de embolización linfática hacia los ganglios inguinales es el evento inicial.
3. Las metástasis a la ingle contralateral o a los ganglios pélvicos son inusuales en ausencia de enfermedad ganglionar inguinal.
4. La afección ganglionar inguinal precede a la afección ganglionar pélvica y paraaórtica; sin embargo, las metástasis inguinales pélvicas profundas han sido reportadas en ausencia de afección inguinal superficial.

En general la afección ganglionar se observa en 30% de los casos, pero varía en función del tamaño del tumor primario, el estado ganglionar clínico y la profundidad de la invasión.

De acuerdo con la FIGO, existen los siguientes porcentajes de afección ganglionar por etapas:

- I: de 10 a 15% (19%).
- II: de 21 a 40% (25%).
- III: de 35 a 80% (60%).
- IV: de 40 a 100% (85%).

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

Los síntomas, cuando están presentes, son poco específicos, y consisten en prurito, escozor, dolor, leucorrea y sangrado, entre los más frecuentes. Hasta 50% de los casos son asintomáticos y se diagnostican en forma incidental. De cualquier forma, toda manifestación local persistente debe conducir a una cuidadosa evaluación.

La evaluación citocolposcópica cervical es indispensable para descartar un tumor primario cervical, ya que su nexa con la neoplasia intraepitelial cervical y la neoplasia intraepitelial vulvar se aproxima a 80%. La biopsia es imprescindible para establecer el diagnóstico histopatológico; debe ser lo suficientemente profunda.



Estadificación

En 2021 la FIGO estableció un nuevo sistema de estadificación.

Tratamiento

La vulvectomía radical con linfadenectomía inguinofemoral bilateral es el tratamiento estándar del cáncer invasivo. A principios del siglo pasado la clásica cirugía radical en alas de mariposa se fundamentaba en la remoción de la lesión vulvar y la disección ganglionar inguinofemoral bilateral, con el fin de eliminar el riesgo de infiltración tumoral en dichos tejidos. Sin embargo, con lo aprendido en los últimos 20 años, algunos casos seleccionados son susceptibles de tratamiento conservador, el cual disminuye la morbilidad con cifras comparables en términos de control local.

Las complicaciones de la resección radical son bien conocidas: dehiscencia e infección (50%), linfedema de miembros pélvicos (30%), linfoquistes (10%), prolapso genital (7%), incontinencia urinaria (5%), tromboflebitis (3.5%), hernias (1.5%), tromboembolismo pulmonar (1.2%) y lesión de la arteria femoral (1.9%). La mortalidad global es de 3.3%. A estas complicaciones hay que añadir las secuelas psicosexuales.

Enfermedad clínica temprana

Diversos autores han demostrado que en los tumores T1 y T2 (menores de 4 cm) la resección local amplia del primario y la hemivulvectomía producen los mismos resultados en términos de control local y supervivencia que la ablación radical típica en alas de mariposa. La resección del tumor primario se acompaña de linfadenectomía superficial ipsilateral cuando la profundidad de invasión es mayor de 1 mm, por lo que la linfadenectomía no está indicada en los tumores menores de 2 cm con profundidad de invasión menor de 1 mm sin afección vascular o linfática. Heaps y col. mostraron 50% de recaída local en las mujeres con márgenes histopatológicos menores de 8 mm, por lo que se debe obtener un margen quirúrgico de 2 cm. DiSaia describió de 8 a 10 ganglios sobre la fascia cribiforme que alojan el primer relevo ganglionar, el cual puede identificarse mediante un mapeo intraoperatorio con ^{99m}Tc y azul patente. Asimismo, propuso realizar la linfadenectomía selectiva superficial homolateral en tumores lateralizados T1 con una profundidad de invasión menor de 5 mm, sin afección vascular o linfática; en el caso de los ganglios positivos se efectuaría la disección contralateral.

Se recomienda llevar a cabo la linfadenectomía homolateral superficial y profunda en los tumores lateralizados T1 y T2 con estudio transoperatorio si existe un ganglio clínicamente sospechoso; cuando el espécimen es negativo se omite la disección contralateral, ya que la posibilidad de afección es < 1%, pero si se demuestra un ganglio positivo o más se realiza la disección inguinal contralateral. Si la lesión primaria es central o se encuentra a 1 cm de la línea media, la disección inguinofemoral es obligada.

Ganglio centinela en el cáncer de vulva

El concepto del mapeo linfático se fundamenta en la reducción de la morbilidad asociada a la linfadenectomía inguinal. El ganglio centinela se identifica mediante la inyección intradérmica de azul patente alrededor de la lesión primaria sola o en combinación con ^{99m}Tc.

Adenopatías inguinales positivas

Con tres o más ganglios inguinofemorales metastásicos la posibilidad de afección ganglionar pélvica es de 30 a 40%, por lo que se propuso la linfadenectomía pélvica; sin embargo, en 1986 Homesley demostró mejor resultado con radioterapia externa en las ingles y las cadenas pélvicas, con un porcentaje de supervivencia a 32 años de 68% para el grupo de radioterapia vs. 54% del grupo de linfadenectomía pélvica. La recurrencia local fue de 5.1% para el grupo de radioterapia y de 23.6% para el tratado únicamente con linfadenectomía. Los estudios subsecuentes han clarificado el sig-

nificado pronóstico de los ganglios inguinales particularmente en su tamaño y afección extracapsular; acorde con estos estudios se efectúan las siguientes recomendaciones para radioterapia posoperatoria:

1. Las pacientes con dos o menos ganglios con enfermedad micrometastásica < 5 mm no requieren radioterapia adyuvante.
2. Deben recibir radioterapia pélvica e inguinal las pacientes con:
 - Afección macrometastásica (> 5 mm de diámetro).
 - Presencia de diseminación extracapsular ganglionar inguinal.
 - Tres o más ganglios con enfermedad micrometastásica.

Enfermedad avanzada

En las etapas clínicas III y IV la resección sola puede erradicar la enfermedad, pero tiene el inconveniente de la gran morbilidad. Las diferentes formas de exenteración consiguen una supervivencia de 45%, pero con una mortalidad operatoria de 7%. El manejo de la ingle y los ganglios pélvicos se debe individualizar después de la evolución pretratamiento que incluye tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética, o ambas. No hay que olvidar que a menudo se trata de pacientes de edad avanzada con diabetes, con cardiopatía, etcétera. En la reconstrucción se requieren distintos tipos de injertos o colgajos para cubrir los grandes defectos vulvares. La radioterapia preoperatoria se ha empleado con buenos resultados, aunque con tasas muy altas de complicaciones locales, en especial fístulas.

Complicaciones tardías

La principal complicación tardía es el edema crónico en las piernas, que se ha informado en hasta 69% de las pacientes. Según la experiencia del grupo del autor en el *Royal Hospital for Women*, la incidencia de linfedema tras una disección inguinal fue de 62%. En aproximadamente 50% de las pacientes el linfedema comenzó a gestarse en un plazo de tres meses, mientras que en cerca de 85% comenzó en un plazo de 12 meses. El linfedema se relaciona en gran medida con la aparición de complicaciones tempranas, especialmente celulitis. En alrededor de 10% de las pacientes se producen linfangitis recurrente o celulitis en las piernas, que generalmente responden a comprimidos de eritromicina o flucloxacilina. La incontinencia urinaria de esfuerzo, con o sin prolapso genital, aparece en cerca de 10% de las pacientes, y podría requerir cirugía correctora.

Tratamiento de una paciente con ganglios inguinales positivos

Tradicionalmente las pacientes con ganglios inguinales positivos eran sometidas a una linfadenectomía pélvica; sin embargo, en 1977 el GOG inició un estudio prospectivo en el que se repartió aleatoriamente a las pacientes con ganglios inguinales positivos entre una disección de ganglios pélvicos isolaterales o irradiación pélvica e inguinal bilateral. La radioterapia consistió en 4,500 a 5,000 cGy en el plano medio de la pelvis a razón de 180 a 200 cGy/día. La tasa de supervivencia para el grupo de radiación (68% a dos años) fue notablemente mejor que para el grupo de linfadenectomía pélvica (54% a dos años; $p = 0.03$). La ventaja en términos de supervivencia se limitó a las pacientes con ganglios inguinales visibles clínicamente o más de un ganglio inguinal positivo. Se produjo una recurrencia inguinal en 3 de 59 pacientes (5.1%) tratadas con radiación, en comparación con 13 de 55 (23.6%) tratadas con linfadenectomía ($p = 0.02$). Cuatro de las pacientes que recibieron radiación sufrieron recurrencia pélvica, en comparación con sólo una de las sometidas a linfadenectomía. Estos datos destacan el valor de la irradiación inguinal profiláctica para prevenir la recurrencia inguinal en las pacientes con múltiples ganglios inguinales positivos.

En las mujeres con ganglios linfáticos positivos había una diferencia significativa en la supervivencia que dependía del tamaño de los ganglios implicados y de la presencia o la ausencia de extensión extracapsular. Las pacientes cuyos ganglios afectados eran menores de 5 mm de diámetro



tenían una tasa de supervivencia a cinco años de 90.9%, en comparación con 41.6% en caso de ganglios de 5 a 15 mm de diámetro y 20.6% en los ganglios de más de 15 mm de diámetro ($p = 0.001$). Del mismo modo, si la afectación ganglionar seguía siendo intracapsular, la tasa de supervivencia a cinco años era de 85.7%, en comparación con 25% si existía propagación extracapsular ($p = 0.001$).

A partir de las observaciones anteriores, las recomendaciones para el tratamiento de las pacientes con ganglios inguinales positivos son las siguientes:

1. Las pacientes con una micrometástasis serán sometidas a observación (depósito metastásico ≤ 5 mm de diámetro).
2. Las pacientes con tres o más micrometástasis, una macrometástasis ≥ 10 mm de diámetro o cualquier signo de propagación extracapsular han de recibir radiación inguinal y pélvica bilateral.
3. Los datos disponibles de pacientes con dos micrometástasis son insuficientes para extraer conclusiones definitivas. Si se opta por la observación, podría ser prudente observar la ingle contralateral con ultrasonido durante los primeros 6 a 12 meses, en caso de que no se haya sometido a disección.

Gammagrama linfático

La principal morbilidad asociada al tratamiento moderno del cáncer vulvar es el linfedema crónico, que se produce en cerca de 60% de las pacientes y es una enfermedad crónica. De ahí que exista un importante interés en eliminar o modificar la disección inguinal en las pacientes con ganglios negativos. El examen ecográfico parece más prometedor, especialmente cuando se combina con la citología por aspiración con aguja fina, pero todavía se producen falsos negativos y falsos positivos.

Se identifica el ganglio (o ganglios) centinela mediante una inyección de azul de isosulfán intradérmico alrededor de la lesión vulvar primaria, sea solo o en combinación con coloide de azufre marcado con ^{99m}Tc radiactivo intradérmico. Después de las inyecciones se aísla el ganglio de la ingle mediante disección y conteo de rayos gamma. Se ha informado de ganglios centinela falsos negativos, aunque parece que su incidencia es baja. En presencia de ganglios palpables sospechosos, o de sustitución ganglionar por cáncer, la incidencia de falsos negativos es más elevada, probablemente porque la enfermedad metastásica obstruye el flujo a estos ganglios. La incidencia de ganglios centinela falsos negativos puede reducirse mediante ultraestadificación, utilizando seccionamiento seriado solo o en combinación con tinción inmunohistoquímica de la citoqueratina.

Los resultados de un estudio observacional multicéntrico europeo sobre la detección de ganglios centinela en el cáncer vulvar fueron publicados recientemente por van der Zee y col. Se utilizaron técnicas de biotrazador y de tinte azul, y las pacientes de elección estaban entre aquellas con carcinomas de células escamosas T1 o T2 de 4 cm de diámetro. Cuando el ganglio centinela era negativo en la ultraestadificación patológica se desestimó la disección inguinal y se sometió a la paciente a observación clínica cada dos meses durante dos años. Desde marzo de 2000 hasta junio de 2006 se incluyeron 403 pacientes evaluables en el estudio, quienes fueron sometidas a 623 disecciones inguinales. Se encontraron ganglios centinela metastásicos en 163 ingles (26.2%). El examen patológico rutinario detectó 95 (58.3%) ganglios centinela positivos, pero la ultraestadificación detectó 68 (41.7%). En 8 de 276 pacientes del estudio observacional se observó recurrencia inguinal tras un procedimiento con ganglios centinela negativos. La tasa actuarial de recurrencia inguinal después de dos años fue de 3% (IC 95% de 1 a 6%). Todas las pacientes con recurrencia inguinal fueron sometidas a linfadenectomía inguinofemoral bilateral y quimiorradiación adyuvante. Seis de las ocho pacientes fallecieron a causa de la enfermedad; dos permanecían sin muestras de enfermedad 6 y 50 meses después de la recurrencia. El tiempo medio hasta la recurrencia fue de 12 meses (intervalo de 5 a 16 meses). Como se esperaba, la morbilidad tanto a corto como a largo plazos se redujo considerablemente.

Aunque la biopsia de ganglios centinela es claramente superior a los intentos anteriores de reducir la morbilidad posoperatoria por omisión selectiva o modificación de la disección inguinal, la cuestión fundamental es determinar la tasa de falsos negativos del procedimiento. La elevada tasa de mortalidad en la recurrencia de una ingle no diseccionada es de importancia vital para la paciente que se somete a este procedimiento, por lo que resultará crucial su correcto consentimiento informado.

Enfermedad avanzada

El cáncer debe ser tomado en consideración si hay un tumor primario T₃ o T₄, o ganglios inguinales voluminosos positivos. El cáncer vulvar avanzado es poco frecuente en los países desarrollados.

El tratamiento debe ser individualizado y la metodología ha de ser la de un equipo multidisciplinario si es posible. Igual que con la enfermedad en estadio temprano, resulta ventajoso determinar de manera independiente el tratamiento más apropiado para:

1. El tumor primario.
2. Los ganglios linfáticos pélvicos e inguinales.

Radioterapia

En 1987 Boronow y col. actualizaron su técnica con radiación preoperatoria para el cáncer vulvovaginal localmente avanzado, e informaron de 37 casos primarios y 11 casos de enfermedad recurrente. La tasa de supervivencia a cinco años en los casos primarios fue de 75.6%; los casos recurrentes mostraron una tasa de supervivencia a cinco años de 62.6%. Diecisiete de las 40 piezas obtenidas por vulvectomía (42.5%) no contenían enfermedad residual. Ocho pacientes (16.7%) sufrieron recurrencia local y cinco pacientes (10.4%) desarrollaron una fístula. Este segundo informe presentó tres ajustes principales:

1. Uso de la terapia de haces externos para todos los casos y de forma más selectiva de la braquiterapia.
2. Una cirugía vulvar más conservadora.
3. Resección de los ganglios N₂ y N₃ voluminosos sin disección inguinal completa para minimizar el linfedema.

Con la experiencia adquirida hoy en día la radiación preoperatoria, con o sin quimioterapia simultánea, ha de ser considerada el tratamiento de primera elección en las pacientes con cáncer vulvar avanzado que, de no ser así, requerirían algún tipo de evisceración pélvica. La quimiorradiación se asocia a una toxicidad más aguda y crónica, especialmente si no se realiza ninguna interrupción durante el tratamiento.

Cáncer vulvar recurrente

La mayoría de las recurrencias de cáncer vulvar se producen en la propia vulva, pero se generan recurrencias remotas, especialmente en presencia de metástasis a múltiples ganglios linfáticos. Rouzier y col. identificaron tres patrones de recurrencia local con pronósticos muy diferentes:

1. Recurrencia en la localización primaria del tumor (hasta 2 cm de la cicatriz de la vulvectomía).
2. Recurrencia vulvar remota (> 2 cm de la localización primaria del tumor).
3. Recurrencia de puente cutáneo.

Su estudio incluyó a 215 pacientes, y la supervivencia sin recidiva local fue de 78.6% a cinco años. Se excluyeron del análisis las pacientes con márgenes positivos que no recibieron radioterapia y las pacientes con más de 1 mm de invasión estromal no sometidas a disección inguinal. La recurrencia local en un punto alejado del tumor primario (que podría considerarse una nueva lesión primaria) mostró un buen pronóstico, con una supervivencia de 66.7% de las pacientes a tres años. Por el con-



trario, la supervivencia tras la recurrencia en la localización primaria del tumor fue escasa, con una supervivencia de sólo 15.4% de las pacientes a tres años.

Las recurrencias en la localización primaria se produjeron en un intervalo medio de 21 meses, asociándose habitualmente a márgenes quirúrgicos de 8 mm. Por el contrario, las recurrencias vulvares en una localización remota se produjeron en un intervalo medio de 69 meses, asociándose generalmente a liquen escleroso o neoplasia intraepitelial vulvar. A diferencia de lo expuesto por Rouzier, las pacientes con recurrencias en las localizaciones primaria y remota tuvieron un excelente pronóstico.

Las recurrencias vulvares locales suelen ser fáciles de tratar con una resección quirúrgica adicional. Se dispone de diferentes técnicas de cirugía plástica que podrían facilitar la adecuada resección quirúrgica, en especial en las recurrencias de mayor tamaño. Es posible utilizar injertos miocutáneos de colgajos del glúteo al muslo, colgajos del recto abdominal, colgajos del músculo *gracilis* y colgajos del tensor de la fascia lata. También se ha utilizado la radioterapia, especialmente una combinación de terapia de haces externos con agujas intersticiales, para tratar las recurrencias vulvares. En la recurrencia inguinal se podría usar la radioterapia con cirugía, pero en las metástasis remotas se podrían ofrecer quimioterápicos activos ante los carcinomas escamosos. Los más activos son el cisplatino, el metotrexato, la ciclofosfamida, la bleomicina y la mitomicina C, pero las tasas de respuesta son bajas y la duración de la respuesta suele resultar decepcionante. La supervivencia a largo plazo es muy rara en caso de recurrencia regional o remota.

Pronóstico

Con el tratamiento adecuado el pronóstico del cáncer vulvar suele ser bueno, con una tasa de supervivencia global a cinco años en casos operables de aproximadamente 70%. La supervivencia se correlaciona con el estadio clínico de la FIGO de la enfermedad, así como con el estado de los ganglios linfáticos.

En el vigésimo sexto informe anual de la FIGO las pacientes con ganglios linfáticos negativos tuvieron una tasa de supervivencia a cinco años de 80.7%, la cual se redujo a 13.3% en las pacientes con cuatro o más ganglios positivos.

El GOG estadificó a 588 pacientes con cáncer vulvar según los nuevos criterios de estadificación quirúrgica e informó de tasas de supervivencia a cinco años de 98, 85, 74 y 31% para los estadios I, II, III y IV, respectivamente. El número de ganglios inguinales positivos es la variable de pronóstico simple más importante. Las pacientes con un ganglio positivo microscópicamente tienen un pronóstico favorable, independientemente del estadio de la enfermedad, pero las pacientes con tres o más ganglios positivos tienen un pronóstico desfavorable. Teniendo en cuenta que el número de ganglios positivos tiene correlación con el estadio clínico de los ganglios inguinales, la supervivencia presenta también una notable correlación con esta variable. En el estudio GOG las pacientes con ganglios No o N1 mostraron una tasa de supervivencia a dos años de 78%, en comparación con 52% de las pacientes con ganglios N2 y 33% de las pacientes con ganglios N3 ($p = 0.01$). La propagación extracapsular es un factor pronóstico desfavorable. La tasa de supervivencia de las pacientes con ganglios pélvicos positivos es de aproximadamente 11%.

CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO

Ana Karina Lepe Lemus, Edgar García Escorcía, Magaly Denise Peña Arriaga

No basta examinar; hay que contemplar: impregnemos de emoción y simpatía las cosas observadas; hagámoslas nuestras, tanto por el corazón como por la inteligencia.

Antecedentes

El cáncer epitelial de ovario (CEO) es la segunda causa de muerte por cáncer ginecológico a nivel mundial, con una tasa de supervivencia general a los cinco años de 47%, una tasa de 239,000 casos

nuevos y 152,000 muertes por año; estas estadísticas reflejan la alta prevalencia de detección en estadios avanzados (etapa clínica III/IV) en más de 75% de las pacientes. La cirugía y el tratamiento sistémico basado en platinos y taxanos siguen siendo el estándar de tratamiento; sin embargo, hasta 80% de las pacientes presentan recaída posterior a la primera línea de tratamiento, ocasionando importantes desafíos en los tratamientos subsiguientes efectivos; la siguiente revisión se centra en los puntos clave del cáncer epitelial de ovario más común —seroso de alto grado—, con la finalidad de tener un panorama general del manejo y el pronóstico de estas pacientes.

Epidemiología

Hasta 95% las neoplasias de ovario malignas están representadas por tumores epiteliales y 5% por no epiteliales, que incluyen cánceres de células germinales y del estroma del cordón sexual. El CEO afecta principalmente a las pacientes posmenopáusicas con una mediana de edad de los 50 a los 60 años. En EUA el riesgo de por vida de una mujer de desarrollar cáncer de ovario es de aproximadamente 1 en 70.

Factores de riesgo y tamizaje

Mejorar la supervivencia ante el cáncer epitelial de ovario depende en gran medida del estadio inicial de la enfermedad; sin embargo, hasta el momento no se cuenta con una prueba de detección específica que permita disminuir la morbimortalidad asociada a esta patología, por lo que no se recomienda realizar de manera rutinaria un ultrasonido endovaginal ± marcador tumoral (CA125) en la población general, ya que no cuentan con un nivel aceptable de sensibilidad y especificidad.

Cabe destacar que es de suma importancia la identificación de factores de riesgo, de los cuales el factor hereditario es el más importante, con un riesgo de 40 a 60% con mutación en BRCA1 y de 10 a 20% con BRCA2 mutado; otros factores de riesgo reconocidos son:

- Nuliparidad.
- Infertilidad.
- Endometriosis.
- Obesidad.
- Edad.
- Uso de talco en el perineo.

Las gestaciones y el uso de anticonceptivos orales se asocian a factores protectores, así como el uso de antiinflamatorios no esteroideos.

Fisiopatología

Los tumores epiteliales ováricos se pueden clasificar en dos tipos de acuerdo con su fisiopatología:

- **Tipo I:** pueden surgir en la endometriosis o en inclusiones corticales del epitelio mülleriano, probablemente como una forma de endosalpingiosis. Incluyen carcinomas endometrioides de bajo grado, de células claras, serosos *borderline* y de bajo grado y mucinosos. A menudo contienen mutaciones en BRAF, KRAS y TP53.
- **Tipo II:** los carcinomas que surgen en la parte distal de las trompas de Falopio son serosos de alto grado, asociados a mutaciones en el gen TP53.

Como se mencionó, hasta 95% de las neoplasias ováricas malignas son representadas por el cáncer epitelial de ovario, el cual representa una enfermedad heterogénea que incorpora diferentes tipos histológicos, grados y características moleculares que influyen en el tratamiento y el resultado oncológico.

Los cinco tipos principales histológicos por orden de frecuencia son el seroso de alto grado (70%), el seroso endometriode, el de bajo grado, el de células claras y el mucinoso.



El peritoneo, incluidos el epiplón y las vísceras pélvicas y abdominales, es el sitio más frecuente de diseminación de los cánceres de ovario y de las trompas de Falopio. Esto incluye las superficies diafragmática y hepática.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

En etapas tempranas la mayoría de las pacientes son asintomáticas, con un pronóstico extremadamente bueno y con tasas de curación de hasta 90%; por el contrario, las pacientes con síntomas inespecíficos, como dispepsia, distensión abdominal, cambios en el hábito intestinal, dolor abdominal, estreñimiento, poliuria, disuria, anemia, edema de miembros pélvicos, pérdida de peso y ascitis, generalmente se encuentran en estadios avanzados que les confieren peores pronóstico y resultados oncológicos. En la exploración física inicial se puede delimitar un tumor pélvico sólido, irregular y fijo; el protocolo inicial consiste en una historia clínica detallada con énfasis en los antecedentes familiares, la exploración física mamaria, pélvica y rectal, así como los estudios de laboratorio (biometría hemática completa, pruebas de función renal y hepática), el marcador tumoral (CA125) y las pruebas de gabinete (ultrasonido endovaginal, radiografía de tórax y/o PET-TC con contraste). Una paciente posmenopáusica con las características mencionados anteriormente plantea la sospecha de cáncer epitelial de ovario (cuadro VI-7).

Tratamiento del cáncer epitelial de ovario: cirugía y terapia sistémica

La columna vertebral actual del tratamiento de primera línea para el CEO se basa en la cirugía y la quimioterapia, la cual consiste en una combinación de carboplatino y paclitaxel (CP) cada tres semanas, logrando una respuesta clínica en más de 80% de las mujeres.

En la actualidad el tratamiento inicial se basa en el estadio y la biología de la enfermedad, así como el tratamiento previo y las comorbilidades.

Tratamiento quirúrgico de las etapas iniciales: estadificación

En general, el pronóstico de las neoplasias epiteliales de ovario, de las trompas de Falopio y peritoneales malignas se ve afectado de forma independiente por lo siguiente:

- Estadio del cáncer en el momento del diagnóstico.
- Tipo y grado histológico.
- Diámetro máximo de enfermedad residual tras la cirugía citorreductora.²⁵

Laparotomía de estadificación

La definición del GOG incluye etapas clínicas I (Ia, Ib y Ic) en el cáncer de ovario inicial.

El manejo quirúrgico se superpone a la estadificación. Para realizar el examen adecuado es imprescindible contar con una visión amplia de la cavidad abdominal.

La exploración y el estudio que se deben efectuar consisten en:

- Exploración de toda la cavidad abdominal
- Al abrir la cavidad abdominopélvica el líquido peritoneal debe ser enviado al área de citología.
- Evaluación cuidadosa de todas las superficies peritoneales.
- Recuperación de cualquier líquido peritoneal o ascitis. Si no lo hay, se deben realizar lavados de la cavidad peritoneal.
- Omentectomía infracólica.
- Linfadenectomía selectiva de los ganglios linfáticos pélvicos y paraaórticos, al menos ipsilateral si la malignidad es unilateral.
- Biopsia o resección de cualquier lesión, masa o adherencia sospechosa.
- Biopsias peritoneales aleatorias de las superficies peritoneales, incluida la superficie inferior del hemidiafragma derecho, el reflejo de la vejiga, el fondo de saco, los recesos paracólicos derecho e izquierdo, y ambas paredes pélvicas.

Cuadro VI-7. Estadificación de la *Federation International of Gynecology and Obstetrics*, 2014

Estadio	Descripción
I	Tumor limitado a los ovarios o las trompas uterinas
IA	Tumor limitado a uno o ambos ovarios (cápsula intacta) o una trompa uterina; no hay tumor en la superficie externa del ovario o la trompa; y ninguna célula maligna en el líquido ascítico o en los lavados peritoneales
IB	Tumor limitado a ambos ovarios (cápsula intacta) o las trompas uterinas; no hay tumor en la superficie externa del ovario o la trompa y ninguna célula maligna en el líquido ascítico o en los lavados peritoneales
IC	Tumor limitado a uno o ambos ovarios o trompas uterinas, más cualquiera de los siguientes: IC1: derrame quirúrgico; IC2: la cápsula se rompió antes de la cirugía o hay tumor en la superficie del ovario o la trompa uterina; IC3: células malignas en líquido ascítico o en los lavados peritoneales
II	Tumor que compromete uno o ambos ovarios o trompas uterinas con extensión pelviana (por debajo del estrecho superior de la pelvis) o cáncer peritoneal primario
IIA	Extensión y/o implantes en el útero, las trompas uterinas y/o los ovarios
IIIB	Extensión y/o implantes en otros tejidos pelvianos intraperitoneales
III	Tumor que afecta uno o ambos ovarios o trompas uterinas, o cáncer peritoneal primario con metástasis peritoneales confirmadas en la microscopia fuera de la pelvis y/o metástasis a los ganglios linfáticos retroperitoneales
IIIA	Ganglios linfáticos retroperitoneales positivos, con o sin metástasis peritoneales microscópicas que se extienden más allá de la pelvis
IIIA1	Sólo ganglios linfáticos retroperitoneales positivos (confirmados mediante histología) IIIA1 (i) Metástasis ≤ 10 mm de diámetro máximo IIIA1 (ii) Metástasis > 10 mm de diámetro máximo
IIIA2	Compromiso peritoneal microscópico extrapélvico (más allá del borde pélvico), con o sin ganglios linfáticos retroperitoneales positivos
IIIB	Metástasis peritoneales macroscópicas que se extienden más allá de la pelvis y que tienen ≤ 2 cm de dimensión mayor y ganglios linfáticos retroperitoneales positivos o negativos
IIIC	Metástasis peritoneales macroscópicas que se extienden más allá de la pelvis y son > 2 cm en la dimensión más grande, con o sin metástasis a los ganglios linfáticos retroperitoneales (incluye la extensión del tumor a la cápsula del hígado y el bazo sin compromiso parenquimatoso de ninguno de los órganos)
IVA	Derrame pleural con citología positiva
IVB	Metástasis al parénquima hepático o esplénico y/o metástasis a los órganos extraabdominales (incluidos los ganglios linfáticos inguinales y los que están fuera de la cavidad abdominal) y/o compromiso transmural del intestino

- Histerectomía abdominal total y salpingooforectomía bilateral en la mayoría de los casos.
- Apendicectomía para tumores mucinosos si el apéndice parece anormal.²⁵

En las mujeres más jóvenes se puede desear la preservación de la fertilidad. En estas pacientes se debe considerar la cirugía conservadora, con preservación del útero y del ovario contralateral, previo consentimiento informado, cuando la enfermedad esté confinada al ovario.²⁶

Clásicamente la realización de una apendicectomía está indicada para los tumores de estirpe mucinosa, con el propósito de descartar la presencia de metástasis de un carcinoma apendicular. Sin embargo, un apéndice macroscópicamente normal no requiere resección quirúrgica.²⁷

El porcentaje de posible infraestadificación si no se efectúa la pauta completa varía entre 10 y 20%, según los estudios. La importancia de esta estadificación o reestadificación cuando la primera cirugía no sigue la pauta quirúrgica óptima está demostrada en los estudios ACTION de 2003 y en la revisión de Trimbo y col. en 2010.

Cuadro VI-8. Términos de anatomía patológica en relación con el resultado quirúrgico

RX: el resto tumoral no puede ser valorado

R0: ausencia de resto tumoral

R1: resto tumoral microscópico

R2: resto tumoral macroscópico

Citorreducción primaria óptima en cáncer de ovario avanzado

Actualmente todos los consensos y las guías clínicas, así como los expertos, afirman que la exéresis completa de la enfermedad macroscópica es el factor de mayor importancia tras la cirugía primaria. Se sabe que la citorreducción primaria óptima se asocia a un incremento significativo de la supervivencia global y del periodo libre de enfermedad.

La cirugía citorreductora óptima se define como el conjunto de maniobras quirúrgicas cuyo objetivo es la exéresis total de la enfermedad macroscópica.²⁸

Para todos los procedimientos el cirujano debe describir lo siguiente en el informe operativo:

1. El alcance de la enfermedad en la pelvis, el abdomen medio y el abdomen superior antes de la reducción de volumen.
2. Si se logró una resección completa o incompleta.
3. Si la resección fue incompleta, la cantidad y el tamaño del residuo de enfermedad en las áreas antes mencionadas después de la citorreducción.²⁹

El consenso del *Gynecologic Cancer InterGroup*, publicado en 2017, menciona que en todo informe quirúrgico de una paciente intervenida de cáncer de ovario se describa el resultado quirúrgico, y clasificarla como:

- **Cirugía completa:** ausencia de resto tumoral.
- **Cirugía incompleta:** presencia de resto tumoral.

Para la inclusión de ensayos clínicos se recomienda usar:

- **Cirugía completa:** ausencia de resto tumoral.
- **Cirugía óptima:** presencia de resto tumoral < 1 cm.
- **Cirugía subóptima:** presencia de resto tumoral > 1 cm.

Los términos R0, R1 y R2 son utilizados en la clasificación histológica de acuerdo con el *American Joint Committee on Cancer* (cuadro VI-8). En las pacientes con cáncer epitelial de ovario recién diagnosticado aparentemente confinado a un ovario o a la pelvis el objetivo de la cirugía es lograr la citorreducción completa de toda la enfermedad pélvica y evaluar la presencia de enfermedad en la parte superior del abdomen o el retroperitoneo; en las pacientes con enfermedad en la parte superior del abdomen el objetivo será la citorreducción óptima.²⁶

En las pacientes con cáncer de ovario avanzado la disección sistemática de los ganglios linfáticos y la resección de los ganglios clínicamente negativos no son necesarias, ya que los resultados no cambiarán la etapa clínica y el procedimiento no influye en la supervivencia global.³⁰

La citorreducción primaria en el cáncer de ovario avanzado representa una mortalidad de 3.7%, derivada del número de procedimientos radicales durante la cirugía y de las complicaciones tromboembólicas, pero puede aumentar hasta 11.7% en las pacientes mayores de 80 años de edad.³¹

Cirugía de intervalo: selección de la paciente

Definición

Es la cirugía que se realiza con el objetivo de conseguir una citorreducción óptima después de la administración de quimioterapia neoadyuvante.²⁸

Los múltiples análisis de los estudios prospectivos multicéntricos han demostrado que la quimioterapia neoadyuvante más la citorreducción óptima mejoran el pronóstico en cuanto al periodo libre de enfermedad y la supervivencia global (EORTC 55971, CHORUS, NCIC-CTG OV13).

La selección de pacientes se realiza con base en tres variables fundamentales:

- **Estado basal de la paciente:** se utilizan diversas escalas, como el índice de comorbilidad de Charlson, la clasificación física ASA y la escala de fragilidad de Edmonton.
- **Biología del tumor o irresecabilidad:** afectación masiva del hilio hepático, del tronco celiaco o de la arteria mesentérica superior, afeción miliar en la serosa del intestino delgado, así como afectación de la raíz del mesenterio.
- **Biología tumoral:** tumores serosos de bajo grado o mucinosos que son particularmente quimiorresistentes o con menor posibilidad de respuesta.
- **Capacidades y posibilidades del cirujano:** la citorreducción óptima es mayor cuando el tratamiento lo efectúa un ginecólogo oncólogo.²⁸

Igual que en la citorreducción primaria, se deberá realizar todo el esfuerzo posible para una completa eliminación de enfermedad macroscópica.

Citorreducción secundaria

Tratamiento sistémico

En la mayoría de las pacientes con CEO recién diagnosticado la enfermedad se ha diseminado en forma por todo el peritoneo con una tasa de respuesta a la quimioterapia de hasta 80%; durante décadas la terapia sistémica ha evolucionado de enfoques de quimioterapia única con la introducción de platino en 1976 a la terapia combinada con taxanos en 1993, lo que mejoró significativamente el resultado oncológico principalmente en las pacientes con enfermedad avanzada, y actualmente sigue evolucionando con la adición de terapia dirigida (antiangiogénicos e inmunoterapia), permitiendo un aumento cada vez más significativo de las tasas de respuesta a él, con base en múltiples ensayos clínicos. En esta sección se hará un pequeño resumen de los puntos clave en las terapias de primera línea y en la enfermedad recurrente.

Manejo adyuvante en estadio temprano

Como se mencionó, las pacientes en estadios tempranos tienen un buen pronóstico. En las pacientes con CEO en estadios clínicos IA, IB grado 3, IC y II está indicada la quimioterapia adyuvante a base de carboplatino con taxanos (CP) en tres a seis ciclos.

Manejo adyuvante en estadio avanzado

El consenso actual de tratamiento después de la citorreducción primaria consiste en seis ciclos de quimioterapia adyuvante a base de carboplatino y taxano (dosis inicial de 5 a 6 AUC + 175 mg/m² cada tres semanas, respectivamente), o carboplatino con doxorubicina liposomal, demostrado en el estudio MITO 2, o bien carboplatino cada tres semanas y taxano semanalmente en dosis densa en las pacientes con comorbilidades subyacentes, particularmente en las que tienen neuropatías sensitivas o motoras. Los regímenes estándar son bien tolerados con efectos secundarios que incluyen náusea, vómito, dolor muscular, mielosupresión, neuropatía periférica y alopecia, que pueden ser tratados de manera efectiva con medidas de apoyo adecuadas.

A estos regímenes se les puede agregar bevacizumab (dosis de 7.5 a 15 mg/kg cada tres semanas) de acuerdo con los resultados de los estudios GOG 218 e ICON 7, que demostraron un aumento modesto de la supervivencia libre de progresión (SLP). El ensayo GOG 218, un ensayo clínico aleatorizado doble ciego que incluyó pacientes con CEO con citorreducción subóptima u óptima (< 1 cm), incluyó un total de 1,873 pacientes; todas las pacientes recibieron quimioterapia estándar con CP



cada tres semanas durante seis ciclos, y fueron aleatorizadas a uno de los siguientes tres brazos: el brazo de control con administración de placebo en los ciclos 2 a 22; el grupo con la administración de 15 mg/kg de bevacizumab cada tres semanas en los ciclos 2 a 6 simultáneamente con quimioterapia seguida de placebo los ciclos 7 a 22; y el brazo que recibió bevacizumab en todo momento. El punto final principal fue la SLP; el grupo de inicio de bevacizumab no obtuvo ningún beneficio sobre el grupo de control; sin embargo, el grupo que recibió bevacizumab en todo momento tuvo una SLP significativamente más prolongada que el grupo de control (14.1 vs. 10.3 meses; HR 0.71; IC 95% de 0.625 a 0.824; $P < 0.001$). En el ensayo ICON7 un total de 1,528 pacientes con CEO de alto riesgo en estadios I (definido como grado 3 o histología de células claras) a IV fueron aleatorizadas a uno de los siguientes brazos: el brazo estándar con CP cada tres semanas y el grupo experimental con el mismo régimen de quimioterapia con 7.5 mg/kg de bevacizumab cada tres semanas agregado de los ciclos 1 a 18. Las pacientes fueron estratificadas de acuerdo con la extensión de la enfermedad y la citorreducción. El criterio principal de valoración en este ensayo también fue la SLP; la mediana de SLP fue de 17.3 meses en el grupo de tratamiento estándar y de 19.0 meses en el grupo de bevacizumab (HR estimada de 0.81 para la progresión o la muerte en el grupo de bevacizumab [IC 95% de 0.70 a 0.94; $P = 0.004$]).

Quimioterapia intraperitoneal

Se ha sugerido la quimioterapia intraperitoneal con un catéter como alternativa a la quimioterapia intravenosa; durante la quimioterapia intraperitoneal se administran los fármacos quimioterápicos directamente en la superficie peritoneal y, por lo tanto, se elimina la enfermedad microscópica residual. La quimioterapia intraperitoneal es aceptable en las pacientes con enfermedad avanzada que han tenido una citorreducción óptima y tienen menos de 1 cm de enfermedad residual.

La quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC, por sus siglas en inglés) consiste en su administración directa en la cavidad abdominal en condiciones de hipertermia durante la operación después de la citorreducción; se ha utilizado en pacientes con cáncer de ovario. El beneficio potencial de la HIPEC es el aumento de la sensibilidad a la quimioterapia al afectar la reparación del DNA, inducir la apoptosis y activar las proteínas de choque térmico, lo cual se revisará después.

Manejo neoadyuvante en estadio avanzado

Hasta dos terceras partes de las pacientes con CEO se presentan en estadios avanzados (etapas clínicas III/IV), con edad avanzada y múltiples comorbilidades, los cuales incrementan la morbimortalidad de ofrecer un tratamiento quirúrgico de inicio, por lo que es razonable el uso de quimioterapia neoadyuvante durante tres a cuatro ciclos seguida de cirugía de intervalo. Esto se basa en cuatro ensayos clínicos (EORTC, CHORUS, SCORPION, JGOG 0602) con resultados equivalentes en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global, pero disminuyendo la morbilidad perioperatoria entre 70 y 80% (cuadro VI-9).

Manejo sistémico en enfermedad recurrente

Casi 80% de las pacientes recaen después de la primera línea de tratamiento con una media de 16 meses. La recurrencia del CEO se puede detectar serológicamente con marcadores tumorales (elevación de CA125) y con signos clínicos o radiológicos de progresión. El tratamiento de la recurrencia depende del tiempo entre la finalización del tratamiento basado en platino y la detección de la recurrencia (intervalo libre de platino [ILP]). El concepto de reexposición al platino se introdujo a finales de 1980, una época con pocos medicamentos disponibles para el cáncer de ovario recurrente. Después de múltiples estudios se determinó que el intervalo sin tratamiento fue la variable predictiva más importante a la terapia de segunda línea, y se propusieron cuatro categorías:

- ILP < 4 semanas: platino refractario.
- ILP < 6 meses: platino resistente.

Cuadro VI-9. Comparación de los resultados de cuatro ensayos clínicos de quimioterapia neoadyuvante en el cáncer epitelial de ovario

	EORTC 55971	CHORUS	JGOG 0602	SCORPION
Nº de pacientes	718	552	301	171
	Fase III	Fase III	Fase III	Fase III
Resección subóptima	41.6 vs. 80.6%	41 vs. 73%	37 vs. 82%	47.6 vs. 67.0%
Supervivencia global	29 vs. 30 meses	22 vs. 24 meses	49 vs. 44 meses	41 vs. 43 meses
Sobrevivida libre de progresión	12 meses	10 vs. 12 meses		15 vs. 14 meses
Mortalidad	2.5 vs. 0.7%	6 vs. 1%		

- ILP de 6 a 12 meses: platino sensible parcial.
- ILP > 12 meses: platino sensible.

Inhibidores de la poli (ADP ribosa) polimerasa

En 50% de los CEO serosos de alto grado se albergan alteraciones en los genes de reparación de recombinación homóloga (RH); alrededor de 20% de estos tumores deficientes en RH tienen un BRCA1/BRCA2 mutado, ya sea de línea germinal o somática. Esta notable característica molecular se ha convertido en una diana terapéutica muy eficaz gracias a la introducción de los inhibidores de poli (ADP ribosa) polimerasa (PARP). La PARP es una enzima que desempeña un papel fundamental en la reparación del DNA; los cánceres de ovario son especialmente sensibles a los inhibidores de PARP.

En varios ensayos clínicos la continuación de los inhibidores de la PARP después de la quimioterapia como tratamiento de mantenimiento, en comparación con el placebo, mejoró la supervivencia libre de progresión en las mujeres con cáncer de ovario endometriode seroso o de alto grado que completaron la quimioterapia de primera línea, incluso si no tenían una mutación en BRCA1 o BRCA2 (cuadro VI-10). Tras los resultados anteriores también se probaron varios inhibidores de la PARP como terapia de mantenimiento en el cáncer de ovario recurrente sensible al platino en diferentes ensayos clínicos.

Pronóstico y seguimiento

En las mujeres con CEO las tasas de supervivencia a cinco años con el tratamiento son:

Cuadro VI-10. Comparación de estudios clínicos de los inhibidores de la poli (ADP ribosa) polimerasa de primera línea en el cáncer de ovario

Ensayo clínico	N	Fase	Estadio FIGO	Criterios de inclusión	SLP
Sólo 1 olaparib vs. placebo	391	III	III/IV	Mut. somática o germinal BRCA1/BRCA2 con RC o RP	RH 0.30 13.8 m
PRIMA niraparib vs. placebo	773	III	III/IV		RH 0.43 21.9 m vs. 10.4 m
PAOLA 1 olaparib o placebo + bevacizumab	806	III	III/IV	Independiente de BRCA con RC o RP	RH 0.59 22.1 m vs. 16.6 m (> HDR con BRCA mutado)
VELA TC + veliparib/placebo veliparib	1,140	III	III/IV		RH 0.44 34.7 m vs. 22.0 m

SLP: supervivencia libre de progresión; m: meses; RP: receptores de progesterona; HDR: reparación dirigida por homología; RH: recombinación homóloga.

- **Estadio I:** de 85 a 95%.
- **Estadio II:** de 70 a 78%.
- **Estadio III:** de 40 a 60%.
- **Estadio IV:** de 15 a 20%.

Después del tratamiento inicial con cirugía y tratamiento sistémico las pacientes deben mantener un seguimiento con la finalidad de identificar y manejar oportunamente las complicaciones relacionadas con el tratamiento y la detección temprana de enfermedad recurrente. No existen pautas basadas en la evidencia respecto al programa de seguimiento adecuado. Durante el primer año después del tratamiento las pacientes son vistas cada tres meses, luego cada cuatro a seis meses después de dos años y después cada año pasados los cinco años.

En cada seguimiento se debe volver a tomar la historia clínica de la paciente, incluido cualquier cambio en los antecedentes familiares de cáncer y atención a cualquier síntoma que pueda sugerir una recurrencia; se debe realizar un examen físico y pélvico, y la determinación de marcador tumoral (CA125) a intervalos regulares; los estudios de imagen se requieren sólo cuando los hallazgos clínicos, la sintomatología o los marcadores tumorales sugieran una posible recurrencia.

CÁNCER DE OVARIO GERMINAL

Patricia Perezchica Márquez, Héctor Martínez Gómez

En el examen de la enfermedad ganamos sabiduría sobre la anatomía, la fisiología y la biología. En el examen de la persona con enfermedad ganamos sabiduría sobre la vida.
Oliver Sacks

Entre los tumores de ovario los tumores germinales representan 25% de todas las neoplasias ováricas, de las cuales únicamente 3% son malignas, es decir, aproximadamente 5% del cáncer de ovario. De acuerdo con su incidencia, en comparación con los tumores epiteliales, los tumores germinales se perfilan en el segundo lugar en cuanto a la incidencia reportada en la literatura.³⁸ Al derivar de células germinales primitivas en la gónada embrionaria cuentan con diferentes características que las hacen histológicamente diferentes, ofreciendo así herramientas diferentes en cuanto a su diagnóstico y tratamiento. El advenimiento de agentes quimioterapéuticos actuales hace que los tumores germinales de ovario sean altamente curables.³⁹

Presentación

Generalmente estos tumores se presentan en las primeras etapas de la vida, entre la segunda y la tercera décadas. Suelen ser diagnosticados por un tumor abdominal en una mujer joven que se queja de dolor abdominal y distensión. Pueden presentarse también como hallazgo de imagen durante el seguimiento por ultrasonido de pacientes embarazadas, por lo que se consideran como los principales en cuanto a incidencia durante el embarazo, especialmente el disgerminoma. Algunos de los síntomas más comunes que pueden presentarse, también en orden de frecuencia, son los siguientes:³⁸

- Dolor abdominal agudo.
- Dolor abdominal o pélvico crónico.
- Tumor abdominal palpable asintomático.
- Sangrado transvaginal anormal.
- Distensión abdominal.
- Alteraciones del ciclo menstrual.

Clasificación histológica

Los tumores germinales de ovario ameritan una clasificación en subgrupos de acuerdo con su histología. Esto es importante para definir el pronóstico y las intervenciones de manejo. Además, la opor-

tunidad de definir mejor la histología de cada uno de estos tumores permite identificar elementos particulares de cada uno que faciliten tanto el diagnóstico como el tratamiento y el seguimiento.

La clasificación actual es la siguiente:³⁸

- Disgerminoma.
- Carcinoma embrionario.
- Teratoma (maduro, inmaduro, maduro mixto con carcinoma —de células escamosas, carcinoma y neuroectodérmico, entre otros).
- Con diferenciación (coriocarcinoma, del seno endodérmico —antes llamado saco de *Yolk*).

Diagnóstico, etapificación y tratamiento quirúrgico actual

Los tumores germinales de ovario se etapifican de la misma manera que los carcinomas epiteliales, es decir, de forma quirúrgica, y las etapas clínicas son determinadas de la misma forma que en el cáncer epitelial de ovario, según los hallazgos reportados en el posquirúrgico por parte del equipo de patología.

A pesar de que en la literatura se han comparado estos tumores con los tumores germinales en el aparato reproductor masculino, se cuenta con algunas particularidades para el manejo del tumor germinal de ovario.

Al realizar estudios de imagen durante el protocolo diagnóstico el hecho de encontrar tumores unilaterales de características mixtas requiere la cuantificación de marcadores tumorales para identificar el tipo de tumor. Sin embargo, en caso de tumor bilateral se debe considerar el disgerminoma, el cual se presenta de esta forma hasta en 20% de los casos.³⁹

Para el diagnóstico es primordial contar con el siguiente protocolo: exploración física e interrogatorio completos, biometría hemática, química sanguínea, marcadores tumorales (deshidrogenasa láctica, alfafetoproteína, gonadotropina coriónica) y estudios de imagen, como la TC toracoabdominopélvica con contraste endovenoso.³⁹

Entre las similitudes quizá la más importante es la quimiosensibilidad que pueden llegar a presentar, la cual permite que se trate de tumores altamente curables, ofreciendo así un elemento de relevancia en cuanto al pronóstico de las pacientes que son diagnosticadas con estos tumores.⁴⁰

Esta característica es de las más importantes, ya que en los tumores germinales se puede hablar de una curación de enfermedad con esquemas muy cortos de quimioterapia, a diferencia de sus similares epiteliales. A pesar de encontrarse en etapas avanzadas, los tumores germinales tienen una alta posibilidad de curación incluso considerando la enfermedad a distancia. La elevada respuesta histológica al manejo sistémico ofrece la oportunidad de una cirugía conservadora, algo que es muy importante considerando los grupos etarios en los que suele presentarse principalmente, y la relevancia de la fertilidad en esa edad. Así, actualmente se considera la cirugía conservadora como el estándar de tratamiento, tomando en cuenta que se debe realizar una laparotomía con una evaluación cuidadosa de la pelvis y el abdomen, así como de cada uno de los órganos, y la toma de biopsia de sitios sospechosos. Hablar de cirugía conservadora es mencionar la preservación de la fertilidad, ya que el útero y el ovario contralateral pueden dejarse en su sitio en caso de que no presenten enfermedad en el momento de la laparotomía. No es necesario tomar biopsia en el ovario contralateral, ya que la alteración del tejido con procedimientos extra modifica el pronóstico de la fertilidad y de la función ovárica.

En casos seleccionados se recomienda iniciar con quimioterapia neoadyuvante, especialmente ante la evidencia de enfermedad muy diseminada, de acuerdo con los estudios de imagen o la laparotomía exploradora inicial. Las altas tasas de respuesta en los tumores germinales mejorarán el curso de la cirugía y el pronóstico de la paciente. El esquema de quimioterapia más recomendado consiste en administrar de tres a cuatro ciclos de quimioterapia neoadyuvante con esquema BEP (bleomicina, etopósido, cisplatino).⁴¹ En las pacientes candidatas a quimioterapia neoadyuvante y



posteriormente a cirugía con conservación de la fertilidad la evidencia menciona que no hay una alteración significativa de la función reproductora del ovario restante.⁴²

En las pacientes en las que no se pueda reseca inicialmente la actividad tumoral no se recomienda realizar una segunda citorreducción, excepto en los casos que presenten una histología mixta, que responderá de diferentes maneras a la quimioterapia debido a la heterogeneidad celular, por lo que se debe realizar un esfuerzo quirúrgico extra en las pacientes que cuenten con dicha característica histológica.⁴³

Es importante mencionar que la mayoría de las características en el tumor de células germinales de ovario pueden ser divididas en dos grupos: germinales y no germinales.

En el caso de los tumores germinales existe la particularidad de que son mantenidos en observación luego de la cirugía, pero únicamente en etapas clínicas IA y G1.⁴¹ Se menciona en la literatura que el riesgo de recurrencia es menor de 10%, por lo que se considera que tienen una alta posibilidad de curación únicamente con el manejo quirúrgico, aunque en caso necesario se cuenta con el tratamiento sistémico como recurso.

Un disgerminoma en etapa clínica más avanzada amerita la administración de quimioterapia adyuvante luego de la cirugía. A pesar de este buen pronóstico general, el seguimiento debe ser integral para la detección de recurrencias y asegurar el mejor curso clínico para la paciente luego del procedimiento quirúrgico.

Como se mencionó, los disgerminomas son altamente sensibles a la quimioterapia con altas tasas de curación, incluso tomando en cuenta la enfermedad avanzada.³⁸ Los esquemas recomendados han sido exitosos desde hace más de 20 años, por lo que continúan como estándar de manejo a la fecha:

- Etopósido en dosis de 100 mg/m² por vía intravenosa al día, durante cinco días, cada tres semanas, a razón de tres ciclos.
- Cisplatino en dosis de 20 mg/m² por vía intravenosa al día, durante cinco días, cada tres semanas, a razón de tres ciclos.
- Bleomicina en dosis de 30 UI los días 1, 8 y 15, durante 12 semanas.

Algunos efectos secundarios que se pueden presentar durante el tratamiento o en el seguimiento son los tumores malignos secundarios al tratamiento, la enfermedad cardiovascular, la hipertensión, la toxicidad y la fibrosis pulmonares, la toxicidad nerviosa y renal, y la disminución de la fertilidad. También es relevante la relación de aplicación de este esquema de quimioterapia y la posibilidad de presentar leucemia mieloide aguda asociada al uso de etopósido.⁴⁷

En general se considera que la recurrencia se presenta en porcentajes muy bajos de la población; es necesario ser juiciosos en cuanto a la frecuencia de la solicitud de estudios de imagen para las pacientes y espaciar su solicitud.⁴⁵ Se hace énfasis en que cada visita de las pacientes es importante para investigar la presencia de nuevos síntomas y hacer un seguimiento de la función ovárica, importante tanto en la función reproductiva en caso deseado como en la salud cardiovascular y ósea. La solicitud de marcadores tumorales es importante en el seguimiento, especialmente para la evaluación de la respuesta luego de la quimioterapia.⁴⁵

En el caso de las neoplasias clasificadas como no disgerminoma también se presentan altas posibilidades de curación con la administración de quimioterapia.

Se deben considerar en particular las pacientes con teratoma inmaduro en etapa clínica IA, grado 1 o 2, que tienen un excelente pronóstico, y con disgerminoma en etapa clínica IA G1, que según las guías internacionales son candidatas a tratamiento con cirugía únicamente, pudiendo evitar la quimioterapia adyuvante,^{44,45} ya que no se ha encontrado que exista una mejoría en la supervivencia de estos grupos de pacientes. Sin embargo, e independiente del grado, la recomendación general es administrar quimioterapia adyuvante.³⁸

De la misma forma, el régimen para este grupo de pacientes se basa en etopósido, bleomicina y cisplatino en esquemas cortos de tres ciclos, con excelente pronóstico. En las pacientes en etapa clínica más avanzada con alta carga tumoral se puede administrar un ciclo extra, es decir, cuatro ciclos en total.³⁸

Una segunda línea de tratamiento para las pacientes con recurrencia o baja respuesta al esquema mencionado consiste en paclitaxel, ifosfamida y cisplatino.^{39,48}

En el seguimiento se enfatiza que luego de la cirugía se realice una exploración física y un interrogatorio completos, biometría hemática, química sanguínea y marcadores tumorales, así como una TC toracoabdominopélvica, sugiriendo alternar la TC con ultrasonido pélvico en cada visita durante dos años en caso de no disgerminoma y durante tres años en caso de disgerminoma. Es importante la cuantificación de los marcadores tumorales para la evaluación de la respuesta al tratamiento sistémico.

En el pasado se consideraba que existía una correlación entre el tipo de tumor y el marcador evaluado; sin embargo, una alta proporción de pacientes presentan tumores mixtos que pueden producir más de un marcador sin cambiar el plan del tratamiento a recibir, por lo que la recomendación de la FIGO en 2021 consistía en la solicitud de marcadores tumorales alfafetoproteína, gonadotropina coriónica, deshidrogenasa láctica y CA125 para el seguimiento en los primeros seis meses, luego de la cirugía cada dos semanas y al año cada mes. En los primeros dos años la cuantificación es cada tres meses y de los cinco años en adelante es cada cuatro a seis meses. Se hace énfasis en el interrogatorio adecuado, la historia clínica y la exploración física, así como en el empleo de los recursos de imagen con que se cuente en cada unidad hospitalaria.³⁹

Recurrencias

Tal como se ha mencionado, incluso en la enfermedad avanzada, la tasa de curación con tratamiento combinado de cirugía y quimioterapia ha reducido significativamente la incidencia de recurrencias por cáncer germinal. En caso de ocurrir, casi siempre se presentan dentro de los primeros dos años de terapia primaria y pueden ser tratadas con quimioterapia.⁴⁷ Debido al éxito de este manejo, no existe suficiente información que analice la realización de una segunda cirugía en estas pacientes.

CÁNCER DE OVARIO DEL ESTROMA DE LOS CORDONES SEXUALES

Ricardo Niño de Rivera Licón, Hazael Orella Nájera, Carlos Alberto Servín Hernández

La medicina es la única profesión universal que en todas partes sigue los mismos métodos, actúa con los mismos objetivos y busca los mismos fines.
Sir William Osler

Generalidades

Los tumores malignos del estroma de los cordones sexuales de los ovarios (MOSCST, por sus siglas en inglés) son un grupo de tumores malignos que se desarrollan a partir del cordón sexual o las células del estroma, o ambos. Son neoplasias poco comunes que típicamente se presentan en las primeras dos o tres décadas de la vida como una enfermedad de bajo grado que generalmente sigue un curso clínico no agresivo. Estos tumores se caracterizan por un pronóstico relativamente bueno y una recurrencia tardía. La mediana de tiempo hasta la recurrencia es de seis años. En conjunto, estos tumores representan entre 5 y 7% de las neoplasias malignas de ovario en las mujeres de 15 a 24 años de edad.

En contraste con el cáncer de ovario epitelial, los MOSCST a menudo son diagnosticados en una etapa temprana, la histología generalmente es de bajo grado y la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos es rara, con un pronóstico generalmente bueno.

Cuadro VI-11. Hallazgos ecográficos sugestivos de malignidad en pacientes con tumor anexial

- Componente sólido que no es hiperecogénico y a menudo es nodular o papilar
- Aumento de la vascularidad del componente sólido
- Tabiques gruesos (> 2 mm)
- Presencia de ascitis

Presentación inicial

Igual que el cáncer de ovario epitelial y germinal, este tipo de cáncer se presenta generalmente en la segunda y la tercera décadas de la vida que cursan con aumento del perímetro abdominal, distensión, tumor palpable o como un hallazgo ultrasonográfico sospechoso de malignidad (cuadro VI-11). Además, debido a que las células constitutivas de estos tumores están involucradas en la producción de hormonas esteroides ováricas se asocian comúnmente a varios síndromes mediados por hormonas y exhiben un amplio espectro de características clínicas que van desde estados virilizantes hiperandrogénicos hasta manifestaciones hiperestrogénicas. Como regla, se sospecha un tumor maligno del estroma de los cordones sexuales de los ovarios en las pacientes que presentan tanto un tumor anexial como efectos endocrinos.

Clasificación

La clasificación actual de la OMS ha agrupado a estos tumores en las siguientes entidades histopatológicas: tumores del estroma puro, tumores del estroma del cordón sexual puros y tumores mixtos del estroma del cordón sexual.

Diagnóstico

El diagnóstico de MOSCST ovárico es histológico. Si bien el diagnóstico se puede sospechar antes de la operación por la presencia de un tumor anexial combinada con signos de exceso de estrógenos o andrógenos, o niveles elevados de marcadores tumorales séricos, el tipo histológico específico y el riesgo de malignidad requieren el examen transoperatorio, el cual la mayoría de las veces no permite distinguir entre un MOSCST y un tumor de origen epitelial (cuadro VI-12).

Comportamiento clínico

A pesar de que la mayor parte de los tumores estromales del cordón sexual del ovario son benignos, muchos de ellos pueden tener un comportamiento maligno; a continuación se describen los que con frecuencia tienen este potencial.

Cuadro VI-12. Tumores del estroma

Estroma puro	Estroma del cordón sexual puro	Tumor mixto del estroma del cordón
<ul style="list-style-type: none">• Fibroma<ul style="list-style-type: none">• Fibroma celular• Tecoma<ul style="list-style-type: none">• Tecoma luteinizado asociado a peritonitis esclerosante• Fibrosarcoma• Tumor estromal esclerosante• Tumor estromal en anillo de sello• Tumor estromal microquístico• Tumor de células esteroides• Tumor de células esteroides maligno	<ul style="list-style-type: none">• Tumor de células de la granulosa del adulto• Tumor juvenil de células de la granulosa• Tumor de células de Sertoli<ul style="list-style-type: none">• Tumor del cordón sexual con túbulos anulares	<ul style="list-style-type: none">• Tumor de células de Sertoli-Leydig

Tumores de células de la granulosa

Los tumores de células de la granulosa son el tipo más común de MOSCST de ovario; comprenden de 2 a 5% de todas las neoplasias malignas de ovario y 90% de los MOSCST.

Histológicamente hay dos subtipos: adulto (95% de los casos) y juvenil (5% de los casos). Las células de la granulosa del subtipo adulto van de redondas a oblongas, pálidas, con citoplasma escaso y núcleos acanalados clásicos en “grano de café”; la atipia y las mitosis no suelen ser frecuentes. Las células pueden organizarse en pequeños grupos o rosetas alrededor de una cavidad central, denominados cuerpos de Call-Exner; se parecen a los folículos primordiales y, cuando están presentes de forma difusa, constituyen un patrón microfolicular. El subtipo juvenil tiene un patrón macrofolicular o quístico y está compuesto por células de la granulosa inmadura con mitosis frecuentes; los cuerpos de Call-Exner y los núcleos ranurados en grano de café son infrecuentes.

Se han identificado mutaciones somáticas en FOXL2 en 97% de los tumores de células de la granulosa del subtipo adulto.

La mayoría de los tumores de células de la granulosa tienen un patrón de crecimiento indolente. Los efectos del estrógeno son comunes.

El pronóstico depende del estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico y de la presencia de enfermedad residual después de la cirugía. Los resultados tienden a ser menos favorables en presencia de un tumor de gran tamaño (de 10 a 15 cm) o de su ruptura. Estos tumores tienen potencial metastásico y tendencia a la recidiva tardía. La tasa de supervivencia en estadio I a los cinco años alcanza 92%. La mediana del tiempo hasta la recaída va de cuatro a seis años después del diagnóstico inicial.

En las neoplasias de adultos la atipia celular, el alto índice mitótico (de 4 a 10 mitosis) y la ausencia de cuerpos de Call-Exner son los únicos predictores histológicos significativos de recurrencia temprana.

Tumor de células de Sertoli

Los tumores de células de Sertoli son raros; histológicamente presentan túbulos sólidos o huecos muy compactos sin o con pocas células de Leydig. Las células tumorales que forman los túbulos tienen abundante citoplasma eosinofílico o vacuolado. Algunos tumores tienen atipia marcada y aumento del índice mitótico (> 5 mitosis por campo), lo que se correlaciona con un comportamiento más agresivo. Las pacientes con síndrome de Peutz-Jeghers parecen estar predispuestas a los tumores de células de Sertoli, aunque los tumores de los cordones sexuales con túbulos anulares son más comunes. La mayoría de los tumores de células de Sertoli se encuentran en estadio I en el momento del diagnóstico y son clínicamente benignos, pero se han informado casos en estadios superiores, y aproximadamente 11% de los tumores en estadio I tienen características atípicas (tamaño > 5 cm, > 5 mitosis, atipia nuclear o necrosis) y un potencial de comportamiento maligno.

Tumores de células de Sertoli-Leydig

Los tumores de células de Sertoli-Leydig son raros. Hay cuatro subtipos: bien diferenciados, moderadamente diferenciados, pobremente diferenciados y retiformes. Histológicamente las neoplasias bien diferenciadas están compuestas por túbulos huecos o sólidos rodeados por un estroma fibroso. Las células de Sertoli recubren los túbulos y las células de Leydig se observan dentro del estroma. En las neoplasias moderadas o escasamente diferenciadas se observan áreas celulares densas con un número creciente de mitosis. El patrón retiforme se caracteriza por una red de túbulos y quistes irregularmente ramificados y estrechos, en forma de hendidura con proyecciones papilares o polipoides; se han asociado a la diferenciación hepatocítica y el aumento de los niveles séricos de alfafetoproteína.

FOXL2 y DICER1 son las mutaciones observadas con frecuencia en este tipo de tumores, la mayoría de los cuales suelen ser benignos. El comportamiento maligno es más probable con una enferme-

dad de mayor grado, siendo de hasta 60% en los tumores pobremente diferenciados. Los efectos androgénicos son comunes.

Manejo quirúrgico

La ooforectomía es una terapia adecuada para la mayoría de los tumores benignos. En cambio, el manejo de los tumores malignos es más agresivo y varía según el diagnóstico histológico, dado que a menudo no se realiza un diagnóstico definitivo antes o durante la operación, por lo que se toma la decisión de la opción quirúrgica a emplear en función del reporte de examen transoperatorio, los hallazgos transquirúrgicos y el deseo de fertilidad de la paciente.

El sistema de estadificación es el mismo que para las otras estirpes de cáncer de ovario, y el estadio clínico es el factor más importante para determinar el pronóstico y el tratamiento adyuvante. Una diferencia notable es que no se realiza linfadenectomía pélvica y paraaórtica en la mayoría de las pacientes con MOSCST confirmado o sospechado debido a la baja tasa de linfomía que estos tumores representan, y únicamente se deberá realizar en caso de ganglios palpables altamente sospechosos de actividad.

De acuerdo con las pautas de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), la cirugía para las mujeres que desean la fertilidad y tienen un tumor está confinada en gran medida al ovario; generalmente consiste en una salpingooforectomía unilateral o bilateral con una estadificación completa. Todos los demás deben someterse a una estadificación completa, como la que se realiza en el cáncer epitelial. Sin embargo, la evidencia sobre el impacto de diferentes procedimientos quirúrgicos en los resultados de las pacientes con MOSCST es limitada.

La determinación de la extensión quirúrgica se basa principalmente en una estadificación preoperatoria precisa. Sin embargo, no se puede realizar porque el estadio lo determina la pieza quirúrgica y el análisis transoperatorio todavía tiene ciertas limitaciones, con una sensibilidad de 95% y una especificidad de 93%.

Los estudios que comparan los resultados oncológicos de la cirugía preservadora de la fertilidad (CPF) vs. la histerectomía total con salpingooforectomía bilateral demuestran una supervivencia global más elevada a favor de la segunda, incluso en el estadio I.

Cirugía después del deseo genésico cumplido

Algunos estudios han encontrado que los tumores pueden reaparecer en el tejido ovárico residual y que la estadificación adecuada puede permitir un mejor tratamiento adyuvante posoperatorio para las pacientes. Por tanto, algunos estudios sugieren que cuando la maternidad está completa y las pacientes no desean un embarazo inmediato, se encuentran en una etapa más alta de la enfermedad o están en la posmenopausia puede estar justificada la histerectomía total con salpingooforectomía bilateral. Además, algunos estudios enfatizan la importancia de la estadificación secundaria. Un estudio mostró que la reestadificación quirúrgica parece eclipsar un número considerable de tumores de células de la granulosa (TCG), principalmente en el grupo de pacientes en etapa inicial (34%). Las pacientes con enfermedad en estadio II o superior sólo tenían enfermedad extraovárica microscópica, que es difícil de estimar antes de la operación.

Sin embargo, también se demostró que el periodo libre de enfermedad y el periodo libre de progresión de las pacientes que fueron sometidas a una cirugía de reestadificación fueron similares a los de quienes se sometieron a observación solamente. Las tasas de recurrencia oscilaron entre 9 y 27% en las mujeres que tenían una cirugía conservadora de la fertilidad; la mayoría de las pacientes no requirieron reoperación. Además, el pronóstico de la cirugía secundaria más quimioterapia después de la recurrencia fue bueno. La mediana de tiempo hasta la primera recaída fue de 7.4 años; 75% de las recaídas ocurrieron alrededor de 10 años después del diagnóstico inicial. Por lo tanto, el seguimiento estrecho y de por vida es esencial. Retrasar la cirugía radical hasta la recurrencia podría ser una opción.

Linfadenectomía

En general se considera que la tasa de metástasis en los ganglios linfáticos es muy baja en pacientes con MOSCST que fueron sometidas a linfadenectomía (rango de 0 a 10.1%). Otro estudio indicó que la tasa de metástasis en los ganglios linfáticos fue más alta en las pacientes con un estadio más alto, y se detectó enfermedad de los ganglios linfáticos entre 23 y 26% de las mujeres con enfermedad en estadios III o IV, respectivamente, aunque la guía de NCCN reconoce que la linfadenectomía puede ser excluida si no hay ganglios linfáticos sospechosos intraoperatorios, y el efecto de la linfadenectomía en el pronóstico aún no está claro.

Varios estudios encontraron que la linfadenectomía no era un factor pronóstico tanto para la supervivencia libre de enfermedad como para la SG.

Algunos estudios encontraron que la falta de linfadenectomía fue significativamente más común entre las pacientes con recurrencia. Sin embargo, la linfadenectomía no se asoció a una menor tasa de recurrencia y una mejor supervivencia en el estadio I.

La importancia de la linfadenectomía no es sólo la etapa del tumor, sino también la reducción de la carga tumoral. La linfadenectomía que puede ayudar a reducir la carga tumoral depende de los patrones de metástasis. Algunos estudios muestran que éstos y el mecanismo de recurrencia de los MOSCST se diseminan por vía superficial o hematogena en lugar de hacerlo por vía linfática primaria. En un estudio sólo 6 de 117 (5%) pacientes tenían compromiso ganglionar en el momento de la recurrencia inicial de la enfermedad, mientras que tres de estas seis pacientes no tenían compromiso ganglionar y cinco de las seis pacientes tenían múltiples sitios de enfermedad metastásica. La rareza de la diseminación linfática plantea muchas preguntas, además de que se requerirán más estudios para comprender la biología tumoral y la tasa de metástasis de los MOSCST.

Por otro lado, la linfadenectomía tiene muchas complicaciones, como linfangitis, edema de las piernas, lesión de los nervios y los vasos, lesión del uréter y el intestino, disminución del nivel de hemoglobina, estreñimiento, aumento de la infección de la herida y dolor pélvico crónico.

En conclusión, se puede omitir la linfadenectomía si no hay ganglios linfáticos sospechosos preoperatorios o intraoperatorios.

Cirugía abierta vs. técnica de mínima invasión

La cirugía abierta fue considerada durante mucho tiempo el procedimiento quirúrgico tradicional. Sin embargo, la cirugía de mínima invasión en la dirección de la cirugía se asocia a una reducción de la morbilidad y la hospitalización. Además, la cirugía de mínima invasión en neoplasias ginecológicas malignas permite la administración más temprana de la terapia adyuvante que los procedimientos tradicionales de cirugía abierta. Por tanto, la cirugía laparoscópica ha reemplazado ampliamente el abordaje abierto tradicional para tales neoplasias de ovario malignas.

El estudio MITO-9 no sugiere diferencias en la supervivencia libre de enfermedad y la SG entre los abordajes laparoscópico y abierto en las pacientes con tumor de células de la granulosa adulta en estadio I, y otro estudio contribuyó a una conclusión similar.

La cirugía laparoscópica también es factible y eficiente para la cirugía de reestadificación, y no hubo diferencias estadísticamente significativas entre la laparoscopia y la cirugía abierta en cuanto al porcentaje de pacientes sobreestadificadas que fueron sometidas a una cirugía de reestadificación más segura.

Sin embargo, algunos otros estudios indican que la cirugía de mínima invasión podría estar asociada a una mayor incidencia de ruptura tumoral intraoperatoria y una estadificación quirúrgica menos completa. Además, el dióxido de carbono en el abdomen se descargaría a través del sitio del puerto, lo que ofrece la posibilidad de que se acumulen fragmentos tumorales. Las medidas de protección pueden reducir esos riesgos hasta cierto punto. Otro estudio encontró que la laparoscopia es comparable con el abordaje abierto para TCG con un límite de tamaño de 5 a 6 cm si se evita el



derrame usando una bolsa de plástico estéril. Se debe realizar una laparotomía además de la laparoscopia para evitar el derrame de tumores, especialmente en casos de masas más grandes.

Resultados de fertilidad

Las tasas precisas de concepción y las tasas de nacidos vivos después de la CPF siguen siendo ambiguas. También hay muchos factores que influyen en la fertilidad, como las adherencias posoperatorias y los factores psicosociales. Entre las mujeres con TCG que fueron sometidas a CPF las tasas de embarazo fueron sólo de 10%. Sin embargo, algunos otros estudios sugieren que los resultados del embarazo son optimistas. En una revisión sistemática las tasas de embarazo fueron de 50 a 93% y la tasa de nacidos vivos varió de 65 a 95%.

Evaluación endometrial

Entre 12 y 26% de las pacientes con TCG tienen hiperplasia simple, 5% de las pacientes tienen hiperplasia compleja, y entre 1 y 25% tienen riesgo de albergar un adenocarcinoma. Por tanto, todas las pacientes con preservación de la fertilidad con TCG deben tener una evaluación endometrial exhaustiva, especialmente si son mayores de 40 años de edad y tienen síntomas como sangrado uterino anormal.

Quimioterapia

Algunos estudios sugieren que la quimioterapia puede mejorar la supervivencia de las pacientes con MOSCST. Un estudio basado en la Base de Datos Nacional del Cáncer (NCDB: *National Cancer Database*) de EUA muestra que las pacientes con MOSCST en estadios III y IV que recibieron quimioterapia tuvieron una mediana de SG más larga. Sin embargo, el NCDB no recopila información de la recurrencia del tumor y la causa de la muerte; por tanto, este estudio no pudo analizar las diferencias en la recaída, la SLP y la supervivencia específica del cáncer. Además, la información acerca de la enfermedad residual, un factor pronóstico crucial, especialmente para las pacientes en estadio avanzado, también es incompleta, y no se demostró ningún beneficio de la quimioterapia en un análisis anterior del NCDB para pacientes con tumores de células de la granulosa en estadios III y IV. Por lo tanto, la eficacia de la quimioterapia en pacientes con enfermedad en etapa avanzada necesita una verificación adicional.

Varios estudios encontraron que la quimioterapia no tiene efecto en el pronóstico. La quimioterapia no tuvo un beneficio perceptible en términos de supervivencia general para las pacientes con MOSCST no TCG en estadios I y II, incluso las que tenían un tumor de grado III. Otro estudio no mostró diferencias significativas en la SG entre los dos grupos de pacientes con MOSCST en estadios II a IV. La mayoría de los estudios concluyeron que el número de ciclos de quimioterapia no tuvo efecto sobre la recurrencia, pero un estudio sugiere que al menos seis ciclos de quimioterapia BEP después de la citorreducción óptima pueden ser el mejor tratamiento para las pacientes con estadios III y IV de TCG. Sin embargo, es difícil hacer una evaluación de pronóstico confiable según los diferentes regímenes de quimioterapia. El régimen BEP es actualmente el más utilizado. Sin embargo, dado que se ha informado toxicidad pulmonar grave e incluso la muerte de pacientes con TCG en asociación con dosis altas de bleomicina, el *Gynecologic Oncology Group* actualmente está reclutando mujeres con tumor de células de la granulosa de ovario avanzado o recurrente para un ensayo aleatorizado de fase II de carboplatino-paclitaxel en comparación con BEP, con un resultado primario de supervivencia libre de progresión (NCT01042522). La expectativa es que el tratamiento con carboplatino y paclitaxel se asocie a una toxicidad reducida y a una supervivencia libre de progresión similar, en comparación con el tratamiento con BEP.

Para las mujeres embarazadas con MOSCST las indicaciones de quimioterapia adyuvante son las mismas que para las pacientes no embarazadas, y la quimioterapia sistémica no se administra en el primer trimestre para evitar malformaciones congénitas y aborto espontáneo. La quimioterapia

con paclitaxel-carboplatino o cisplatino-vinblastina-bleomicina con toxicidad reducida es más apropiada que el esquema BEP. Los estudios existentes sobre quimioterapia demuestran resultados fatales favorables en general. Sin embargo, se necesitan datos a largo plazo de los niños expuestos a la quimioterapia para comprender los efectos posteriores.

Tratamiento para pacientes con recurrencia

La enfermedad multifocal en la primera recurrencia y la resección incompleta de la enfermedad recurrente se asociaron con una SG disminuida. Por lo tanto, la cirugía debe ser el pilar del tratamiento para pacientes con recurrencia, con el objetivo de que no haya enfermedad residual. Algunos autores sugieren que la cirugía citorreductora más HIPEC puede ser una opción terapéutica eficaz para las mujeres con TCG recurrente. Los informes de casos aislados y los estudios de casos pequeños sugieren que la quimioterapia puede lograr una remisión a largo plazo en pacientes con enfermedad recurrente.

Además, el tratamiento antiangiogénico, la terapia hormonal y la terapia dirigida tienen cierta eficacia terapéutica en las pacientes con recaída. La expresión del factor de crecimiento endotelial vascular es común en los TCG. Algunos estudios señalan que el bevacizumab es un agente activo en MOSCST recurrente combinado con otros agentes. Los autores informaron una tasa de respuesta de 16% y una mediana de SLP de 9.3 meses (IC 95% de 4.1 a 15 meses) en las 36 pacientes acumuladas.

Pronóstico oncológico

Las guías actuales sugieren que se debe realizar un procedimiento de estadificación completo independientemente de si se realiza o no cirugía conservadora de la fertilidad, pero aún no está claro si el procedimiento de estadificación completo puede mejorar el pronóstico.

Algunos estudios sugieren que la estadificación incompleta produjo un periodo libre de enfermedad significativamente peor y que se debe realizar un procedimiento de estadificación completo en presuntos TCG en etapa temprana. El estudio MITO analizó a pacientes con TCG en estadio IC, y llegó a una conclusión similar de que la cirugía de estadificación incompleta tiene un valor predictivo de riesgo significativo para la recurrencia (RR 2.19; $P = 0.01$).

Como respuesta a esto, algunos autores plantearon la hipótesis de que las pacientes que no recibieron un procedimiento de estadificación completo pueden tener enfermedad metastásica oculta no identificada y que la capacidad de la quimioterapia para mejorar la supervivencia aún es discutible. Además, la mayoría de las recurrencias tumorales aisladas pueden ser tratadas de manera efectiva con la reducción completa del tumor si este procedimiento es posible, mientras que la administración oportuna de quimioterapia o radioterapia puede mejorar de manera efectiva la supervivencia de estas pacientes.

Algunos estudios asumieron que el procedimiento completo de estadificación no podía mejorar el pronóstico. En los estudios de grupo TMRG y GINECO no hubo diferencias significativas en la sobrevida libre de progresión, la SG y la mediana del tiempo de supervivencia entre las pacientes con TCG con un procedimiento de estadificación completo y un procedimiento de estadificación parcialmente completo.

Factores de pronóstico

El estadio clínico es actualmente el factor pronóstico más ampliamente aprobado. Un estudio indicó que en las pacientes en etapa IC ocurrieron muchas más recurrencias en las que no habían tenido una cirugía de estadificación o quimioterapia adyuvante, y que estas pacientes podrían beneficiarse de un enfoque de tratamiento inicial más agresivo.

En algunos estudios una edad más joven puede estar asociada a mejores SG y periodo libre de enfermedad: 27 pacientes con TCG < 50 años de edad tuvieron una ventaja de supervivencia de 9% sobre las pacientes mayores. Otro estudio mostró que en las personas mayores de 60 años los facto-

res de riesgo fueron significativos. Así, algunos estudios sugieren que las pacientes mayores también deberían ser tratadas de forma intensiva si su condición física les permite mejorar su estado de supervivencia. Esos resultados diferentes pueden atribuirse a las poblaciones heterogéneas y los diferentes puntos de corte; por lo tanto, estos factores deben dilucidarse más. El tamaño del tumor también es un factor de pronóstico. Cada aumento de 1 cm en el tamaño del tumor se asoció a un aumento de 4% (de 2 a 6%) del riesgo de muerte en las mujeres con TCG en estadio I. Algunos estudios encontraron que todas las pacientes con tumores menores de 7 cm no tuvieron recidiva tumoral. Algunos estudios sugieren que los tumores de más de 10 cm pueden ser un factor de riesgo para la supervivencia específica del cáncer. Sin embargo, no se observó ningún beneficio de supervivencia para la histerectomía total con salpingooforectomía bilateral en las mujeres con tumores mayores de 10 cm. Una razón de este mal pronóstico pueden ser las características biológicas de los tumores grandes. Las pacientes con CA125 negativo tuvieron una mejor SG a 10 años que aquellas con CA125 positivo. Los tumores de ovario caracterizados por hiperandrogenemia podrían predecir un mejor pronóstico. El tumor residual puede estar asociado a un mayor riesgo de muerte, pero algunos estudios sugieren que después de tener en cuenta el estadio y la edad en el momento del diagnóstico en un estudio de TCG este hallazgo ya no fue relevante en el análisis multivariado. La ruptura del quiste es un fuerte factor predictivo de recurrencia, pero el volumen de la ascitis no se asoció a la recurrencia.

TUMORES DE OVARIO METASTÁSICOS

Fernando Sánchez Chimalpopoca, Argelia Elisa Camarillo Quezada

No hay arte más difícil de adquirir que el arte de la observación.
William Osler

En el contexto oncológico el ovario ha sido un blanco metastásico de neoplasias provenientes de sitios distantes; considerados como tumores metastásicos a ovario, estadísticamente representan de 5 a 6% de la totalidad de los tumores malignos.⁷⁹

Los tumores de ovario metastásicos carecen de un abordaje diagnóstico y un tratamiento estandarizado, además de que 70% de las metástasis a ovario son bilaterales.

Friedrich Krukenberg los describió por primera vez en 1896 y los definió como un tumor formado por células mucosecretoras en forma de anillo de sello rodeado por estroma ovárico normal.⁷⁹ Su incidencia es mayor alrededor de los 30 a 40 años de edad, con una disminución tras la menopausia. Clínicamente tiene una evolución rápida y tórpida, sobre todo cuando se presenta de forma bilateral, y suele ir acompañado de ascitis.^{79,80}

Tumor metastásico de Krukenberg

El tumor de Krukenberg se define como un tumor de localización ovárica con una histología característica, ya que contiene células en anillo de sello con producción intracelular de mucina dentro del estroma normal del ovario. Puede tener correspondencia con un tumor primario en 7 a 12% de los casos, aunque mayoritariamente en 90% tiene correspondencia con metástasis de neoplasias primarias del tracto digestivo, siendo las más frecuentes de origen gástrico y de colon, y con menor frecuencia de recto, vesícula biliar y páncreas, sin olvidarse del apéndice cecal. Es de vital importancia la búsqueda exhaustiva de un tumor extraovárico en estos casos, lo que va a condicionar la actitud terapéutica a tomar.

La OMS ha elaborado dos criterios básicos para el diagnóstico de tumor de Krukenberg:

1. Metástasis ovárica caracterizada por la presencia de células malignas de estirpe epitelial mucosecretoras en anillo de sello.
2. Existencia de proliferación seudosarcomatosa del estroma ovárico.

La presencia de células en anillo de sello es uno de los hallazgos morfológicos más importantes del carcinoma mucinoso metastásico de ovario, lo cual es raro en los tumores primarios mucosos de ovario. La inmunohistoquímica puede ayudar al diagnóstico de un tumor de Krukenberg, ya que tiende a ser reactivo para antígeno carcinoembrionario o citoqueratina (CK) 20 y negativo a CK7, y se relaciona con un origen colorrectal; en cambio, los tumores más inmunorreactivos a CK7 y CK20 tienden a ser de origen gastropancreatobiliar.⁸¹

Se han descrito casos de supervivencia de varios años, aunque solamente 10% de las pacientes sobreviven más de dos años desde el diagnóstico. La presentación clínica, evolutiva y pronóstica de la enfermedad está determinada por el comportamiento biológico del tumor primario, no por el hecho de presentar enfermedad metastásica a nivel del ovario de forma específica.^{80,81}

Aún no se cuenta con evidencia de que la quimioterapia y la radioterapia no tienen un enfoque significativo que modifique la sobrevida general de estas pacientes; aunque son tumores raros, siempre se debe considerar esta posibilidad diagnóstica en las pacientes que cumplen con los criterios.

CÁNCER CERVICOUTERINO

Diana Paola Ramírez Salado, Mario Alberto Robles Herrera, Magaly Denise Peña Arriaga

Las ideas no se muestran fecundas con quien las sugiere o las aplica por primera vez, sino con los tenaces que las sienten con vehemencia y en cuya virtualidad ponen toda su fe y todo su amor. Bajo este aspecto, bien puede afirmarse que las conquistas científicas son creaciones de la voluntad y ofrendas de la pasión.
Santiago Ramón y Cajal

Epidemiología

El cáncer cervicouterino (CaCu) es la cuarta neoplasia maligna en las mujeres a nivel mundial, con alrededor de 604,127 casos reportados por GLOBOCAN en 2020, correspondientes a 6.5%, y una incidencia de 530,000 casos nuevos al año, así como la segunda causa de muerte por cáncer en la mujer, con 200,000 fallecimientos anuales. En 2020 se estimaron 9,439 casos nuevos y 4,335 defunciones de CaCu en México, que es uno de los países de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos que presentan mayor mortalidad por esta neoplasia maligna.⁸²

Factores de riesgo

La mayoría de los factores de riesgo identificados están relacionados con la exposición al VPH.⁸³ Sin embargo, también existen otros numerosos factores de riesgo, como el inicio de relaciones sexuales a una edad temprana (< 16 años), múltiples parejas sexuales, tabaquismo, infecciones de transmisión sexual, VIH, paridad alta, uso de anticonceptivos orales y bajo nivel socioeconómico.^{84,85}

Etiología

El virus del papiloma humano es un grupo de virus pequeños, no envueltos con genoma de DNA, de 52 a 55 nm de diámetro, que tienen afinidad por el tejido epitelial, causando dos tipos de lesiones principales: verrugas en la piel y condilomas en las mucosas, los cuales tienen predilección por el tracto genital y el ano, además de la cavidad oral, la laringe, el árbol traqueobronquial, el esófago, la vejiga y las conjuntivas.⁸⁶ Por lo tanto, la infección por VPH es la infección de transmisión sexual más frecuente a nivel mundial, con una máxima prevalencia en las mujeres jóvenes y disminución en los grupos de mediana edad. Es causada por los 15 tipos considerados de alto riesgo, entre los que destacan los tipos 16 y 18, y es implicada en la etiología de muchos tipos de cáncer: en 99% del cáncer cervicouterino, en 90% del cáncer de ano y en 40% del cáncer de pene, de vulva y de vagina.⁸⁷

Cuadro VI-13. Clasificación histopatológica del cáncer cervicouterino

Tumor epitelial escamoso	<ul style="list-style-type: none">• Carcinoma de células escamosas, asociado al VPH• Carcinoma de células escamosas, independiente del VPH• Carcinoma de células escamosas NOS
Tumores glandulares	<ul style="list-style-type: none">• Adenocarcinoma NOS• Adenocarcinoma asociado al VPH• Adenocarcinoma independiente del VPH, tipo gástrico• Adenocarcinoma independiente del VPH, tipo de células claras• Adenocarcinoma independiente del VPH, tipo mesonéfrico• Adenocarcinoma independiente del VPH, NOS• Adenocarcinoma endometriode NOS• Carcinosarcoma NOS• Carcinoma adenosarcoma• Carcinoma mucoepidermoide• Carcinoma basal adenoide• Carcinoma indiferenciado, NOS
Tumores epiteliales y mesenquimatosos mixtos	<ul style="list-style-type: none">• Adenosarcoma
Tumores de células germinales	<ul style="list-style-type: none">• Tumor del seno endodérmico• Tumor del saco de Yolk NOS• Coriocarcinoma NOS

NOS: no especificado de otra manera; VPH: virus del papiloma humano.

En México la incidencia fue de 613,566 nuevos casos en 2020, 6.9% causados principalmente por VPH, de los cuales los tipos 16 y 18 fueron causantes de 71% y el VPH tipos 31, 33, 45, 52 y 58 de 19% de los casos.⁸²

Histopatología

Los tipos histológicos como los describe la OMS se muestran en el cuadro VI-13.⁸⁸

Datos clínicos

La etapa temprana del CaCu se presenta sin síntomas; en la etapa avanzada se aprecian múltiples manifestaciones, como sangrado poscoital, secreción fétida, dolor pélvico y colporrea sanguinolenta; y en la etapa metastásica se presentan hematuria, rectorragia, dolor neuropático y edema de las extremidades inferiores.⁸⁹

Diseminación

Las principales vías de diseminación del carcinoma del cérvix son las siguientes:

- Hacia la mucosa vaginal, con extensión microscópica a partir de la enfermedad visible o palpable.
- Hacia el miometrio del segmento uterino inferior y del cuerpo uterino, especialmente en las lesiones que se originan en el endocérvix.
- Hacia los ganglios linfáticos paracervicales y desde aquí hasta los ganglios linfáticos pélvicos (es decir, los de las cadenas obturatriz, hipogástrica e iliaca externa).
- Extensión directa hacia las estructuras adyacentes o los parametrios, con posibilidad de afectación de la fascia obturatriz y de la pared de la pelvis verdadera. También se puede producir la extensión de la enfermedad con infiltración de la vejiga o el recto, con o sin la aparición de una fistula vesicovaginal o rectovaginal.

Cuadro VI-14. Estadificación modificada en 2018

Etapas	Descripción
I	Carcinoma que se limita estrictamente al cuello uterino (no tomar en cuenta la extensión al cuerpo uterino)
IA	Carcinoma invasor que se diagnostica sólo mediante microscopia, con una profundidad máxima de invasión < 5 mm
IA1	Invasión del estroma < 3 mm de profundidad
IA2	Invasión del estroma ≥ 3 mm y < 5 mm de profundidad
IB	Carcinoma invasor con una profundidad ≥ 5 mm (mayor que en la etapa IA), lesión limitada al cuello uterino
IB1	Carcinoma invasor con una profundidad de invasión del estroma y < 2 cm en su mayor dimensión
IB2	Carcinoma invasor ≥ 2 cm y < 4 cm en su dimensión mayor
IB3	Carcinoma invasor ≥ 4 cm en su mayor dimensión
II	Carcinoma que invade más allá del útero, pero no se ha extendido al tercio inferior de la vagina ni a la pared pélvica
IIA	Afección limitada a los dos tercios superiores de la vagina sin afectación parametrial
IIA1	Carcinoma invasor < 4 cm en su mayor dimensión
IIA2	Carcinoma invasor ≥ 4 cm en su mayor dimensión
IIB	Con afección parametrial pero no hasta la pared pélvica
III	Carcinoma que afecta el tercio inferior de la vagina o se extiende hasta la pared pélvica, o causa hidronefrosis o disfunción renal e involucra los ganglios linfáticos pélvicos o paraaórticos
IIIA	Carcinoma que afecta el tercio inferior de la vagina, sin extensión a la pared pélvica
IIIB	Extensión a la pared pélvica o hidronefrosis, o riñón no funcional (a menos que se sepa que se deba a otra causa)
IIIC	Afectación de los ganglios linfáticos pélvicos y paraaórticos, independientemente del tamaño y la extensión del tumor
IIIC1	Metástasis en los ganglios linfáticos pélvicos solamente
IIIC2	Metástasis de los ganglios linfáticos paraaórticos
IV	Carcinoma que se extiende más allá de la pelvis verdadera o afecta (con biopsia comprobada) la mucosa de la vejiga o el recto (el edema buloso, como tal, no permite que un caso sea asignado a la etapa IV)
IVA	Diseminación a los órganos pélvicos adyacentes
IVB	Diseminación a órganos distantes

La prevalencia de la afectación de los ganglios linfáticos se ha correlacionado con el estadio del tumor en varios estudios anatómicos. La afectación de los ganglios linfáticos en estadios I, II y III se observa en 15 a 20%, 25 a 40% y al menos 50% de las pacientes, respectivamente.

Estadificación

La estadificación de la FIGO modificada en 2018 es la utilizada actualmente (cuadro VI-14).⁸⁷

Diagnóstico y evaluación de la extensión de la enfermedad

Diagnóstico y evaluación de la enfermedad microinvasiva

Está constituida por carcinomas invasores diagnosticados sólo por microscopia, tratados por conización o extirpación electroquirúrgica con asa. En este estadio existen dos categorías:

- IA1: carcinoma con invasión estromal ≥ 3 mm.

- IA₂: carcinoma con invasión estromal > 3 mm e ≤ 5 mm.⁸⁷

Detección y evaluación de la enfermedad invasora

Esta entidad se integra por lesiones visibles, diagnosticadas por biopsia, basadas en la evaluación clínica y en los estudios de imagen, como:

- **Ultrasonido:** tiene una precisión para visualizar lesiones cervicales en 96% de los casos, con una sensibilidad de 90% y una especificidad de 97%.⁹⁰
- **Tomografía computarizada:** tiene una sensibilidad mayor para detectar metástasis ganglionares que la resonancia magnética; asimismo, es la herramienta más acertada para diagnosticar metástasis a distancia, particularmente al hígado y los pulmones, con una sensibilidad para la detección de infiltración parametrial de 55% y una sensibilidad de 60% para la detección de metástasis ganglionares.
- **Resonancia magnética:** está indicada como estudio de extensión a partir de la etapa IB₁. Aporta imágenes de alta resolución de los tejidos y es considerada como el estudio de extensión ideal por su amplio campo de visión sin radiación. Es utilizada para evaluar la infiltración del estroma vaginal y la infiltración parametrial, y el involucro de los ganglios linfáticos, la pared pélvica y las estructuras adyacentes. Además, es usada para monitorear la respuesta al tratamiento y detectar complicaciones postratamiento, con una sensibilidad de 90% y una especificidad de 95%.⁹¹
- **Tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada:** es utilizada para facilitar la localización de lesiones hipermetabólicas; cuenta con una alta sensibilidad para la detección de metástasis a distancia y para la detección de afectación ganglionar, y es recomendada por la NCCN para evaluar el cáncer cervicouterino localmente avanzado antes de la quimioterapia (QT)/RT.⁹²

Tratamiento del cáncer cervicouterino

El tratamiento del cáncer cervicouterino depende de la etapa clínica; en general se prefiere la histerectomía radical para etapas tempranas, QT/RT concomitante seguida de braquiterapia en las etapas localmente avanzadas y quimioterapia inicial en la enfermedad metastásica.

Etapas clínicas IA

En los estadios microinvasivos, en el estadio IA₁ la conización cervical es el tratamiento de elección, a menos que exista invasión del espacio linfovascular o la presencia de células tumorales en el margen quirúrgico.⁹²

En las pacientes con paridad satisfecha se recomienda la histerectomía extrafascial; en caso de invasión linfovascular se debe considerar la linfadenectomía pélvica, debido al riesgo de metástasis a los ganglios linfáticos de 0.5 a 4.7%.⁹³

En un estadio IA₂ de pacientes de bajo riesgo se opta por la histerectomía o la traquelectomía simple más linfadenectomía pélvica o evaluación del ganglio centinela; en caso de desear el embarazo se puede ofrecer la conización cervical; sin embargo, en las pacientes con alto riesgo de metástasis a ganglios linfáticos se ofrece la histerectomía radical tipo B más linfadenectomía pélvica,¹¹ por el riesgo de metástasis de 11 a 25% si se encuentra invasión linfovascular.⁹³

Etapas clínicas IB₁, IB₂ y IIA₁

En las lesiones en estadios IB₁, IB₂ y IIA₁ está indicada la histerectomía radical tipo C con linfadenectomía pélvica; la segunda opción de tratamiento es la radioterapia como tratamiento primario.

Se opta por la radioterapia en la enfermedad temprana si la cirugía está contraindicada; la terapia sistémica adyuvante se basa en los criterios de Sedlis y Peters:⁹²

- **Alto riesgo:** márgenes quirúrgicos positivos, o metástasis en los ganglios linfáticos o diseminación parametrial. Las pacientes son candidatas a RT posquirúrgica más QT.

- **Riesgo intermedio:** se presentan dos de tres factores, que son el tamaño del tumor > 4 cm, la invasión linfovascular y la invasión estromal profunda. Las pacientes son candidatas a RT.
- **Bajo riesgo:** todas las demás pacientes después de una histerectomía radical no necesitan tratamiento adyuvante.

Las dos principales modalidades son la radioterapia externa y la teleterapia, que se emplean para tratar la totalidad de la pelvis, los ganglios linfáticos y los parametrios, incluyendo en ocasiones los ganglios de la cadena iliaca primitiva y paraaórticos.

En contraste, la braquiterapia o terapia intracavitaria se usa principalmente para tratar el cérvix, la vagina y los tercios internos parametriales.

El tratamiento se hace con una combinación de teleterapia, utilizando supervoltaje o megavoltaje, lo cual aporta 5,040 cGy en 28 fracciones en un campo pélvico estándar en una dosis de 180 a 200 cGy por sesión, cinco días a la semana.

Esto se complementa con una o dos aplicaciones de braquiterapia que aportan 7,000 cGy adicionales al tejido parametrial, con una dosis tumoral resultante de 10,000 a 12,000 cGy.

Etapas clínicas IB3 y IIA2

En los estadios IB₃ y IIA₂ el riesgo de recurrencia es alto, por lo que en la mayoría de los casos se requiere RT adyuvante, ya que reduce la tasa de fracaso local y mejora la supervivencia libre de progresión, además de que es preferible la quimiorradiación con platinos, incluyendo la radiación externa y la braquiterapia intracavitaria (cuadro VI-15).

El pronóstico de supervivencia global, la supervivencia libre de progresión y las recurrencias locales y a distancia son más favorables con quimiorradiación, en comparación con la histerectomía radical seguida de radioterapia adyuvante, ya que la QT neoadyuvante se ha utilizado para reducir el estadio del tumor, mejorar la curabilidad radical y la seguridad de la cirugía, e inhibir las micro-metástasis y las metástasis a distancia.^{92,93}

Cuadro VI-15. Tipos de histerectomía radical

	Histerectomía simple extrafascial	Histerectomía radical modificada	Histerectomía radical
Piver y Rutledge	Tipo I	Tipo II	Tipo III
Querleu y Morrow	A	B	C
Indicación	Etapa IA1	IA1 con ILV, IA2	IB1 y IB2 seleccionados, IIA1
Útero y cérvix	Resecados	Resecados	Resecados
Ovarios	Resección opcional	Resección opcional	Resección opcional
Margen vaginal	Ninguno	De 1 a 2 cm	Tercio superior
Ureteros	No movilizados	Túnel a través del ligamento	Túnel a través del ligamento
Ligamentos uterosacos	Dividido en el borde cervical	Divididos a la mitad	Dividido cerca del origen sacro
Vejiga	Movilizada a la base vesical	Movilizada a la vagina superior	Movilizada hasta el tercio medio de la vagina
Recto	No movilizado	Movilizado por debajo del cuello uterino	Movilizado por debajo del cuello uterino

Cuadro VI-16. Supervivencia global del cáncer cervicouterino de acuerdo con la etapa clínica⁹³

Etapa clínica	Supervivencia global a cinco años
IA	93%
IB	80%
IIA	63%
IIB	58%
IIIA	35%
IIIB	32%
IVA	16%
IVB	15%

Etapas clínicas IIB a IVA

En los estadios localmente avanzados de IIB a IVA el tratamiento de elección es la quimiorradioterapia basada en platinos: radioterapia de haz externo más radioterapia intracavitaria. En casos seleccionados de pacientes con enfermedad central sin afectación a la pared lateral o propagación a distancia se puede considerar la exenteración pélvica, aunque en general tiene un mal pronóstico.

Etapa clínica IVB

La etapa IVB, que corresponde a 2% de los casos, tiene una mediana de supervivencia de siete meses; por lo tanto, está indicada la quimiorradiación, ya que aumenta la supervivencia general y el periodo libre de enfermedad a 69 y 57%, respectivamente.

Pronóstico

La supervivencia global en el CaCu está determinada por distintos factores, siendo los principales la etapa clínica, el tipo y el grado histológico, así como los aspectos sociales, por ejemplo pertenecer a poblaciones vulnerables con problemas de acceso a la salud y el tiempo que transcurre entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento (cuadro VI-16).

Seguimiento

El seguimiento del cáncer cervicouterino se hace cada tres a cuatro meses durante los primeros dos a tres años, y luego cada seis meses hasta los cinco años. En cada visita se realizan la anamnesis y la exploración clínica para detectar complicaciones del tratamiento y valorar la recidiva de la enfermedad, ya que las imágenes de rutina no están indicadas.

Estrategias de prevención de la Organización Mundial de la Salud

La Asamblea de la Salud adoptó la estrategia mundial para acelerar la eliminación del cáncer del cuello uterino como problema de salud pública, la cual establece que en un país se habrá eliminado el cáncer de cuello uterino cuando la incidencia sea menor del umbral de cuatro casos por 100,000 mujeres al año. Con el fin de alcanzar ese umbral para finales del siglo XXI, la OMS ha fijado las metas “90-70-90”, que deberán alcanzarse para 2030 y mantenerse (resolución WHA73.2). Para ello se requiere que 90% de las niñas estén vacunadas contra los VPH antes de los 15 años de edad, que 70% de las mujeres sean examinadas mediante una prueba de alta precisión antes de los 35 años y de nuevo antes de los 45 años, y que 90% de las mujeres diagnosticadas con cáncer del cuello uterino reciban tratamiento (90% de las mujeres con lesiones precancerosas reciben tratamiento y 90% de las mujeres con cáncer invasivo reciben la atención pertinente).

En la estrategia mundial para acelerar la eliminación del cáncer cervicouterino como problema de salud pública adoptada por la Asamblea en Salud de 2020 se recomienda un enfoque integral

Cuadro VI-17. Enfoque basado en el curso de la vida para la prevención y el control del cáncer del cuello uterino⁹⁵

Prevención primaria	Prevención secundaria	Prevención terciaria
<p>Niñas de 9 a 14 años</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vacunación contra los VPH. Se debería ofrecer tanto a las niñas como a los niños, según proceda • Información en materia de salud y advertencias contra el consumo de tabaco • Educación sexual adaptada a la edad y a la cultura • Promoción del uso de preservativos y su suministro a quienes ya hayan iniciado la actividad sexual • Circuncisión 	<p>A partir de los 30 años para las mujeres en general y de los 25 años para las mujeres con VIH</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prueba de cribado de alta presión equivalente o mejor que una prueba de VPH • Seguimiento de tratamiento inmediato o lo más rápido posible después de una prueba molecular con resultado positivo de VPH 	<p>Todas las mujeres, según sea necesario</p> <p>Tratamiento del cáncer invasivo a cualquier edad</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cirugía • Radioterapia • Quimioterapia • Cuidados paliativos

VPH: virus del papiloma humano.

para prevenir y controlar el cáncer cervicouterino. Entre las acciones recomendadas se incluyen las intervenciones a lo largo de la vida (cuadro VI-17).

METÁSTASIS DE TUMOR PRIMARIO NO CONOCIDO EN LA MUJER

Alejandro Durán Mejía, Miguel Ángel Encinas Moreno, Héctor Martínez Gómez

No se diagnostica lo que no se conoce o aquello en lo que no se piensa, que casi siempre es por conocerse poco, y se diagnostica con dificultad aquello que se ha visto en contadas ocasiones.

Introducción

El tumor primario no conocido es un síndrome que consiste en un grupo heterogéneo de entidades neoplásicas malignas en las que el sitio anatómico de origen permanece desconocido después de una cuidadosa evaluación; se define como un tumor maligno corroborado por biopsia sin un sitio de origen identificado a pesar de una evaluación comprensiva;⁹⁶ algunos autores separan o hacen mención de forma didáctica al tumor primario no estudiado, que es la metástasis confirmada histológicamente, sin haber realizado ninguna evaluación para diagnosticar la posible lesión primaria; en la mayoría de estas pacientes se identificará la causa primaria después de una adecuada y profunda evaluación. Sin embargo, en 10 a 30% de los casos no se logra encontrar el tumor que origina la metástasis aun después realizar una búsqueda exhaustiva, y finalizarán con diagnóstico de tumor primario no conocido,⁹⁷ el cual es un diagnóstico de exclusión.

Actualmente entre 3 y 5% de los tumores son diagnosticados, ocupando cerca del décimo lugar en incidencia.⁹⁸ La mediana de edad de presentación es de 77 años, aunque suele observarse con mayor frecuencia entre los 65 y los 90 años.

El pronóstico de las pacientes generalmente es malo, ya que desde su definición son tumores diagnosticados por su actividad metastásica.⁹⁹ Las metástasis afectan tres o más órganos en una tercera parte de las pacientes en el momento del diagnóstico. Los sitios más frecuentes de las metás-

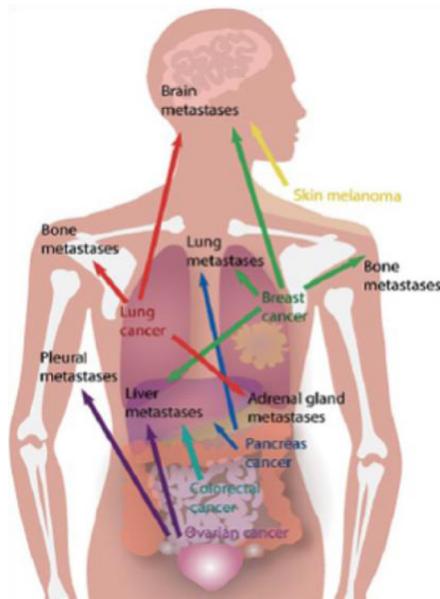


Figura VI-6.

tasis incluyen el abdomen y el hígado, seguidos del tórax, el cuello y los huesos.⁹⁷ En más de 75% de los casos el tumor primario se encuentra *post mortem*.

Teorías de la biología del proceso de metástasis:

1. Tumor primario que después involuciona.
2. Falla *in utero* del proceso de migración o desdiferenciación de las células germinales extragonadales.
3. Falla genética en la línea germinal.
4. Células madre con capacidad de diferenciación luego del nacimiento (figura VI-6).

Aproximadamente 20% de las pacientes tienen un pronóstico más favorable, por lo que se puede esperar un mayor beneficio del manejo con un tratamiento apropiado. El grupo de pacientes con pronóstico favorable incluye a las que tienen adenocarcinoma con un perfil molecular o inmunohistoquímica (IHQ) de cáncer de colon, carcinoma de células escamosas con adenopatías en cabeza o cuello, adenocarcinoma papilar de la cavidad peritoneal, adenocarcinoma que involucra únicamente los ganglios de la axila, carcinoma neuroendocrino, carcinoma escamoso en los ganglios inguinales aislados o metástasis únicas o potencialmente resecables.⁹⁹ La supervivencia media general de estas pacientes es de cuatro meses, alcanzando 5.5 meses las pacientes con pronóstico favorable y 3.7 meses las pacientes con pronóstico pobre; la tasa de supervivencia se incrementa a 12.6 y 10.1 meses, respectivamente, al recibir terapia sistémica.

En 80% de las pacientes el pronóstico es desfavorable, incluyendo adenocarcinoma metastásico en el hígado o en otros órganos.

- Metástasis cerebral múltiple con diferenciación de adenocarcinoma o escamocelular.
- Metástasis pulmonar o pleural múltiple con diferenciación de adenocarcinoma.
- Adenocarcinoma seroso no papilar.
- Carcinoma pobremente diferenciado.
- Carcinoma escamocelular de la cavidad abdominal.

Abordaje diagnóstico

El protocolo diagnóstico de una paciente con tumor primario no conocido busca identificar subgrupos que se pudiesen beneficiar de un procedimiento terapéutico específico; el primer paso es incluir la historia médica completa con atención a los hábitos tóxicos, la historia médica y quirúrgica, las enfermedades previas o la historia familiar de neoplasias; posteriormente se procederá a la exploración física, la cual debe incluir examen de cabeza, cuello, mamas, recto y pelvis.⁹⁹

En los estudios de laboratorio se incluirán la biometría hemática completa, las pruebas de función renal y hepática, el perfil de electrolitos y la deshidrogenasa láctica. Los marcadores tumorales no ofrecen asistencia diagnóstica o pronóstica; algunas excepciones son la alfafetoproteína y la gonadotropina coriónica β para los tumores germinales, así como el CA125 cuando existe involucro peritoneal.⁹⁹

Inicialmente el estudio de imagen que se debe solicitar es la TC toracoabdominopélvica, que es utilizada para intentar detectar el tumor primario, así como para evaluar la extensión de la enfermedad y localizar las lesiones que pueden ser llevadas a biopsia. Se debe complementar con mastografía al presentar la histología del adenocarcinoma.⁹⁹

Algunos estudios se deben llevar a cabo en caso de encontrar datos clínicos específicos, como la laringoscopia cuando existe compromiso de los ganglios cervicales, la broncoscopia ante adenopatías mediastinales o síntomas pulmonares, la endoscopia o la colonoscopia al presentar síntomas gastrointestinales, y el ultrasonido pélvico si existen metástasis pélvicas o peritoneales.⁹⁹

En el estudio realizado por Petya Nikolaeva Nikolova y col. en 2021 acerca del impacto clínico de la PET/TC con ¹⁸F-fluorodesoxiglucosa se reportaron una sensibilidad, una especificidad y una precisión de 73, 89 y 81%, respectivamente, concluyendo que la PET/TC ¹⁸F-fluorodesoxiglucosa es un procedimiento sensible y selectivo para la detección de tumores primarios no conocidos; su uso debería ser motivado tempranamente en la fase pretratamiento en pacientes con tumores primarios no conocidos, lo cual lleva a una mayor detección de probables sitios primarios, guía biopsias subsecuentes y tiene una mayor precisión en la detección de metástasis a distancia en un único examen.¹⁰¹

Sólo se debe llevar a cabo un protocolo diagnóstico adecuado en las pacientes en quienes el resultado probablemente afecte la decisión terapéutica, cuando la paciente entiende por qué se realiza dicho protocolo o los potenciales beneficios y riesgos del diagnóstico y tratamiento, y si la paciente está preparada para aceptarlo.¹⁰¹ El correcto diagnóstico de un tumor primario no conocido es un esfuerzo multidisciplinario entre el oncólogo, el patólogo y el radiólogo; la implementación de algoritmos de diagnóstico podría ayudar a un estudio histopatológico más eficiente, ya que el tejido a menudo es limitado, y a realizar diagnósticos oportunos sin sobrecargar a la paciente.⁹⁸

Patología

Se deberá localizar un sitio para realizar la biopsia; es preferible la biopsia con aguja gruesa, en comparación con aguja fina o citología; en caso de una muestra inadecuada o insuficiente se deberá valorar el procedimiento quirúrgico para la toma de biopsia siempre y cuando sea abordable.⁹⁹ La evaluación patológica inicial de una paciente con un tumor primario no conocido se basa en un examen histológico estándar combinado con inmunohistoquímica; esto permite clasificar al cáncer dentro de una de las categorías histológicas mayores: carcinoma, linfoma, melanoma o sarcoma; la mayoría caen en la categoría de carcinoma de primario no conocido, el cual se divide en adenocarcinoma (60%), carcinoma poco diferenciado (de 20 a 30%), carcinoma de células escamosas (5%) y carcinoma neuroendocrino (de 1 a 3%).^{96,99}

La clasificación en subtipos típicamente inicia con tinciones, como pancitoqueratina (carcinoma), CD45 (linfoma), S100 (melanoma) y cromogranina/sinaptofisina (neuroendocrinos) para identificar la clase general de tumor. Las tinciones de IHQ más específicas son realizadas después



Cuadro VI-18. Expresión de citoqueratina en los adenocarcinomas

Sitio primario posible	
CK7+/CK20-	Mama, ovario, pulmón, endometrio, tiroides
CK7+/CK20+	Tracto gastrointestinal superior, páncreas, urotelio
CK7-/CK20+	Colorrecto, células de Merkel
CK7-/CK20-	Próstata, hepatocelular, adrenal, cortical

CK: citoqueratina.

para identificar los subtipos tumorales. Para los adenocarcinomas CK7 y CK20 son las queratinas más usadas para predecir el sitio primario (cuadro VI-18); la mayoría suelen ser CK7+/CK20- (mama, ovario, pulmón, endometrio, tiroides), sin ser particularmente de ayuda en la confirmación de un sitio primario. Los carcinomas de células escamosas están caracterizados por queratinas de alto peso molecular (CK5/CK6) y expresión de p63. Sin embargo, la IHQ no siempre permite la identificación de un órgano de origen, por lo que lleva al diagnóstico correcto sólo en 64 a 67% de los casos.⁹⁶

En la actualidad se encuentran en estudio pruebas comerciales de perfiles moleculares que podrían arrojar el posible sitio primario, aunque aún con especificidad y sensibilidad bajas; en el cuadro VI-19 se resumen algunos.

Presentación clínica

Las características clínicas de un tumor primario no conocido son usualmente diversas dependiendo de múltiples factores, como la histología, los sitios de enfermedad, los patrones de metástasis, la tasa de progresión de la enfermedad y la edad/estado funcional. En la cohorte de Stares y col. los síntomas por los que se inició el protocolo diagnóstico fueron dolor (53%) y pérdida de peso (42%); 10% de las pacientes se presentaron con urgencias oncológicas, incluyendo compresión medular e hipercalcemia maligna.⁹⁶ La mayoría de las pacientes presentaron signos y síntomas secundarios a una enfermedad avanzada. Estos síntomas comúnmente incluyen fatiga o debilidad, disminución del estado funcional, náuseas, vómitos, anorexia, pérdida de peso, dolor, síntomas respiratorios, ascitis o adenopatías. La gama de síntomas, histología y sitios de metástasis puede ser de utilidad para guiar la evaluación hacia un sitio de enfermedad primario.⁹⁶

En la actualidad no existe una cohorte para tumor primario no conocido en las mujeres; sin embargo, en los distintos ensayos se han observado signos y síntomas que con frecuencia se encuentran en este grupo en específico; entre ellos destacan las adenopatías axilares, el derrame pleural maligno y la ascitis.

Tratamiento

La heterogeneidad de estos tumores presenta un desafío tanto diagnóstico como terapéutico a pesar de los avances en los estudios de imagen, la IHQ y las herramientas genómicas y proteómi-

Cuadro VI-19.

Prueba	Formato	Precisión (%)
Theros Cancer-TYPE ID®	92-genes qRT-PCR	86
Pathwork tissue of origin Test	1,550-genes microarreglos	87.8
mRview mets	48-mRNA qRT-PCR	
CUPrint	1,900-genes microarreglos	83
Análisis de cáncer de origen primario desconocido	10-genes qRT-PCR	75.6

Cuadro VI-20. Tratamientos específicos en pacientes con tumor primario no conocido

Subtipo histopatológico	Características clínicas	Abordaje terapéutico
Adenocarcinoma	Adenopatías axilares aisladas	Cáncer de mama estadio II Cáncer de ovario estadio III
	Carcinomatosis peritoneal Perfil de cáncer de colon	Cáncer de colon avanzado
Adenocarcinoma o carcinoma poco diferenciado	Lesión metastásica única	Terapia local definitiva (resección o radioterapia)
Carcinoma de células escamosas	Adenopatía cervical	Cáncer de cabeza y cuello con involucro a ganglios cervicales
	Adenopatía inguinal	Dissección inguinal. Considerar quimiorradioterapia concomitante (cáncer de cérvix o anal localmente avanzados)
Carcinoma neuroendocrino	Presentación clínica diversa	Tratar con platinos/etopósido ± paclitaxel

cas.⁹⁶ Como se mencionó, existe un grupo de pacientes que presentan criterios específicos anatómopatológicos que pueden ser tratados como equivalentes a tumores primarios conocidos (cuadro VI-20).⁹⁹ Estas pacientes tienen un pronóstico favorable, igual que las que sufren enfermedad metastásica susceptible a tratamiento localizado con cirugía o radioterapia con intención curativa.⁹⁸

La mayoría de las pacientes no pertenecen a ningún subtipo o localización; el tratamiento de elección se basará en quimioterapia empírica, utilizando una combinación de agentes platinados más otro agente citotóxico; sin embargo, éste provee pobres resultados con tasas de respuesta bajas de 15 a 20% y alrededor de nueve meses de sobrevida global.^{98,99} No existe evidencia de mayor eficacia al administrar cualquiera de los regímenes quimioterapéuticos (platinos, taxanos o citotóxicos) en estas pacientes. Se han reportado mejores resultados con el doblete cisplatino-gemcitabina, pues posee una mejor tasa de eficacia/toxicidad que otros esquemas basados en monofármacos, dobletes o tripletes.¹⁰³

Actualmente han emergido nuevos subgrupos favorables de tumores primarios no conocidos, tres de ellos bien descritos en la literatura, los cuales cuentan con tratamientos específicos. El tumor primario no conocido con perfil de cáncer de colon presenta una histología de adenocarcinoma, con metástasis intraabdominales y una IHQ típica de CK20+/CK7- (especificidad de 97%), lo cual confiere una opción terapéutica dirigida a dicho perfil, demostrando tasas de respuesta de hasta 35 a 45%, y una sobrevida global de 15 a 20 meses al utilizar regímenes específicos del cáncer de colon, combinando oxaliplatino, 5-fluorouracilo, irinotecán y oxaliplatino. El segundo subgrupo incluye pacientes con perfil de cáncer de pulmón, usualmente caracterizado por la presencia de metástasis adrenales, hepáticas o cerebrales, con histología de carcinoma de células escamosas o predominantemente adenocarcinoma, en la IHQ presenta positividad a TTF1 y CK7 (sensibilidad de 96% y especificidad de 73%), y negatividad para CK20. El esquema comúnmente usado en estas pacientes se basa en carboplatino y paclitaxel o gemcitabina y cisplatino, que alcanza respuestas entre 18 y 55% con una sobrevida global de 6.5 a 11 meses; el uso de inmunoterapia y terapia blanco ha mostrado una potencial actividad en las pacientes con este perfil. El tercer subgrupo corresponde a pacientes con tumor primario no conocido y perfil de cáncer renal; estas pacientes sufren manifestaciones clínicas heterogéneas con metástasis que involucran los pulmones, los huesos, los ganglios linfáticos, el hígado, las glándulas adrenales y el cerebro. En el estudio histopatológico presentarán características de carcinoma de células renales asociado a componentes sarcomatoides y rabdoideas; los marcadores de IHQ CD10 y PAX8 son de gran utilidad, y se presentan en 90% de los casos; en estas pacientes es posible utilizar inhibidores de tirosinquinasa, inhibidores de mTOR e inhibidores de puntos de control inmunitario.

Estos subgrupos han demostrado un mejor pronóstico; sin embargo, la evidencia está limitada a cohortes pequeñas y series de casos.¹⁰⁴

Se recomienda que la respuesta al tratamiento se evalúe después de la administración de dos o tres ciclos de quimioterapia, individualizados para cada paciente y tomando en cuenta siempre las alteraciones en la calidad de vida, principalmente en las pacientes con pronóstico malo, en quienes la toxicidad relacionada con el tratamiento excesivo no está justificada.¹⁰³

PERITONECTOMÍA Y QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL HIPERTÉRMICA

Fernando Sánchez Chimalpoca, Héctor Martínez Gómez

Los médicos del futuro tal vez se rían de nuestra mezcla de primitivos cocteles de venenos para eliminar la enfermedad más elemental y magistral conocida por nuestra especie. Pero mucho, en esta batalla, seguirá siendo igual: la implacabilidad, la inventiva, la resiliencia, la inquieta oscilación entre el derrotismo y la esperanza, la pulsión hipnótica de búsqueda de soluciones universales, la decepción de la derrota, la arrogancia y la desmesura. El emperador de todos los males

La carcinomatosis peritoneal supone la diseminación localizada o masiva en la serosa peritoneal y las estructuras adyacentes intraabdominales de neoplasias gastrointestinales, ginecológicas y primarias peritoneales.^{105,106}

Las pacientes con carcinomatosis peritoneal tienen un pésimo pronóstico clínico y limitadas opciones terapéuticas; sin embargo, existen en la actualidad nuevas oportunidades de tratamiento para lograr prolongar la sobrevida general, y aunque se trata de pacientes altamente complejas con una notable variabilidad de orígenes tumorales, diferencias histopatológicas y extensión de la enfermedad, se considera que la peritonectomía y la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica en las pacientes que son candidatas son una excelente opción de tratamiento.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸

La cirugía citorreductora (CRS, por sus siglas en inglés) más HIPEC fue descrita en 1985 por Sugarbaker y col., que la propusieron como una opción innovadora para las pacientes seleccionadas con carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal.¹⁰⁸

Se ha demostrado que los procedimientos con enfermedad residual tratada sólo con cirugía son la causa de recurrencia en la mayoría de las pacientes; la eficacia del procedimiento llamado CRS con peritonectomía y quimioterapia intraperitoneal con hipertermia se ha probado en diferentes estudios clínicos, y se han establecido centros de tratamiento en diferentes países del mundo, como México, Italia, Países Bajos, EUA y Japón.^{108,109}

Persiste la incertidumbre acerca del efecto positivo de la HIPEC, ya que aunque se ha logrado demostrar su eficacia existe todavía incertidumbre en cuanto a la relación riesgo-beneficio y los resultados a largo plazo, además de que la complejidad de la técnica quirúrgica y las comorbilidades después de la cirugía han generado ciertas desventajas y diferencias de opiniones.^{110,111}

También existe la preocupación de que la hipertermia pueda estar asociada a un aumento de los eventos adversos, debido a una mayor respuesta inflamatoria sistémica.^{112,113}

La instilación de quimioterapia directamente en la cavidad peritoneal utiliza la ventaja farmacocinética de la barrera peritoneal plasmática, logrando un mayor gradiente de concentración de quimioterapia que la quimioterapia intravenosa, con menos efectos secundarios sistémicos.^{114,115}

Otro de los mecanismos de acción considerados es el de un efecto citotóxico sinérgico al mejorar la penetración de la quimioterapia, inhibir la reparación del DNA, limitar la angiogénesis y acelerar la apoptosis; dado que la profundidad de penetración del cisplatino en el tejido tumoral se encuentra entre 1 y 3 mm, se considera que la enfermedad residual debe ser mínima para beneficiarse al máximo de HIPEC con base en platino.¹¹⁶⁻¹¹⁸

Evidencia primaria

Spiliotis y col. publicaron en 2015 un ensayo clínico aleatorizado que evaluó la CRS más HIPEC en el cáncer epitelial de ovario recurrente.

A lo largo de ocho años (de 2006 a 2013) incluyeron 120 pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado (FIGO IIIc y IV) y enfermedad recurrente. En un diseño de brazos paralelos, 60 pacientes recibieron CRS más HIPEC seguidas de HIPEC (grupo de intervención) y otras 60 recibieron CRS más HIPEC (grupo control).

Resultados

- **SG mediana:** grupo con HIPEC 26.7 meses, grupo control 13.4 meses ($p > 0.006$).
- **SG a tres años:** grupo con HIPEC 75%, grupo control 18% ($p < 0.01$).
- **SG mediana, casos sensibles/resistentes al platino:**
 - Grupo con HIPEC 26.8 vs. 26.6 meses (p no diferencia significativa).
 - Grupo control: 15.2 vs. 10.2 meses ($p = 0.002$).

Se ha señalado que las pacientes con un índice de carcinomatosis menor de 15 y las pacientes en las que se alcanza la cirugía citorrreductora completa parecen tener una mayor supervivencia.

Los autores concluyeron que el uso de HIPEC junto a la extensión de la enfermedad y el grado de citorreducción alcanzado ejercen un muy importante papel en la supervivencia de las pacientes.

Cirugía citorrreductora

Su objetivo es la eliminación completa de los implantes tumorales macroscópicos en el peritoneo parietal y visceral, y otras estructuras infiltradas mediante una serie de peritonectomías y resecciones viscerales que incluyen:^{119,120}

- Peritonectomías:
 - Peritonectomía del cuadrante superior derecho.
 - Peritonectomía del cuadrante superior izquierdo.
 - Peritonectomía pélvica.
 - Omentectomía menor con bursectomía omental.
 - Peritonectomía parietal anterior.
- Resecciones viscerales:
 - Omentectomía mayor.
 - Esplenectomía.
 - Colectomía derecha (si lo amerita).
 - Resección del colon rectosigmoideo (si lo amerita).

La cirugía será tan extensa como sea necesario para ofrecer un intento curativo con una citorreducción óptima, pero sólo se resecan las superficies.¹²⁰

Los criterios de inclusión de las pacientes fueron los siguientes:

- Diagnóstico confirmado por biopsia de cáncer epitelial en etapa clínica III.
- Enfermedad potencialmente resecable por estudio de imagen.
- Escala ECOG 0-2.
- Nivel de CA125.
- Función renal, cardíaca, hematológica y hepática conservada.
- Estudios de imagen (tomografía computarizada).
- Comorbilidades controladas.
- Valoración preoperatoria y preanestésica.
- Ausencia de enfermedad hepática o extraabdominal.
- Índice de carcinomatosis < 20 puntos (relativo).



Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica

Con la administración intraperitoneal los fármacos citotóxicos alcanzan concentraciones tisulares locales muy superiores a las logradas por vía sistémica. Por ello, con el objetivo de eliminar cualquier resto microscópico tumoral que haya quedado tras la CRS, se administra una perfusión de quimioterapia hipertérmica que cubre todas las superficies peritoneales.^{121,122}

La HIPEC debe ser administrada de manera precoz. En el proceso de resección quirúrgica de los implantes peritoneales resulta inevitable la contaminación con células tumorales de las superficies de resección quirúrgica, lo que favorece la progresión peritoneal de la enfermedad, ya que tales células quedan atrapadas con el material fibrinoso y el tejido de fibrosis que forma parte del proceso de cicatrización de las superficies abdominopélvicas, facilitándose el crecimiento y el desarrollo de nuevos implantes tumorales (Sethna, 2004).

Se ha demostrado que existe un beneficio en la supervivencia cuando se administra HIPEC en el momento de la peritonectomía.

- Ante una enfermedad residual ≤ 2.5 mm.
- El elemento de quimioterapia es el cisplatino en una dosis de 100 mg/m² calentada a 42 °C circulando a través de la cavidad peritoneal durante 90 min al finalizar la peritonectomía.^{123,124}

Los resultados han sido favorables en los últimos ensayos clínicos. Aunque se está haciendo este procedimiento con diferentes elementos de quimioterapia y utilizando normotermia, el futuro tiende a generar una mayor confianza en esta opción de tratamiento.^{125,126}

Manejo de las complicaciones de la peritonectomía y la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica

En un procedimiento complejo como la CRS más HIPEC se requiere un manejo multidisciplinario; por lo que no sólo la experiencia del equipo quirúrgico, sino también la del Instituto es importante para optimizar los resultados a corto plazo; en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional “Siglo XXI” se ha ido optimizando el manejo quirúrgico y posquirúrgico en los últimos años, logrando disminuir los riesgos de complicaciones inmediatas.^{109,125}

Las dificultades más comunes son las complicaciones entéricas —comprenden fugas anastomóticas y perforaciones intestinales—, hematológicas e infecciosas.^{127,128}

Los diversos factores que han mostrado un impacto significativo en la morbilidad y la mortalidad después de la CRS más HIPEC son el sexo, la edad, la anastomosis colónica primaria, el número de procedimientos de peritonectomía, el número de resecciones viscerales, el número de anastomosis, la citorreducción incompleta, la interrupción de la fisura umbilical, la dosis de agente quimioterapéutico, la temperatura de la HIPEC intraabdominal y el grado histopatológico.^{127,128}

El índice de carcinomatosis peritoneal es uno de los predictores independientes más consistentes de morbilidad y/o mortalidad de la CRS más HIPEC. Un índice de carcinomatosis peritoneal más alto da como resultado una cirugía más extensa que puede ser responsable de una mayor morbilidad. Varios estudios han demostrado que dos o más anastomosis intestinales tienen un impacto significativo en la morbilidad de las pacientes sometidas a CRS más HIPEC.

Un número creciente de peritonectomías también aumenta la morbilidad. Sólo el número de anastomosis tiene impacto en la morbilidad, no el número de órganos resecados.

La extirpación y/o la resección diafragmática conducen a disfunción diafragmática y complicaciones pulmonares. En un estudio la resección del diafragma aumentó la mortalidad a los 90 días, pero no la morbilidad principal; otro estudio mostró un aumento de la morbilidad pero no de la mortalidad.¹²⁹

Las pacientes con afectación del diafragma tuvieron tiempos quirúrgicos más prolongados, más transfusiones perioperatorias, estancia más prolongada en la unidad de cuidados intensivos y en el hospital y menor probabilidad de citorreducción completa en un estudio.^{129,130}

Los estudios han demostrado que, aunque la realización de una pancreatectomía distal para obtener una citorreducción completa seguida de HIPEC es segura, la morbilidad y la mortalidad son más altas de lo normal incluso cuando el procedimiento se realiza en centros con experiencia. Las resecciones hepáticas no aumentan la morbilidad, pero pueden aumentar la mortalidad.^{131,132}

Con base en la experiencia institucional, se pueden resumir a continuación las siguientes complicaciones:

- Índice de carcinomatosis peritoneal mayor de 14, que ha surgido en varios informes como un fuerte indicador de supervivencia a corto y largo plazos.
- Peritonectomía diafragmática, que conduce a disfunción diafragmática y complicaciones pulmonares.
- Déficit de drenaje > 1,500 mL en las primeras 24 h, que conduce a hipovolemia, desequilibrio electrolítico, inestabilidad hemodinámica y arritmias.
- Necesidad de vasopresores: la necesidad de vasopresor para mantener la función circulatoria es indicativa de una mayor fragilidad posoperatoria de las pacientes.
- Requerimiento de líquidos > 70 mL/kg el día 1.

Las pacientes con complicaciones tenían de cuatro a cinco de estos factores de riesgo, pero aquellas sin complicaciones tenían < 4 factores de riesgo, y esta diferencia fue estadísticamente significativa en el análisis multivariante. Esta puntuación tuvo una especificidad de 92.9% y un valor predictivo negativo de 83.9%. Los autores señalaron que las pacientes con una puntuación > 3 se benefician de una estancia más prolongada en la unidad de cuidados intensivos. Recomendaron más pruebas y validación de la puntuación en una cohorte más grande.^{131,132}

Curso posoperatorio normal de una paciente sometida a peritonectomía y quimioterapia intraperitoneal hipertérmica

- Temperatura de 38 °C hasta 10 días después de la cirugía en ausencia de cirugía debida a un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sin infección documentada. El aumento de temperatura puede persistir hasta un mes después del procedimiento.
- El dolor, evaluado en una escala análoga visual del 1 al 10, es de alrededor de 4 puntos durante los primeros cuatro días, y luego las puntuaciones descienden.
- Alto gasto de drenaje, disminuyendo progresivamente de 450 a 500 mL desde el primero al séptimo días posoperatorios.
- Drenaje alto por sonda nasogástrica de hasta 1,000 mL en 24 h decreciente a partir del sexto día posoperatorio. La sonda debe mantenerse *in situ* hasta que el gasto sea mínimo y la función intestinal haya regresado.
- Aumento de la frecuencia de las deposiciones observada en 63% de las pacientes, hasta 6/día entre 6 y 14 días sin coprocultivos positivos.
- Pacientes que presentaron diarrea transitoria del día 4 al 6. La mediana del número de deposiciones fue de 6/día entre el día 4 y el día 14, sin coprocultivos positivos.
- Hipofosfatemia grave transitoria en los días 2 y 3 atribuida a tubulopatía renal inducida por hipertermia. El cuadro se autorresolvía y no respondía a la administración diaria de fósforo (4 g/24 h). El requerimiento de insulina se incrementó durante este periodo.
- La hemoglobina se mantuvo estable en 10 g/dL en los casos no complicados.
- El recuento de leucocitos disminuyó progresivamente de 12,000/mm³ a 5,000/mm³ hasta el duodécimo día posoperatorio.
- El recuento de plaquetas disminuyó de 200,000/mm³ el día 1 a entre 120,000/mm³ y 150,000/mm³ los días 3 y 4 antes de aumentar progresivamente hasta el día 15, a pesar de que 50% de las pacientes fueron sometidas a una esplenectomía. No se utilizaron factores de crecimiento hematopoyético.



- Hubo una elevación transitoria moderada de las enzimas hepáticas (de dos a tres veces el límite superior normal) en los días 1 a 4, posiblemente debido a la electroevaporación de los depósitos de la superficie hepática.
- Se observó hiperbilirrubinemia transitoria debida a colestasis (cuadros VI-21 a VI-23).^{130,131}

Prevención de complicaciones

- Suspensión de medicamentos que aumentan el riesgo de sangrado.

Cuadro VI-21. Complicaciones gastrointestinales ante peritonectomía y quimioterapia intraperitoneal hipertérmica

Órganos o sistemas	Grado 1 Asintomático y autolimitado	Grado 2 Sintomático que requiere manejo médico	Grado 3 Requiere intervención invasiva	Grado 4 Cuidados en UCI o regreso a quirófano
Falla de la anastomosis	Diagnóstico radiológico subclínico, afebril	Antibióticos Antipirético	Drenaje percutáneo	Reintervención quirúrgica
Fístula	Diagnóstico radiológico subclínico, afebril	Antibióticos Antipirético	Drenaje percutáneo	Reintervención quirúrgica
Fístula pancreática	Enzimas elevadas en drenajes	NPT y somatostatina	Drenaje percutáneo	Reintervención quirúrgica
Pancreatitis	Enzimas elevadas	Criterios de Ranson < 3	Criterios de Ranson de 4 a 6	Reintervención quirúrgica
Fuga de bilis	Bilis sólo en el drenaje	Bilis en el drenaje y fiebre	Drenaje percutáneo	Reintervención quirúrgica
Fuga de quilo	Transitoria	Prolongado una semana	Cesa antes del alta	Persiste después del alta hospitalaria
ileo posquirúrgico	SNG < 2 semanas	SNG > 2 semanas	SNG < 3 semanas	Persiste después del alta hospitalaria
Obstrucción del intestino delgado	Dolor abdominal	Dolor abdominal, recolección de SNG	Repetir estudios radiológicos	Reintervención quirúrgica
Fuga de la bolsa de Hartmann	Afebril	Antibióticos Antipirético	Drenaje percutáneo	Reintervención quirúrgica
Colostomía/ileostomía	Irritación de la piel en el sitio de entrada	Estoma umbilical	Procedimiento de radiología intervencionista	Formación de abscesos, drenaje quirúrgico
Dolor/ulceración oral	Dolor/eritema	Eritema, úlceras, puede comer sólidos	Úlceras, requiere dieta líquida solamente	No es posible la alimentación
Náuseas, vómitos	Vómitos transitorios	Vómitos, antieméticos	Vómitos, terapia intravenosa	Vómitos, intervención quirúrgica
Diarrea	Transitorio < 2 días	Tolerable, > 2 días	Intolerable, terapia intravenosa	Deshidratación. Terapia intravenosa prolongada
Ascitis	Medidas	Restricción de líquidos	Punción percutánea sintomática	Compromete las funciones vitales, cuidados en la UCI

UCI: unidad de cuidados intensivos; SNG: sonda nasogástrica; NPT: nutrición parenteral total.

Cuadro VI-22. Complicaciones respiratorias en peritonectomía y quimioterapia intraperitoneal hipertérmica

Órganos o sistemas	Grado 1 Asintomático y autolimitado	Grado 2 Sintomático que requiere manejo médico	Grado 3 Requiere intervención invasiva	Grado 4 Cuidados en UCI o regreso a quirófano
Distrés respiratorio	Síntomas de mediana tolerancia	Oxigenoterapia y medicamentos requeridos	Intubación endotraqueal	Traqueostomía
Derrame pleural	Asintomática	Restricción de fluidos, uso de diurético	Requiere toracocentesis	Inserción de sello endopleural
Neumonía	Síntomas mínimos	Antibiótico y terapia respiratoria	Broncoscopia	Requiere intubación
Dificultad respiratoria aguda	Síntomas de mediana tolerancia	Soporte ventilatorio moderado	Soporte ventilatorio prolongado	Traqueostomía, UCI
Extracción/desplazamiento del tubo SEP	Diagnóstico radiológico	Válvula de Heimlich	Inserción de tubo torácico	Neumotórax a tensión
Neumotórax	< 10%	> 10%	Válvula de Heimlich	Inserción de sello endopleural

UCI: unidad de cuidados intensivos.

- Movilización en el primer día posoperatorio. Fisioterapia torácica diaria.
- Medidas antitrombóticas.
- Heparina de bajo peso molecular para prevenir la trombosis venosa profunda.
- Nutrición temprana.
- Preparación intestinal preoperatoria.
- Uso de factor estimulante de colonias de granulocitos cuando el recuento de neutrófilos es < 500/cm³.

DetECCIÓN TEMPRANA DE COMPLICACIONES

El manejo posoperatorio se realiza en una unidad de cuidados intermedios con monitoreo cardiorespiratorio continuo, examen físico dos veces al día, análisis de sangre diarios y radiografía de tórax.

Cuadro VI-23. Complicaciones hematológicas en peritonectomía y quimioterapia intraperitoneal hipertérmica

Órganos o sistemas	Grado 1 Asintomático y autolimitado	Grado 2 Sintomático que requiere manejo médico	Grado 3 Requiere intervención invasiva	Grado 4 Cuidados en UCI o regreso a quirófano
Neutropenia (cél/mm ³)	De 3,000 a 2,000	De 2,000 a 1,000	De 1,000 a 0	Sepsis
Plaquetas 1,000/mm ³	De 99 a 50	De 50 a 10	De 10 a 0	Transfusión
Anemia/sangrado	Síntomas mínimos	≤ 4 U	4 U	Reintervención quirúrgica

UCI: unidad de cuidados intensivos.



Conclusión

Hay que tener en cuenta que la peritonectomía más HIPEC es una cirugía de alta complejidad, una opción terapéutica más que ha ido tomando un curso y una relevancia cada vez más importantes en la oncología; es por eso que conocer sus indicaciones y comprender que las complicaciones quirúrgicas se pueden presentar hasta dentro de los 90 días siguientes no necesariamente tiene que ver con el cirujano o las técnicas quirúrgicas, pero el beneficio siempre supera el riesgo en esta conducta.

REFERENCIAS

1. DiSaia PJ, Pecorelli S: Gynecological sarcomas. *Semin Surg Oncol* 1994;10(5):369-373.
2. Major FJ, Blessing JA, Silverberg SG, Morrow CP, Creasman WT *et al.*: Prognostic factors in early-stage uterine sarcoma. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1993;71(4 Suppl):1702-1709.
3. Mbatani N, Olawaiye AB, Prat J: Uterine sarcomas. *Int J Gynaecol Obstet* 2018;143(Suppl 2):51-58.
4. Brooks SE, Zhan M, Cote T, Baquet CR: Surveillance, epidemiology, and end results analysis of 2,677 cases of uterine sarcoma 1989-1999. *Gynecol Oncol* 2004;93(1):204-208.
5. Oliva E: Cellular mesenchymal tumors of the uterus: a review emphasizing recent observations. *Int J Gynecol Pathol* 2014;33:374-384.
6. Abeler VM, Røyne O, Thoresen S, Danielsen HE, Nesland JM *et al.*: Uterine sarcomas in Norway. A histopathological and prognostic survey of a total population from 1970 to 2000 including 419 patients. *Histopathology* 2009;54(3):355-364.
7. Fadare O: Heterologous and rare homologous sarcomas of the uterine corpus: a clinicopathologic review. *Adv Anat Pathol* 2011;18(1):60-74.
8. Buscema J, McLellan R: Uterine sarcomas. En: Bieber E, Sanfilippo J *et al.*: *Clinical gynecology*. Cambridge, Cambridge University Press, 2015:769-778.
9. Giuntoli RL II, Metzinger DS, DiMarco CS, Cha SS, Sloan JA *et al.*: Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 2003;89(3):460-469.
10. McMeekin DS, Creasman WT: Sarcoma of the uterus. *Clini Gynecol Oncol* 2018:155-162.
11. Chen L, Yang B: Immunohistochemical analysis of p16, p53, and Ki-67 expression in uterine smooth muscle tumors. *Int J Gynecol Pathol* 2008;27(3):326-332.
12. Koivisto KR, Butzow R, Koivisto AM, Leminen A: Clinical outcome and prognostic factors in 100 cases of uterine sarcoma: experience in Helsinki University Central Hospital 1990-2001. *Gynecol Oncol* 2008;111(1):74-81.
13. Seddon B, Strauss SJ, Whelan J, Leahy M, Woll PJ *et al.*: Gemcitabine and docetaxel versus doxorubicin as first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft-tissue sarcomas (GeDDiS): a randomized controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(10):1397-1410.
14. Bacanakgil BH, Devenci M, Karabuk E, Soyman Z: Uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential: clinicopathologic-sonographic characteristics, follow-up and recurrence. *World J Oncol* 2017;8(3):76-80.
15. Leath CA 3rd, Huh WK, Hyde J Jr, Cohn DE, Resnick KE *et al.*: A multi-institutional review of outcomes of endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol* 2007;105(3):630-634.
16. Tanner EJ, Garg K, Leitao MM Jr, Soslow RA, Hensley ML: High grade undifferentiated uterine sarcoma: surgery, treatment, and survival outcomes. *Gynecol Oncol* 2012;127(1):27-31.
17. Gallardo A, Prat J: Mullerian adenosarcoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 55 cases challenging the existence of adenofibroma. *Am J Surg Pathol* 2009;33(2):278-288.
18. Velasco BAJ, Díaz CA, Vergel GMN, Idavoy CA: Carcinoma escamoso de vulva. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 2018;44(1):1-8.
19. Herzog TJ: Invasive cancer of the vulva. En: Creasman D: *Oncología ginecológica clínica*. 9^a ed. España, Elsevier, 2018:190-217.
20. <https://www.cdc.gov/spanish/cancer/vagvulv/statistics/index.htm>.

21. **Olawaiye AB, Cuello MA, Rogers LJ:** Cancer of the vulva: 2021 update. *Intern J Gynecol Obstet* 2021; 155(S1):7-18.
22. **Oonk MHM, Slomovitz B, Baldwin JW, van Doorn HC, Jacobus van der Velden et al.:** Radiotherapy versus inguinofemoral lymphadenectomy as treatment for vulvar cancer patients with micrometastases in the sentinel node: results of GROINSS-V II. *J Clin Oncol* 2021;39:3623-3632.
23. **Grootenhuis NC, van der Zee AGJ, van Doorn HC, van der Velden J, Vergote I et al.:** Sentinel nodes in vulvar cancer: long-term follow-up of the Groningen International Study on Sentinel Nodes in Vulvar Cancer (GROINSS-V). *Gynecol Oncol* 2016;140(1):8-14.
24. **Rao YJ, Chin RI, Hui C et al.:** Improved survival with definitive chemoradiation compared to definitive radiation alone in squamous cell carcinoma of the vulva: a review of the National Cancer Database. *Gynecol Oncol* 2017;146:572-579.
25. **Pérez FJA, Grau F, Fariñas L, Oaknin A:** Systemic treatment of newly diagnosed advanced epithelial ovarian cancer: from chemotherapy to precision medicine. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021;158:103209.
26. **Baert T, Ferrero A, Sehoul J, O'Donnell DM, González MA et al.:** The systemic treatment of recurrent ovarian cancer revisited. *Ann Oncol* 2021;32(6):710-725.
27. **Kurnit KC, Fleming GF, Lengyel E:** Updates and new options in advanced epithelial ovarian cancer treatment. *Obstet Gynecol* 2021;137(1):108-121.
28. **Marth C, Reimer D, Zeimet AG:** Front-line therapy of advanced epithelial ovarian cancer: standard treatment. *Ann Oncol* 2017;28(Suppl 8):viii36-viii39.
29. **Nag S, Aggarwal S, Rauthan A, Warriar N:** Maintenance therapy for newly diagnosed epithelial ovarian cancer—a review. *J Ovarian Res* 2022;15(1):88.
30. **Hirte H, Poon R, Yao X, May T, Ethier JL et al.:** Neoadjuvant and adjuvant systemic therapy for newly diagnosed stage II-IV epithelial ovary, Fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021;162(103324):103324.
31. **Berek JS, Renz M, Kehoe S, Kumar L, Friedlander M:** Cancer of the ovary, Fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet* 2021;155(Suppl 1):61-85.
32. **Fagotti A, Ferrandina MG, Vizzielli G, Pasciuto T, Fanfani F et al.:** Randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (SCORPION-NCT01461850). *Int J Gynecol Cancer* 2020;30(11):1657-1664.
33. **Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H et al.:** Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomized, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2015;386(9990):249-257.
34. **Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade LE et al.:** A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365(26):2484-2496.
35. **Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ et al.:** Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365(26):2473-2483.
36. **Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A et al.:** Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018;379(26):2495-2505.
37. **González MA, Pothuri B, Vergote I, DePont CR, Graybill W et al.:** Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019;381(25):2391-2402.
38. **Berek JS, Friedlander M, Hacker NF:** Germ cell and nonepithelial ovarian cancers. En: Berek JS, Hacker NF (eds.): *Gynecologic oncology*. Wolters Kluwer, 2021:477-502.
39. **Berek JS, Renz M, Kehoe S, Kumar L, Friedlander M:** Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. *Intern J Gynecol Obstet* 2021;155(Suppl 1):61-85.
40. **Kondagunta GV, Motzer RJ:** Chemotherapy for advanced germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2006;24:5493-5502.
41. **Winter C, Albers P:** Testicular germ cell tumors: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7:43-53.
42. **Talukdar S, Kumar S, Bhatla N, Mathur S, Thulkar S et al.:** Neo-adjuvant chemotherapy in the treatment of advanced malignant germ cell tumors of ovary. *Gynecol Oncol* 2014;132:28-32.
43. **Mathew GK, Singh SS, Swaminathan RG, Tenali SG:** Laparotomy for post chemotherapy residue in ovarian germ cell tumors. *J Postgrad Med* 2006;52:262-265.

44. **Patterson DM, Murugaesu N, Holden L, Seckl MJ, Rustin GJ:** A review of the close surveillance policy for stage I female germ cell tumors of the ovary and other sites. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:43-50.
45. **Dark GG, Bower M, Newlands ES, Paradinas F, Rustin GJ:** Surveillance policy for stage I ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1997;15:620-624.
46. **Shah R, Xia C, Krailo M et al.:** Is carboplatin-based chemotherapy as effective as cisplatin-based chemotherapy in the treatment of advanced-stage dysgerminoma in children, adolescents and young adults? *Gynecol Oncol* 2018;150:253-260.
47. **Brown J, Shvartsman HS, Deavers MT et al.:** The activity of taxanes compared with bleomycin, etoposide, and cisplatin in the treatment of sex cord-stromal ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2005;97:489-496.
48. **Williams S, Blessing JA, Liao SY, Ball H, Hanjani P:** Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide, and bleomycin: a trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1994;12:701-706.
49. **Ray CI, Brown J, Harter P et al.:** Revisión de consenso del Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) para los tumores del estroma de los cordones sexuales de ovario. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(9 Supl 3):S42-S47.
50. **Al Harbi R, McNeish IA, El-Bahrawy M:** Tumores del estroma del cordón sexual ovárico: una actualización de las características clínicas, los cambios moleculares y el manejo. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31(2):161-168.
51. **Bergamini A, Cormio G, Ferrandina G et al.:** Cirugía conservadora en tumores de ovario de células de la granulosa tipo adulto estadio I: resultados del estudio MITO-9. *Gynecol Oncol* 2019;154(2):323-327.
52. **Wang D, Cao D, Jia C et al.:** Análisis de los resultados oncológicos y reproductivos después de la cirugía conservadora de la fertilidad en tumores de células de la granulosa de ovario en adultos en aparente estadio I. *Gynecol Oncol* 2018;151(2):275-281.
53. **Akbarzadeh JM, Aslani FS, Raeisi H, Momtahan M, Taheri N:** Comparación del diagnóstico de secciones congeladas y permanentes en neoplasias de ovario: análisis de factores que afectan la precisión. *Int J Gynecol Pathol* 2021;1:6.
54. **Szewczuk W, Szewczuk O, Czajkowski K, Grala B, Semczuk A:** Tumor de células de la granulosa de tipo adulto de ovario concomitante con hiperplasia endometrial simple: un estudio de caso con inmunohistoquímica seleccionada. *J Int Med Res* 2020;48(4):300060519886984.
55. **Nasioudis D, Frey MK, Chapman DE, Witkin SS, Holcomb K:** Seguridad de la cirugía conservadora de la fertilidad para mujeres premenopáusicas con tumores del estroma de los cordones sexuales confinados al ovario. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27(9):1826-1832.
56. **Thrall MM, Paley P, Pizer E, García R, Goff BA:** Patrones de diseminación y recurrencia de los tumores del estroma de los cordones sexuales del ovario. *Gynecol Oncol* 2011;122(2):242-245.
57. **Thomakos N, Biliatis I, Koutroumpa I et al.:** Factores pronósticos para la recurrencia en el tumor de células de la granulosa del adulto en estadio temprano del ovario. *Arch Gynecol Obstet* 2016;294(5):1031-1036.
58. **Bryk S, Farkkila A, Butzow R et al.:** Características clínicas y supervivencia de pacientes con tumor de células de la granulosa de ovario tipo adulto: una experiencia de 56 años en un solo centro. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25(1):33-41.
59. **Karalok A, Turan T, Ureyen I et al.:** Factores pronósticos en el tumor de células de la granulosa del adulto: un seguimiento prolongado en un solo centro. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26(4):619-625.
60. **Lee IH, Choi CH, Hong DG et al.:** Características clinicopatológicas de los tumores de células de la granulosa del ovario: un estudio retrospectivo multicéntrico. *J Gynecol Oncol* 2011;22(3):188-195.
61. **Mangili G, Ottolina J, Cormio G et al.:** La quimioterapia adyuvante no mejora la supervivencia libre de enfermedad en los tumores de células de la granulosa de ovario en estadio IC de FIGO: el estudio MITO-9. *Gynecol Oncol* 2016;143(2):276-280.
62. **Johansen G, Dahm KP, Staf C, Flöter RA, Rodríguez WKA:** Cirugía conservadora de la fertilidad para el tratamiento del cáncer de ovario no epitelial: resultados oncológicos y reproductivos en un estudio de cohorte prospectivo basado en la población a nivel nacional. *Gynecol Oncol* 2019;155(2):287-293.
63. **Wang JY, Li J, Chen RF, Lu X:** Contribución del método de estadificación de los ganglios linfáticos y los factores pronósticos en los tumores malignos del estroma del cordón sexual ovárico: un análisis de base de datos mundial. *Ejsso* 2018;44(7):1054-1061.

64. **Morgan RJ:** *Pautas de práctica clínica de la NCCN en oncología: cáncer de ovario, incluidos el cáncer de las trompas de Falopio y el cáncer peritoneal primario.* Versión 2022;5:256.
65. **Peiretti M, Candotti G, Fais ML et al.:** Comparación entre laparoscopia y laparotomía en la reestadificación quirúrgica de los tumores de células de la granulosa del ovario. *Gynecol Oncol* 2020;157(1):85-88.
66. **Park JY, Jin KL, Kim DY et al.:** Estadificación quirúrgica y quimioterapia adyuvante en el tratamiento de pacientes con tumores de células de la granulosa en adultos del ovario. *Gynecol Oncol* 2012;125(1):80-86.
67. **Ray CI, Morice P, Lorusso D et al.:** Cáncer de ovario no epitelial: directrices de práctica clínica de la ESMO para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento. *Ana Oncol* 2018;29(Supl 4):iv1-iv18.
68. **Brown J, Sood AK, Deavers MT, Milojevic L, Gershenson DM:** Patrones de metástasis en los tumores del estroma de los cordones sexuales del ovario: ¿se puede omitir la linfadenectomía de rutina para la estadificación? *Gynecol Onco.* 2009;113(1):86-90.
69. **Nasioudis D, Kanninen TT, Holcomb K, Sisti G, Witkin SS:** Prevalencia de la metástasis en los ganglios linfáticos y la importancia pronóstica de la linfadenectomía en los tumores del estroma del cordón sexual ovárico malignos aparentes en etapa temprana. *Gynecol Oncol* 2017;145(2):243-247.
70. **Cheng H, Peng J, Yang Z, Zhang G:** Importancia pronóstica de la linfadenectomía en el tumor maligno del estroma del cordón sexual ovárico: un estudio de cohorte retrospectivo y metaanálisis. *Gynecol Oncol* 2018;148(1):91-96.
71. **Erkilinc S, Taylan E, Karatasli V et al.:** ¿La linfadenectomía afecta la morbilidad quirúrgica posoperatoria y la supervivencia en pacientes con tumor de células de la granulosa en adultos de ovario? *J Obstet Gynaecol Res* 2019;45(5):1019-1025.
72. **Ertas IE, Gungorduk K, Taskin S et al.:** Predictores pronósticos y patrones de propagación en tumores de células de la granulosa de ovario en adultos: un estudio multicéntrico de seguimiento a largo plazo de 108 pacientes. *Int J Clin Oncol* 2014;19(5):912-920.
73. **Bergamini A, Ferrandina G, Candiani M et al.:** Cirugía laparoscópica en el tratamiento de los tumores de ovario de células de la granulosa adultas en estadio I: resultados del estudio MITO-9. *Eur J Surg Oncol* 2018;44(6):766-770.
74. **Cui MH, Zhang XW, Zhao LP, Liu SY, Jia Y:** Tumor de células de la granulosa de ovario diseminado después de la cirugía laparoscópica: informes de dos casos. *Medicina* 2021;100(15):e25176.
75. **Zapardiel I, Boria F, Halaska MJ, De Santiago J:** Morcelación mecánica laparoscópica: técnicas para evitar la diseminación tumoral. *J Minim Invasive Gynecol* 2021;28(8):1442-1443.
76. **Ottolina J, Ferrandina G, Gadducci A et al.:** ¿Se requiere rutinariamente la evaluación endometrial en pacientes con tumores de células de la granulosa del adulto en el ovario? *Gynecol Oncol* 2015;136(2):230-234.
77. **Nasioudis D, Orfanelli T, Frey MK et al.:** Papel de la quimioterapia adyuvante en el tratamiento de los tumores del estroma de los cordones sexuales de ovario que no son de células de la granulosa. *J Gynecol Oncol* 2019;30(2):e19.
78. **Wang D, Xiang Y, Wu M et al.:** ¿La quimioterapia adyuvante es beneficiosa para las pacientes con tumor de células de la granulosa del ovario en adultos en estadio IC de la FIGO? *Res Ovárica J* 2018;11(1):25.
79. **Vázquez GH, López AA, Salazar CJE, Montiel DP, Villavicencio VV et al.:** Tumores metastásicos de ovario. Un reto diagnóstico y terapéutico. *Gac Mex Oncol* 2016;15(1):47-51.
80. **Ramos SJ, Alcaide LM, Zurita SM, González PC, Garde LC et al.:** *Afectación metastásica en ovario: tumor de Krukenberg. A propósito de un caso.* Asociación Andaluza de Cirujanos, 2022.
81. *Tumor de Krukenberg: primario en colon y bilateral en ovario. Reporte de caso.* España, Elsevier, 2022.
82. International Agency for Research on Cancer., The Global Cancer Observatory: *Mexico Source: Globocan* 2020. Ginebra, OMS, 2021.
83. **Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A et al.:** Cervical cancer. *Lancet* 2019;393:169-182.
84. **Ghebre RG, Grover S, Xu MJ et al.:** Cervical cancer control in HIV-infected women: past, present and future. *Gynecol Oncol Rep* 2017;21:101-108.
85. **Roura E, Castellsagué X, Pawlita M et al.:** Smoking as a major risk factor for cervical cancer and pre-cancer: results from the EPIC cohort. *Int J Cancer* 2014;135:453-466.
86. **Ochoa C:** Virus del papiloma humano. Desde su descubrimiento hasta el desarrollo de una vacuna. *Gac Mex Oncol* 2014;308-315.



87. **Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R:** Cancer of the cervix uteri: 2021 update. *Int J Gynecol Obstet* 2021;155(Suppl 1):28-44.
88. International Agency for Research on Cancer (IARC): *WHO classification of female genital tumours*. 5ª ed. WHO Classification of Tumours Editorial Board, International Agency for Research on Cancer, 2020.
89. Cáncer cervicouterino. En: *Oncología ginecológica clínica de Disaia*. 9ª ed. Cap. 6. 2018,
90. **Fischerova D, Cibula D, Stenhova H et al.:** Transrectal ultrasound and magnetic resonance imaging in staging of early cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:766-772.
91. **Yang WT, Lam WWM, Yu MY et al.:** Comparison of dynamic helical CT and dynamic MR imaging in the evaluation of pelvic lymph nodes in cervical carcinoma. *Am J Roentgenol* 2000;175:759-766.
92. National Comprehensive Cancer Network: *Cervical cancer*. Version 1.2022.
93. **Quinn MA, Benedet JL, Odicino F et al.:** Carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95:S43.
94. American Cancer Society: *Survival rates for cervical cancer by stage*. National Cancer Database 2000-2002. 2010.
95. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>.
96. **DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA, DeVita H:** *Rosenberg's cancer: principles & practice of oncology*. 11ª ed. Wolters Kluwer, 2018.
97. **Stares M, Purshouse K, Knowles G, Haigh R et al.:** Characterization and outcomes of patients referred to a regional cancer of unknown primary team: a 10-year analysis. *Br J Cancer* 2021;125(11):1503-1510.
98. **Pauli C, Bochtler T, Mileschkin L, Baciarello G, Losa F et al.:** A challenging task: identifying patients with cancer of unknown primary (CUP) according to ESMO guidelines: the CUPISCO Trial experience. *Oncologist* 2021;26(5):e769-e779.
99. **Losa F, Fernández I, Etxaniz O, Giménez A, Gomila P et al.:** SEOM-GECOD clinical guideline for unknown primary cancer (2021). *Clin Transl Oncol* 2022;24(4):681-692.
100. Global Cancer Observatory: *Cancer today*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 2022.
101. **Nikolova PN, Hadzhiyska VH, Mladenov KB, Ilcheva MG, Veneva S et al.:** The impact of 18F-FDG PET/CT in the clinical management of patients with lymph node metastasis of unknown primary origin. *Neoplasma* 2021;68(1):180-189.
102. Diagnosis and management of metastatic malignant disease of unknown primary origin. Reino Unido, National Collaborating Centre for Cancer, 2010.
103. **Fizazi K, Greco FA, Pavlidis N, Daugaard G, Oien K et al.,** ESMO Guidelines Committee: Cancers of unknown primary site: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26(Suppl 5):v133-v138.
104. **Rassy E, Parent P, Lefort F, Boussios S, Baciarello G et al.:** New rising entities in cancer of unknown primary: is there a real therapeutic benefit? *Crit Rev Oncol Hematol* 2020;147:102882.
105. **Qiu Y, Tan M, McMeekin S:** Early prediction of clinical benefit of treating ovarian cancer using quantitative CT image feature analysis. *Acta Radiol Online First* 2015.
106. **Gallardo RD, Espinosa RE, Rosemary MW:** Epidemiological overview, advances in diagnosis, prevention, treatment and management of epithelial ovarian cancer in Mexico. *Salud Pùb Méx* 2016;58(2).
107. **Martínez SYL, Escudero de los Ríos PM:** Epidemiología del cáncer en pacientes adultos del Hospital de Oncología del Centro Médico "Siglo XXI", Instituto Mexicano del Seguro Social. *Cir Ciruj* 2013;81:508-516.
108. **Mikkelsen MS, Christiansen T, Petersen LK, Blaakaer J, Iversen LH:** Morbidity after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with carboplatin used for ovarian, tubal, and primary peritoneal cancer. *J Surg Oncol* 2019;120(3):550-557.
109. **Moldovan B, Makkai PST, Rad C, Pisica R, Untaru V et al.:** Cytoreductive procedures and HIPEC in the treatment of advanced ovarian cancer. En: Ho GY, Webber K (eds.): *Ovarian cancer-updates in tumour biology and therapeutics*. Londres, IntechOpen, 2021.
110. **Vergote I, Tropé CG, Kristensen GB:** Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010;363:943-953.
111. **Tsip NP, Kopetskiy VI, Polentsov YO, Yegorov MY, Vakulenko GO et al.:** Experience with the use of HIPEC in advanced serous ovarian cancer after complete and optimal cytoreduction. *Exp Oncol* 2021;43(1):67-72.

112. **Chen WC, Huang HJ, Yang LY, Pan YB, Huang KG et al.:** Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for recurrent epithelial ovarian cancer. *Biomed J* 2021.
113. **Tkachenko OI, Chetverikov SH, Bondar OV, Maksymovskiy VY, Chetverikov M et al.:** Implementation of the Enhanced Recovery After Surgery protocol for patients with peritoneal carcinomatosis undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion. *Contemp Oncol (Pozn)* 2021;25(2):133-139.
114. **Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ:** Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002;20(5):1248-1259.
115. **Mishra S, Sinukumar S, Jumale N, Parikh L, Bhatt A et al.:** Rare peritoneal tumours: Histopathological diagnosis and patterns of peritoneal dissemination. En: *Pathology of peritoneal metastases*. Singapur, Springer Singapur, 2020:181-228.
116. **Al Rawahi et al.:** Surgical citoreduction for recurrent epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD008765.
117. **Hung HC, Hsu PJ, Chang TC, Chou HH, Huang KG et al.:** The impact of multidisciplinary team approach on cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *J Pers Med* 2021;11(12):1313.
118. **Zhang G, Zhu Y, Liu C, Chao G, Cui R et al.:** The prognosis impact of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) plus cytoreductive surgery (CRS) in advanced ovarian cancer: the meta-analysis. *J Ovarian Res* 2019;12(1):33.
119. **Huo YR, Richards A, Liauw W, Morris DL:** Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) and cytoreductive surgery (CRS) in ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2015;41(12):1578-1589.
120. **Halkia E, Chrelias G, Chrelias C, Esquivel J:** 2017 update on ovarian cancer peritoneal carcinomatosis multimodal-treatment considerations. *Gastroenterol Res Pract* 2018;2018:1-6.
121. **Boerner T, Zivanovic O, Chi DS:** Narrative review of cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for peritoneal metastases in ovarian cancer. *J Gastrointest Oncol* 2021;12(Suppl 1):S137-S143.
122. National Cancer Institute. Bethesda, 2006.
123. **Armstrong DK et al.:** Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006;354:34-43.
124. **Riggs MJ, Pandalai PK, Kim J, Dietrich CS:** Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *Diagnostics (Basel)* 2020;10(1):43.
125. **Lim MC et al.:** Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after extensive cytoreductive surgery in patients with primary advanced epithelial ovarian cancer: interim analysis of a phase II study. *Ann Surg Oncol* 2009;16(4):993-1000.
126. **Elias DM et al.:** Pharmacokinetics of heated intraoperative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12:755-769.
127. **Cowan RA, O’Cearbhaill RE, Zivanovic O, Chi DS:** Current status and future prospects of hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) clinical trials in ovarian cancer. *Int J Hyperthermia* 2017;33(5):548-553.
128. **Baratti D, Kusamura S, Laterza B, Balestra MR, Deraco M:** Early and long-term postoperative management following cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J Gastrointest Oncol* 2010;2(1):36-43.
129. **Aloia TA, Zimmiti G, Conrad C et al.:** Return to intended oncologic treatment: a novel metric for evaluating the quality of oncosurgical therapy for malignancy. *J Surg Oncol* 2014;110:107-114.
130. **Elias D, Di Pietrantonio D, Boulet T, Honore C, Bonnet S et al.:** “Natural history” of complete cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:434-438.
131. **Simkens GA, van Oudheusden TR, Luyer MD et al.:** Predictors of severe morbidity after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for patients with colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2016;23:833-841.
132. **Lehmann K, Eshmuminov D, Slankamenac K et al.:** Where oncologic and surgical complication scoring systems collide: time for a new consensus for CRS/HIPEC. *World J Surg* 2016;40(5):1075-1081.







IMSS

CAPÍTULO VII

Cáncer de colon

Mario Aquilino Pérez Martínez



INTRODUCCIÓN

El cáncer de colon es una enfermedad muy tratable, y curable cuando es diagnosticada de manera temprana, es decir, cuando en el momento del diagnóstico se encuentra localizado aún en el intestino. El tratamiento principal del cáncer localizado en etapas tempranas es la cirugía, ya que con este tratamiento es posible la curación en cerca de 50% de los pacientes.

La recidiva después de la cirugía es un problema grave y con frecuencia es la causa definitiva de muerte.

Por lo anterior, la quimioterapia después del tratamiento quirúrgico es muy importante, pues permite aumentar la posibilidad de curación, principalmente cuando el cáncer ya presentó metástasis a los ganglios regionales.

Los casos de cáncer de colon avanzado son un gran reto por lo compleja que es su manifestación inicial, así como las opciones de tratamiento, de ahí que se recomiendan la valoración y el tratamiento con enfoque multidisciplinario para el logro de los mejores resultados.

EPIDEMIOLOGÍA: INCIDENCIA Y MORTALIDAD

En 2022 el número estimado de casos nuevos y defunciones por cáncer de colon y cáncer de recto en EUA se estimó como sigue:¹

- Casos nuevos de cáncer de colon: 106,180.
- Casos nuevos de cáncer de recto: 44,850.
- Defunciones: 52,580 (cáncer de colon y cáncer de recto combinados).

FACTORES DE RIESGO

El envejecimiento es el factor de riesgo más importante para la mayoría de los cánceres. Otros factores de riesgo específicos para el desarrollo del cáncer colorrectal son los siguientes:

- Antecedentes familiares de primer grado con cáncer colorrectal.²
- Antecedentes personales de adenomas colorrectales, cáncer colorrectal o cáncer de ovario.³⁻⁵
- Afecciones hereditarias, como la poliposis adenomatosa familiar y el síndrome de Lynch (cáncer de colon sin poliposis hereditario).⁶



- Antecedentes personales de colitis ulcerosa crónica o enfermedad de Crohn.⁷
- Consumo excesivo de alcohol.⁸
- Tabaquismo.⁹
- Raza u origen étnico: afroamericano.^{10,11}
- Obesidad.¹²

TAMIZAJE

Hay varias razones muy importantes para promover la detección oportuna del cáncer de colon; las principales son:

- La frecuencia de la enfermedad.
- La capacidad para identificar grupos de riesgo alto.
- El crecimiento lento de las lesiones primarias.
- La posibilidad de curación de los pacientes en etapas tempranas de la enfermedad y las relativas simplicidad y exactitud de los exámenes de detección.

Por todo lo anterior, la detección del cáncer de colon debe formar parte de la atención rutinaria de todos los adultos de 50 años de edad o más, en particular de los individuos que tienen parientes de primer grado con diagnóstico de cáncer colorrectal.

FACTORES PRONÓSTICOS

El pronóstico para los pacientes con cáncer de colon depende de manera importante de las siguientes características en el momento del diagnóstico:

- El grado de penetración del tumor a través de la pared intestinal.
- La presencia o ausencia de compromiso ganglionar.
- La presencia o ausencia de metástasis a distancia.

Otros factores de pronóstico son los siguientes:

- La obstrucción y la perforación intestinal se asocian a un pronóstico desfavorable.¹³
- Las niveles elevados del antígeno carcinoembrionario (ACE) antes del tratamiento también se relacionan con un mal pronóstico.¹⁴

En los pacientes con cáncer de colon se han evaluado de manera retrospectiva muchos otros marcadores pronósticos, aunque la mayoría de ellos, como la pérdida alélica del cromosoma 18q, la expresión de la enzima timidilato sintasa y la inestabilidad microsateletal, no han sido validados de manera prospectiva.¹⁵⁻¹⁹

Las decisiones acerca del tratamiento dependen de factores como las preferencias de los médicos y los pacientes, así como el estadio de la enfermedad, en lugar de la edad del paciente como criterio único.²⁰⁻²⁶

VIGILANCIA POSTRATAMIENTO PRIMARIO Y SUPERVIVENCIA

En ningún ensayo clínico aleatorizado bien diseñado se ha podido establecer hasta la fecha algún beneficio en la supervivencia global de los programas de vigilancia posoperatoria estándar.

Por lo anterior, se dispone de datos limitados para orientar a los pacientes y los médicos acerca de la vigilancia de los casos tratados con cirugía y quimioterapia posoperatoria, también llamada terapia adyuvante. La *American Society of Clinical Oncology* y la *National Comprehensive Cancer Network* recomiendan estrategias específicas de seguimiento y vigilancia como una guía de expertos para un mejor cuidado de los pacientes.²⁷⁻³⁴

Marcadores tumorales: antígeno carcinoembrionario

El ACE es una glucoproteína sérica que se encuentra de manera normal en los sujetos sanos; sin embargo, en presencia de cáncer de colon este marcador se eleva en 80% de los casos, de ahí que su utilidad en el seguimiento representa un recurso útil para el diagnóstico oportuno de la enfermedad recurrente o metastásica.

La evidencia actualmente disponible acerca del valor de este marcador en el seguimiento indica lo siguiente:

- En el momento actual la concentración del ACE no constituye un examen de detección útil para el diagnóstico oportuno del cáncer colorrectal, debido al gran número de resultados falsos positivos y falsos negativos.
- La determinación periódica del ACE posoperatoria se debe restringir para los pacientes que serían aptos para ser sometidos a resección de metástasis hepáticas o pulmonares.
- No se recomienda la vigilancia del ACE como única modalidad de evaluación de respuesta al tratamiento de los pacientes.
- Por todo lo anterior, no se tiene bien establecido el protocolo óptimo de seguimiento ni se conocen la frecuencia o el tipo de estudios útiles para mejorar la supervivencia de los pacientes, debido a que la calidad de la información no es concluyente.³⁵

CLASIFICACIÓN CELULAR DEL CÁNCER DE COLON

Los tipos histológicos del cáncer de colon son los siguientes:

- Adenocarcinoma (la mayoría de los cánceres de colon):
 - Adenocarcinoma mucinoso (coloide).
 - Adenocarcinoma de células en anillo de sello.
- Tumores escirros.
- Tumores neuroendocrinos.³⁶ Tienen de manera característica un pronóstico más precario que las variantes de adenocarcinoma puro.

ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE COLON

Actualmente la toma de decisiones para el tratamiento del cáncer de colon se sustenta a partir de la clasificación TNM (T: tumor, N: ganglio o nódulo linfático, M: metástasis), en lugar de los modelos de clasificación antiguos de Dukes o el *Modified Astler-Coller*.

Un grupo de trabajo conformado por el *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) y el Instituto Nacional del Cáncer recomendó examinar por lo menos 12 ganglios linfáticos en los pacientes tratados quirúrgicamente por cáncer de colon y recto con el fin de evaluar de manera confiable que no existe compromiso tumoral ganglionar.

Con base en esta recomendación, se considera que el número de ganglios linfáticos examinados se correlaciona tanto con la extensión de la disección mesentérica linfovascular en el momento de la cirugía como con la identificación patológica de los ganglios en la muestra. En los estudios retrospectivos se demostró una correlación entre el número de ganglios linfáticos disecados durante una cirugía de recto o colon con el pronóstico del paciente.

Etapas clínicas y definiciones TNM del American Joint Committee on Cancer

El AJCC elaboró la estadificación según la clasificación TNM para definir el cáncer de colon. La misma clasificación también se usa para la estadificación clínica y patológica (figura VII-1).³⁷



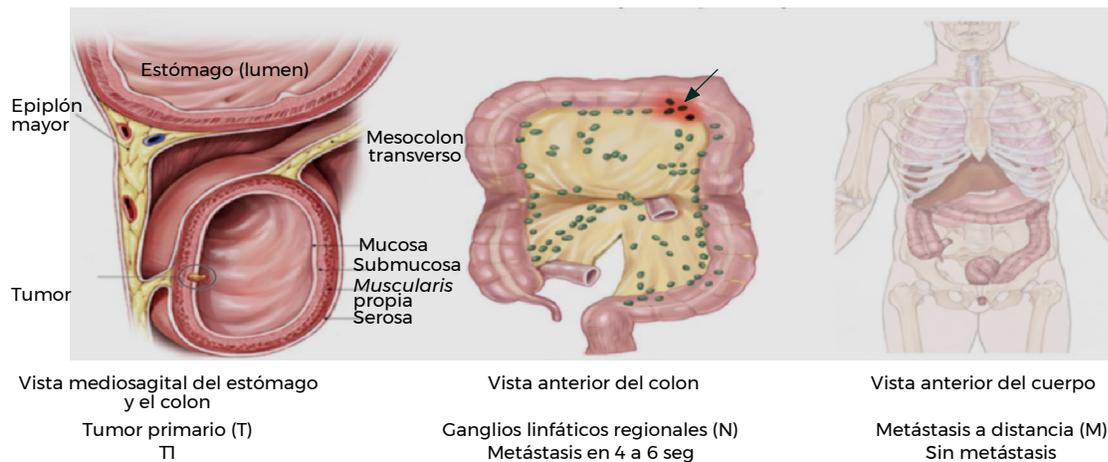


Figura VII-1. Ejemplo de definiciones TNM para el estadio clínico patológico: etapa IIIA.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA, ETAPIFICACIÓN, TOMA DE DECISIONES Y PRONÓSTICO

En este punto, y tomando en cuenta la integración de conceptos, es importante establecer lo siguiente:

1. El diagnóstico de cáncer de colon se crea a través de una biopsia del tumor primario localizado en algún segmento del colon en los casos de enfermedad localizada y que generalmente se realiza a través de una biopsia por colonoscopia en condiciones ideales y como parte del protocolo de estudio de la enfermedad. Es frecuente que, con motivo de una cirugía de urgencia en los casos de oclusión tumoral o perforación del tumor que condiciona cuadro de abdomen agudo, el diagnóstico lo realice el cirujano general.
2. Es muy frecuente también que hoy en día, gracias al acceso a estudios de imagen y al hallazgo de un tumor en el colon en la tomografía axial computarizada o en la tomografía con emisión de positrones-tomografía computarizada, se considere que el diagnóstico de cáncer de colon está definido; sin embargo, se requiere realizar una biopsia por colonoscopia para confirmar el diagnóstico de cáncer mediante el informe de patología, ya que esto permite identificar el tipo histológico y realizar siempre que sea posible la búsqueda de biomarcadores para ofrecer una mejor oportunidad de tratamiento con fármacos de quimioterapia bajo el enfoque más avanzado de medicina personalizada.
3. Es muy importante también, con base en la etapa establecida, poder estimar un pronóstico de supervivencia que generalmente se define a los cinco años de haber realizado el diagnóstico, como se detalla a continuación.

Tasas relativas de supervivencia a cinco años del cáncer de colon

La Sociedad Americana contra el Cáncer obtiene la información de la base de datos del Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER: *Surveillance, Epidemiology, and End Results*), mantenida por el Instituto Nacional del Cáncer, para proporcionar estadísticas de supervivencia para diferentes tipos de cáncer (cuadro VII-1).¹

La base de datos SEER lleva un registro de las tasas relativas de supervivencia a cinco años para el cáncer de colon o recto en EUA, basándose en la evaluación de la extensión del cáncer. Sin em-

Cuadro VII-1. Supervivencia estimada por etapas en el momento del diagnóstico

Etapas SEER	Tasa relativa de supervivencia a cinco años
Localizado (etapas I y II)	90%
Regional (etapa III)	71%
Distante (etapa IV o metastásico)	14%

bargo, la base de datos de SEER no agrupa a los cánceres según el sistema de estadificación TNM del AJCC (etapa 1, etapa 2, etapa 3, etcétera), pero sí divide a los grupos de cánceres en etapas localizadas, regionales y distantes:

- **Localizado:** no hay señal de que el cáncer se haya propagado fuera del colon o del recto. Esto incluye los cánceres en etapas I, IIA y IIB de acuerdo con la clasificación de etapas del AJCC.
- **Regional:** el cáncer se ha propagado externamente del colon o el recto hacia las estructuras o los ganglios linfáticos que se encuentran en la proximidad. Esto incluye los cánceres en etapa IIC y algunos en etapa III del sistema de estadificación del AJCC.
- **Distante:** el cáncer se ha propagado a partes distantes del cuerpo, como el hígado, los pulmones o los ganglios linfáticos distantes. Esto incluye los cánceres en etapa IV.

ASPECTOS GENERALES DE LAS OPCIONES DE TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE COLON

El cáncer es una enfermedad sumamente compleja en su origen, sus manifestaciones clínicas al momento del diagnóstico, la evaluación por patología y las alteraciones moleculares que rigen la conducta biológica y la agresividad de la enfermedad y, por ende, se requiere la participación e interacción de equipos de profesionales de la salud altamente especializados en todo el proceso de evaluación, diagnóstico y tratamiento, ya que de ello depende alcanzar los mejores resultados para el logro de la curación en las etapas tempranas o mejorar el pronóstico y la oportunidad de curación en las etapas regionales, así como otorgar el mejor resultado en la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes con cáncer en etapas avanzadas a quienes, a pesar de saber que no hay oportunidad de curación, es posible ofrecer la mejor esperanza de vida y control duradero de la enfermedad metastásica, gracias a la interacción multidisciplinaria.

Por todo lo anterior, las opciones de tratamiento se darán a conocer de manera descriptiva con base en la mejor evidencia disponible. Asimismo, y como se establece en las guías de práctica clínica de referencia internacional, la presentación de los temas de tratamiento es sólo descriptiva, de ahí que el presente trabajo no pretende ser una guía de tratamiento ni mucho menos una guía de práctica clínica ni protocolo de atención, pues cada caso clínico de cáncer de colon es único en su manifestación y características del paciente, que incluyen comorbilidades, estado funcional, alteraciones genéticas y otras variables que hacen compleja la toma de decisiones. De aquí también que se ha denominado medicina personalizada al proceso de evaluación del tejido tumoral con el objetivo de identificar biomarcadores que permitan conocer más del tumor y poder seleccionar los mejores tratamientos disponibles para el logro de los mejores objetivos de tratamiento de acuerdo a la etapa clínica.

De manera ilustrativa, el cuadro VII-2 permite orientar la mejor opción de tratamiento útil con base en la medicina basada en evidencia. Hay que destacar que como parte del protocolo de atención universal establecido en la práctica clínica, los casos que se han beneficiado de un tratamiento curativo con cirugía se favorecen de una revisión o de la opinión médica por parte del especialista en oncología médica para aumentar la probabilidad de curación con el tratamiento sistémico de quimioterapia cuando así se requiere.



Cuadro VII-2. Opciones de tratamiento estándar del cáncer de colon por etapas

Estado (criterios de estadificación TNM)	Opciones de tratamiento estándar
Cáncer de colon en estadio 0	Cirugía
Cáncer de colon en estadio I	Cirugía
Cáncer de colon en estadio II	Cirugía
Cáncer de colon en estadio III	Cirugía + quimioterapia adyuvante
Cáncer de colon en estadio IV	Quimioterapia paliativa

De igual forma, en los casos de enfermedad avanzada o en etapa clínica IV, y debido a las elevadas tasas de control y reducción de la enfermedad metastásica con los nuevos tratamientos disponibles bajo el concepto de medicina personalizada, se hace relevante la interacción multidisciplinaria con los servicios de patología, radiología e imagen, intervencionismo, cirugía oncológica y radiooncología; es importante destacar que dicha interacción bajo el modelo asistencial de unidad funciona y el comité de tumores permite alcanzar una atención integral que reproduce el resultado de la atención oncológica en los mejores centros de cáncer del mundo.

Tratamiento quirúrgico primario en etapas tempranas

El tratamiento estándar para los pacientes con cáncer de colon con enfermedad localizada es la resección quirúrgica abierta de los ganglios linfáticos primarios y regionales; es importante realizar la disección de al menos 12 ganglios para poder hacer una adecuada etapificación.

La función de las técnicas laparoscópicas para el tratamiento del cáncer de colon se evaluó en dos estudios de manera prospectiva y aleatorizada, por lo que es una opción de tratamiento estándar.^{38,39}

Existe evidencia también del tratamiento del cáncer en etapas tempranas con el uso de técnicas laparoscópicas; sin embargo, la indicación de cuándo preferir un tratamiento convencional vs. un abordaje laparoscópico depende de cada caso específico en función de la evaluación multidisciplinaria y las características del paciente.

Quimioterapia adyuvante o posoperatoria

Cáncer de colon en etapa II

El posible valor de la quimioterapia adyuvante para los pacientes con cáncer de colon en estadio II es polémico. En análisis agrupados y metaanálisis se indicó una mejoría de 2 a 4% para la supervivencia global de pacientes tratados con terapia adyuvante a base de 5-fluorouracilo (5-FU) en comparación con la observación.^{39,40} Por ello, en los casos de cáncer de colon en etapa II se requiere la valoración por parte de especialistas en oncología médica para discutir con el paciente el riesgo y el beneficio del tratamiento con quimioterapia con base en las características del tumor, los biomarcadores identificados y las características y las preferencias del paciente para ofrecer un tratamiento posoperatorio cuya finalidad sea aumentar la posibilidad de curación después de un tratamiento quirúrgico inicial.

Las características de los pacientes con cáncer de colon en estadio II que se relacionan con un aumento del riesgo de recurrencia de la enfermedad son las siguientes:

- Muestra inadecuada de los ganglios linfáticos durante la cirugía (< 12).
- Enfermedad T4.
- Compromiso del peritoneo visceral.
- Tipo histológico con diferenciación precaria.

Cáncer de colon en etapa III

El cáncer de colon en estadio III se caracteriza porque el cáncer se ha extendido de su origen en el colon y ha hecho metástasis a los ganglios regionales. En diferentes estudios se ha observado que el número de ganglios linfáticos comprometidos afecta el pronóstico, de ahí que los pacientes con metástasis de uno a tres ganglios linfáticos tienen una supervivencia significativamente mejor que los pacientes con metástasis en cuatro o más ganglios.⁴¹

En la etapa III del cáncer de colon el beneficio de la quimioterapia posoperatoria está bien definido. La discusión está en función de la estratificación de subgrupos de riesgo según el número de ganglios afectados y de la definición de esquemas de quimioterapia de corta o mayor duración, por lo que después del tratamiento quirúrgico del cáncer de colon y de acuerdo con un reporte de patología estandarizado por la *Union for International Cancer Control* la decisión de qué agente o agentes de quimioterapia utilizar, la duración del tratamiento y otros temas relacionados con el uso de quimioterapia recaen en el oncólogo médico, según las características del tumor y las características clínicas del paciente y sus preferencias.

Regímenes de quimioterapia

Dado lo amplio que es el tema de la quimioterapia en el tratamiento del cáncer de colon, sólo se mencionará que la decisión de tratamiento se basa en los siguientes ejes rectores:

- Las características del tumor (etapa clínica y quirúrgica, presencia de biomarcadores, reporte de patología con factores de mal pronóstico).
- Las características del paciente (estado funcional, edad, comorbilidades principalmente).
- La experiencia del médico y el conocimiento de la mejor evidencia disponible.
- Se incluye el tema económico de acceso como un aspecto relevante en nuestro medio para la toma de decisiones del tratamiento a elegir y que puede influir de manera importante.

De acuerdo con lo anterior, existen tratamientos oncológicos con un solo fármaco o con combinaciones de ellos, y si bien está demostrado el mayor beneficio de los tratamientos combinados sobre los tratamientos con agente único, la elección del tipo de tratamiento está en función de la interacción de todos los factores mencionados.

Radioterapia adyuvante en cáncer de colon etapas II y III

Aunque el tratamiento de modalidad combinada con quimioterapia y radioterapia tiene una función importante para la atención de pacientes con cáncer de recto (por debajo de la reflexión peritoneal), la función de la radioterapia adyuvante o posoperatoria para los pacientes con cáncer de colon (por encima de la reflexión peritoneal) no está bien definida. La evidencia disponible acerca del papel de la radioterapia en ciertos subgrupos de pacientes con cáncer de colon de riesgo alto (p. ej., T₄, ubicación del tumor en sitios inmóviles, perforación local, obstrucción y enfermedad residual después de la resección) no proviene de ensayos clínicos fase III, de ahí que no está establecida con certeza la utilidad de recomendar su uso de manera generalizada, aunque en casos seleccionados y después de la evaluación multidisciplinaria se puede utilizar previa discusión con el paciente acerca de su riesgo y beneficio, principalmente en los pacientes con enfermedad residual después de haber recibido tratamiento con cirugía y quimioterapia.⁴²⁻⁴⁴

Tratamiento del cáncer de colon en estadio IV y recidivante

El cáncer de colon en estadio IV se caracteriza porque en la evaluación inicial después del reporte de patología de adenocarcinoma de colon se realiza el protocolo de evaluación con estudios de imagen —llamados de extensión— para la búsqueda de metástasis (principalmente se realiza una tomografía axial computarizada de tórax y abdomen en fase simple y contrastada), y se considera etapa clínica IV si en el momento del diagnóstico de cáncer de colon por parte del patólogo se docu-



menta también enfermedad metastásica a algún órgano, principalmente el hígado, los pulmones y los ganglios distantes, e idealmente se recomienda documentar las metástasis a los órganos también mediante estudio de patología, aunque en la práctica clínica con frecuencia se puede omitir este paso si las condiciones del paciente requieren iniciar un tratamiento oportuno; es más relevante cuando se trata de lesiones únicas y que esta situación hace diferencia entre una etapa con oportunidad de curación, y en los casos de metástasis múltiples se privilegia la atención del paciente a realizar biopsias múltiples.

El término cáncer de colon recidivante o recurrente (también conocido como enfermedad recurrente o metastásica) se aplica al cáncer de colon diagnosticado en etapas tempranas (I, II y III) que recibió tratamiento oncológico previo con intención curativa (con cirugía y/o quimioterapia según la etapa) y durante el periodo de vigilancia se documentó la presencia de metástasis a distancia.

Es importante destacar que la etapa clínica IV (enfermedad metastásica al momento del diagnóstico patológico inicial) y la enfermedad recurrente representan todo un reto para cualquier oncólogo, y que la mejor forma de atender de manera efectiva este padecimiento es mediante la atención multidisciplinaria de todo el equipo médico (patólogos, radiólogos, biólogo molecular, oncólogo quirúrgico, médico, radiooncólogo, enfermeras especialistas, etcétera). Todo lo anterior favorece la toma de decisiones de manera efectiva y logra los mejores resultados de tratamiento para beneficio de los pacientes.

Dado lo complejo y extenso del tema, se mencionan de manera breve las variantes de la enfermedad metastásica con opciones de tratamiento útil, puntualizando siempre que cada manifestación o variante clínica de esta enfermedad requiere una valoración multidisciplinaria y la toma de decisiones considerando la preferencia del paciente.

Es importante destacar que las decisiones se toman teniendo en cuenta las principales guías de práctica clínica de referencia internacional, como son las de la Sociedad Americana de Oncología Clínica de EUA y la Sociedad Europea de Oncología Médica; es importante destacar que por lo relevante del tema para nuestra institución existen protocolos internos en la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) Hospital de Oncología que buscan resumir y consensuar la mejor evidencia disponible, adaptada a los recursos institucionales y que permitan lograr una atención con oportunidad y efectividad para los pacientes y sus familias. Un ejemplo de esto son los Protocolos de Atención Oncológica Integral, que de manera simplificada guían la toma de decisiones en la atención de los pacientes.

Opciones de tratamiento quirúrgico del cáncer de colon en etapa IV y recidivante o recurrente (también llamada enfermedad avanzada o metastásica)

En casos muy específicos entre 25 y 40% de los pacientes con metástasis hepáticas y pulmonares resecables se curan mediante cirugía. Los avances en las técnicas quirúrgicas y las pruebas con imágenes preoperatorias permiten mejorar la selección de los pacientes para la resección después de la interacción del equipo multidisciplinario y la evaluación de cada paciente en específico, que incluye sus comorbilidades y tratamiento quirúrgico previo, así como sus preferencias y estado funcional, entre muchas variables más.

Es importante destacar que, por lo extenso del tema y para hacer más comprensible el abordaje y el tratamiento del cáncer de colon en etapa IV y enfermedad avanzada, todas las consideraciones se hacen basadas en las principales guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Oncología Médica y la Sociedad Americana de Oncología Clínica principalmente.^{45,46}

Las opciones de tratamiento del cáncer de colon en estadio IV son las siguientes:

1. Resección quirúrgica del cáncer con recidiva local.
2. Resección quirúrgica y anastomosis o derivación de una lesión primaria obstructiva o hemorrágica para determinados casos metastásicos.

3. Resección de metástasis hepáticas para determinados pacientes que tienen metástasis (la tasa de curación a cinco años para la resección de metástasis solitarias o combinadas excede 20%) o ablación.
4. Resección de metástasis aisladas pulmonares u ováricas en determinados pacientes.
5. Radioterapia paliativa.
6. Quimioterapia paliativa.
7. Terapia dirigida.
8. Participación en ensayos clínicos en los que se evalúan nuevos fármacos y terapias biológicas o se comparan varios esquemas de quimioterapia o terapias biológicas, solos o en combinación.

Tratamiento de las metástasis hepáticas

Las metástasis hepáticas se presentan en aproximadamente 50% de los pacientes con cáncer de colon, sea en el momento del diagnóstico o en el momento de la recurrencia de la enfermedad. Si bien sólo una proporción pequeña de pacientes con metástasis hepáticas son aptos para someterse a una resección quirúrgica, los avances en las técnicas de ablación tumoral y en la administración de quimioterapia regional y sistémica ofrecen varias opciones de tratamiento:

- Cirugía.
- Quimioterapia neoadyuvante.
- Ablación local.
- Quimioterapia intraarterial.

Cirugía

Las metástasis hepáticas se pueden considerar resecables si reúnen las siguientes condiciones:

- Número limitado de lesiones.
- Localización intrahepática de las lesiones.
- Ausencia de compromiso vascular importante.
- Enfermedad extrahepática ausente o limitada.
- Reserva funcional hepática suficiente.

En la mayoría de los estudios no aleatorizados, como el ensayo *North Central Cancer Treatment Group* (NCCTG-934653 [NCT00002575]), una resección en la que se obtienen márgenes sin remanente tumoral se relacionó con tasas de supervivencia a cinco años de 25 a 40% para los pacientes con una metástasis hepática considerada resecable.

El perfeccionamiento de las técnicas quirúrgicas y los avances en las pruebas con imágenes preoperatorias han permitido mejorar la selección de pacientes para la resección.

Quimioterapia neoadyuvante para metástasis hepáticas irresecables

Los pacientes con metástasis hepáticas que se consideran irresecables a veces son aptos para resección si responden bien a la quimioterapia. Estos pacientes tienen tasas de supervivencia a cinco años similares a las de los pacientes con enfermedad resecable desde el momento del diagnóstico. No existe un consenso sobre el mejor régimen para convertir las metástasis hepáticas aisladas irresecables en metástasis hepáticas resecables.

Ablación local

La ablación por radiofrecuencia surgió como una técnica inocua (morbilidad grave de 2% y tasa de mortalidad < 1%) que a veces proporciona control tumoral a largo plazo. La ablación por radiofrecuencia y la ablación crioquirúrgica aún son opciones para los pacientes con tumores irresecables y para quienes no son aptos para una resección hepática.

Otras técnicas de ablación local que se han usado para tratar las metástasis hepáticas son la embolización y la radioterapia intersticial. Es posible sopesar el uso de una resección quirúrgica para los pacientes con metástasis pulmonares limitadas y los pacientes con metástasis pulmonares y hepáticas simultáneas. En los pacientes muy seleccionados se logra una supervivencia a cinco años.

Quimioterapia adyuvante o neoadyuvante para metástasis hepáticas resecables

La función de la quimioterapia adyuvante después de una resección con potencial curativo de metástasis hepáticas es incierta.

No hay evidencia científica de alto nivel que permita demostrar que la quimioterapia perioperatoria o posoperatoria mejore la supervivencia global de los pacientes sometidos a resección de metástasis hepáticas.

A pesar de lo anterior, y a partir del análisis posterior de la evidencia disponible, algunos médicos consideran que el tratamiento perioperatorio o posoperatorio es razonable en este subgrupo de pacientes, aunque con un bajo nivel de evidencia.

Quimioterapia intraarterial después de resección hepática

La quimioterapia intraarterial hepática con floxuridina para las metástasis hepáticas produce tasas de respuestas generales más altas, pero no mejoras uniformes para la supervivencia en comparación con la quimioterapia sistémica. En un metaanálisis de estudios aleatorizados llevados a cabo cuando sólo estaban disponibles las fluoropirimidinas para la terapia sistémica no se observaron ventajas en la supervivencia.

Se necesitan más estudios para evaluar este tratamiento y determinar si una quimioterapia sistémica combinada, más eficaz por sí sola, proporcionaría resultados similares a la terapia intraarterial hepática combinada con tratamiento sistémico.

En varios estudios se observó un aumento de los efectos tóxicos locales debido a la terapia de infusión hepática, destacando alteraciones en la función hepática y la esclerosis biliar mortal.

Cirugía en cáncer de colon estadio IV y recurrente

El tratamiento de los pacientes con cáncer de colon recurrente o avanzado depende de la ubicación de la metástasis. Para los pacientes con enfermedad recurrente local o metastásica al hígado como sitio único, o metastásica sólo en el pulmón, la resección quirúrgica es el único tratamiento con potencial curativo.

Terapia sistémica

Los siguientes medicamentos de quimioterapia fueron aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) de EUA y la Agencia Europea de Medicamentos para pacientes con cáncer colorrectal metastásico que se usan solos o combinados con otros fármacos:

- 5-fluorouracilo.
- Capecitabina.
- Irinotecán.
- Oxaliplatino.
- Bevacizumab.
- FOLFOXIRI (irinotecán, oxaliplatino, leucovorina y 5-FU).
- Cetuximab.
- Aflibercept.
- Ramucirumab.
- Panitumumab.

- Anticuerpo contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés) vs. un anticuerpo contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés) con quimioterapia de primera línea.
- Regorafenib.

Anticuerpos monoclonales

Bevacizumab

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal parcialmente humanizado que se une al VEGF. Es aceptable añadir bevacizumab a esquemas de quimioterapia como FOLFIRI o FOLFOX para pacientes que reciben tratamiento de primera línea de cáncer colorrectal metastásico.

Cetuximab

El cetuximab es un anticuerpo monoclonal parcialmente humanizado contra el EGFR. Debido a que el cetuximab afecta la señalización de tirosincinasa en la superficie de la membrana celular, los tumores con mutaciones que causan activación de las vías descendentes del EGFR, como las mutaciones en *KRAS*, no son sensibles a sus efectos. Añadir el cetuximab a una quimioterapia multifarmacológica mejora la supervivencia en los pacientes con cáncer de colon que carecen de una mutación en *KRAS* (es decir, *KRAS* natural o *wild type wt*).

Aflibercept

El aflibercept es una molécula anti-VEGF nueva que se evalúa como componente de la terapia de segunda línea para pacientes con cáncer colorrectal metastásico.

Ramucirumab

El ramucirumab es un anticuerpo monoclonal humanizado por completo que se une al receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular.

Panitumumab

El panitumumab es un anticuerpo totalmente humanizado contra el EGFR. La FDA lo aprobó para su uso en pacientes con cáncer colorrectal metastásico resistente a la quimioterapia. En ensayos clínicos se demostró la eficacia del panitumumab como fármaco único o de terapia combinada, lo que fue congruente con los efectos de cetuximab en la supervivencia sin progresión y la supervivencia global. Parece que hay un efecto de clase homogéneo.

Inhibidores de tirosincinasa

Regorafenib

El regorafenib es un inhibidor de múltiples vías de la tirosincinasa, como el VEGF. En septiembre de 2012 la FDA aprobó su uso en pacientes cuya enfermedad había progresado durante los tratamientos previos.

Encorafenib con cetuximab para pacientes con mutaciones V600E en BRAF

Las mutaciones V600E en *BRAF* se producen en alrededor de 10% de los cánceres colorrectales metastásicos y son indicadoras de mal pronóstico. A diferencia del melanoma, la monoterapia con un inhibidor de *BRAF* no ha demostrado beneficios en el cáncer colorrectal. Varios estudios han evaluado el tratamiento simultáneo dirigido a la vía EGFR-MAPK.

En abril de 2020 la FDA aprobó la combinación de encorafenib con cetuximab para los pacientes que recibieron tratamiento previo para el cáncer de colon metastásico con mutaciones V600E en *BRAF*.

Inmunoterapia

Alrededor de 4% de los pacientes con cáncer colorrectal en estadio IV tienen tumores con deficiencia en la reparación de errores de emparejamiento o con inestabilidad microsatelital, lo que también se conoce como inestabilidad microsatelital alta (IMS-A). El fenotipo IMS-A se relaciona con defectos en la línea germinal de los genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2*, y es el fenotipo principal que se observa en los tumores del cáncer colorrectal sin poliposis hereditario o síndrome de Lynch. En junio de 2020 la FDA aprobó el uso de pembrolizumab en pacientes con cáncer colorrectal metastásico con deficiencia en la reparación de errores de emparejamiento o IMS-A sin tratamiento previo. Se encuentran en curso estudios del tratamiento de primera línea con inhibidores duales de puntos de control. En mayo de 2017 la FDA aprobó el uso de pembrolizumab, un anticuerpo de la proteína de muerte celular programada 1, y en julio de 2017 aprobó el uso de nivolumab en pacientes con tumores con inestabilidad microsatelital que recibieron tratamiento a base de 5-FU, oxaliplatino e irinotecán. En julio de 2018 la FDA concedió la aprobación acelerada para la combinación de nivolumab con ipilimumab (inhibidor de CTLA-4) para tratar el cáncer colorrectal con IMS-A que progresó después de tratamientos previos a base de 5-FU, oxaliplatino e irinotecán.

El cáncer de colon en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología del Instituto Mexicano del Seguro Social

La UMAE Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional “Siglo XXI” del Instituto Mexicano del Seguro Social es única en su tipo, pues cuenta con toda la infraestructura necesaria para la atención oncológica integral.

Los pacientes que acuden a esta unidad médica provienen de diferentes regiones o estados de acuerdo con la organización administrativa del Instituto, y es la Ciudad de México (regiones DF Sur y DF Norte) el principal lugar de referencia dada la gran densidad poblacional —representa 54.1% del total de los casos atendidos—, seguida por el Estado de México (33.9%) (regiones de México Oriente y Poniente, UMAE Hospital de Ginecoobstetricia N° 3 Centro Médico Nacional “La Raza”) y finalmente por todas las delegaciones de la República Mexicana con las que existen acuerdos de referencia naturales, como son Querétaro, Guerrero, Chiapas, Morelos e Hidalgo, ya que son delegaciones a las que sí les corresponde la atención en dicha UMAE; sin embargo, está abierta a la atención del total de pacientes del país si se requiere de manera específica. Los datos de la División de Epidemiología de la unidad permiten documentar un rango de consultas diarias de 800 a 1,000, con una mediana de 850 atenciones por día, que muestra que la UMAE Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional es la que mayor atención otorga de este servicio. En la distribución por sexo predomina en los hombres a razón de 58 vs. 42% en las mujeres; el grupo etario más predominante es el de 60 a 64 años y la mediana de edad de presentación es a los 60 años.

Antes de la pandemia por COVID-19 en 2019 se recibieron casi 14,000 casos nuevos de cáncer en una unidad (13,827, según los datos de la Oficina de Información Médica y Archivo Clínico), lo que representó un incremento de 40%, en comparación con el total de casos atendidos en 2010.

Tomando en cuenta los datos anteriores y lo importante que es la UMAE para la atención oncológica integral del adulto mayor y un mejor sistema de seguridad social en el país, aunado al hecho de que las estimaciones de atención con terapias innovadoras en el hospital le otorgan de 20 a 30% del total de casos atendidos con nuevos fármacos en todo el país, se explica la relevancia de la presente información. Lo anterior se ilustra en el cuadro VII-3 mediante el tipo de cáncer y el número de casos atendidos por año en el país en años recientes.

Como se observa en el cuadro VII-3, el cáncer colorrectal representa el cuarto lugar de atenciones de primera vez y representa 7% del total de casos nuevos; quitando el cáncer de piel, que no se considera una causa grave de cáncer, representa la tercera causa de enfermedad oncológica en la unidad, lo que es acorde a lo reportado en la literatura mundial.

Cuadro VII-3. Total de casos nuevos atendidos en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional "Siglo XXI", 2019 y 2020. División de Epidemiología

Tipo de cáncer	CIE 10	2019	%	2020 (OCT)	%
Todos los cánceres		13,823	100	10,169	100
Cáncer de mama	C50	2,134	15.4	1,797	17.7
Cáncer de próstata	C61	1,457	10.5	920	9.0
Cáncer de piel no melanoma	C44	1,337	9.7	720	7.08
Cáncer de colon y recto	C18-C21	953	6.9	725	7.1
Cáncer de bronquios y pulmón	C34	696	5	379	3.7
Cáncer de estómago	C16	659	4.8	418	4.1
Cáncer cervicouterino	C53	653	4.7	363	3.6
Cáncer de tiroides	C73	596	4.3	489	4.8
Neoplasias malignas de tejidos conectivos y blandos	C49	572	4.1	269	2.6
Cáncer de hígado	C22	506	3.7	303	3.0
Cáncer de riñón y otros urinarios	C64-C66	502	3.6	364	3.6
Cáncer de páncreas	C25	423	3.1	243	2.4
Cáncer del cuerpo del útero	C54	359	2.6	388	3.8
Cáncer de testículo	C62	330	2.4	257	2.5
Linfoma no Hodgkin	C82-C85	290	2.1	238	2.3
Melanoma de piel	C43	231	1.7	94	0.9
Cáncer de ovario	C56	235	1.7	232	2.3
Cáncer de vejiga	C67	202	1.5	183	1.8
Cavidad oral	C00-C13	197	1.4	151	1.5
Neoplasias malignas del sistema nervioso	C70-72	182	1.3	218	2.1
Neoplasias malignas de ojo y anexos	C69	172	1.2	79	0.8
Cáncer de laringe	C32	117	0.8	86	0.8
Cáncer de esófago	C15	99	0.7	60	0.6
Mieloma múltiple	C90	80	0.6	87	0.9
Leucemia	C91-C95	77	0.6	61	0.6
Neoplasia de vesícula y vías biliares	C23-C24	52	0.4	89	0.9
Linfoma de Hodgkin	C81	32	0.2	87	0.8
Neoplasias malignas de hueso y cartílago articular	C40-41	29	0.2	83	0.8
Mesotelioma maligno	C45	9	0.1	7	0.1

CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades.

En la figura VII-2 se describe el total de casos nuevos de cáncer de colon y recto atendidos cada año en el Servicio de Colon y Recto de la UMAE.

Como se puede observar, del total de casos nuevos atendidos en el Servicio de Colon y Recto cada año, se recibieron 968 casos nuevos en 2019; de ellos 44% fueron casos nuevos de cáncer de colon.

Tratamiento quirúrgico

Tratamiento con quimioterapia y terapia dirigida: oncología médica

Para la atención del cáncer de colon el Servicio de Oncología Médica se encuentra organizado en ocho consultorios, de los cuales dos están especializados en la atención de esta enfermedad, y se otorgan 150 tratamientos de quimioterapia ambulatoria en 24 h de servicio del área de quimioterapia de lunes a viernes, con atención de pacientes también dos turnos los días sábado.

Aproximadamente 35% de los tratamientos de quimioterapia ambulatoria se otorgan para la atención de esta enfermedad, con gran experiencia en tratamiento infusional acorde a las guías de práctica clínica de referencia internacional.

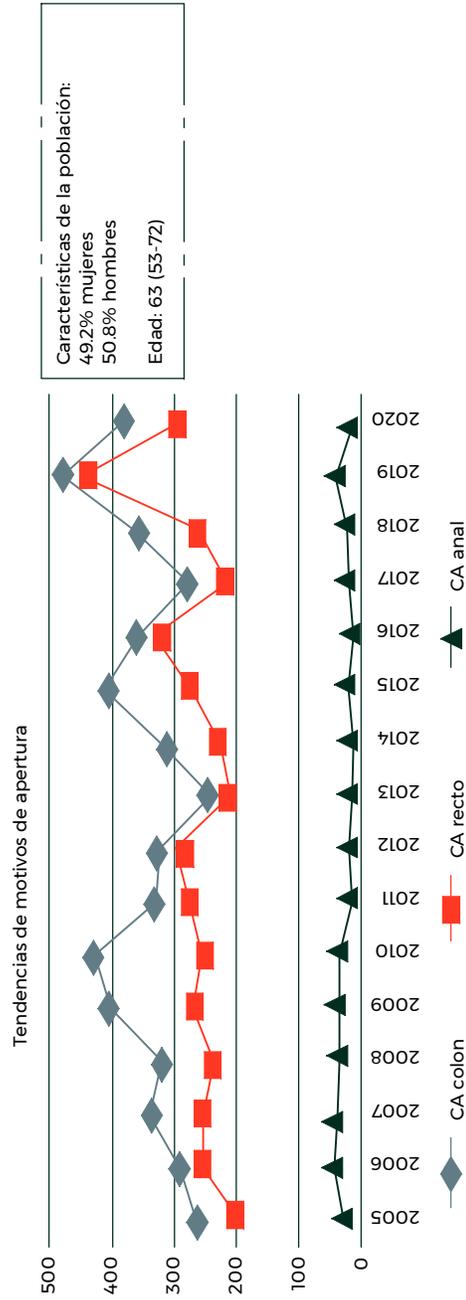
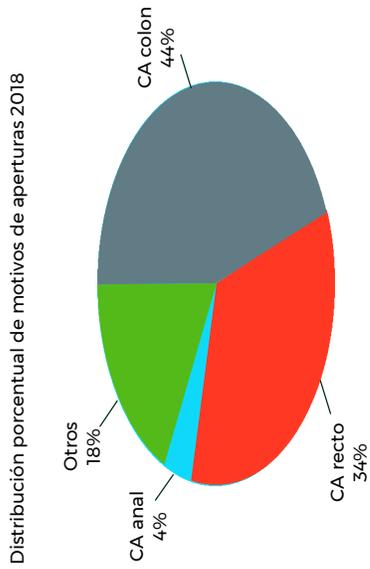
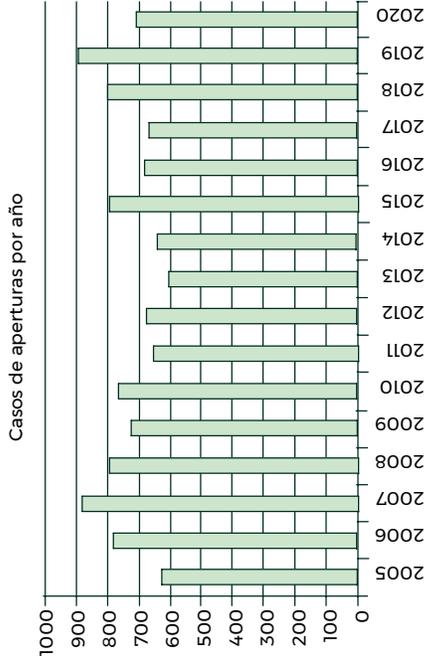
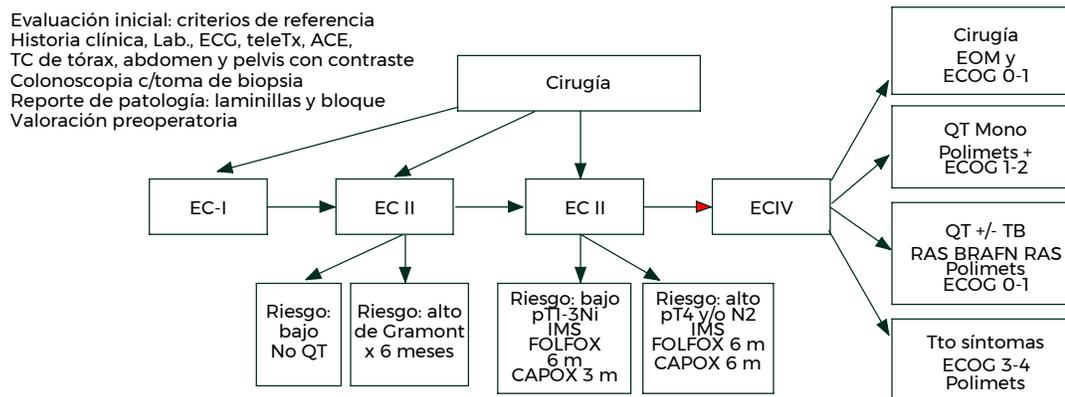


Figura VII-2. Aperturas de expedientes de colon y recto. CA: cáncer.



Seguimiento		
Evaluación	0 a 3 años poscirugía	3 a 5 años poscirugía
Examen físico y ACE	Cada 3 a 6 meses	Cada 6 a 12 meses
TAC toracoabdominal y pélvica	Cada 6 a 12 meses	Cada 12 meses
Colonoscopia: al primer año poscirugía	Cada 3 a 5 años	Cada 3 a 5 años

Instituto Mexicano del Seguro Social
 Dirección de Prestaciones Médicas
 Coordinación de UMAE
 Centro Médico Nacional
 "Siglo XXI"
 UMAE Hospital de Oncología
 CDMX, 2021

Figura VII-3. Protocolo de Atención Integral establecido para la atención del Cáncer de Colon en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología. Lab: estudios de laboratorios; ECC: electrocardiograma; tele Tx: telerradiografía de tórax; ACE: antígeno carcinoembrionario; TC: tomografía computarizada; EC: etapa clínica; QT: quimioterapia; FOLFOX: irino tecán, oxaliplatino, leucovorín y 5-fluorouracilo; CALPOX; capecitabina y oxaliplatino; QT: quimioterapia; m: meses. Tto: tratamiento; UMAE: Unidad Médica de Alta Especialidad.

En el cuadro básico institucional se cuenta con tratamientos dirigidos como bevacizumab y cetuximab, y están en evaluación otras terapias para su acceso.

En la figura VII-3 se presenta el Protocolo de Atención Integral establecido para la atención del cáncer de colon en la UMAE Hospital de Oncología.

CONCLUSIÓN

El cáncer de colon es una enfermedad muy compleja en cuanto a la carcinogénesis, el cuadro clínico en el momento del diagnóstico, la evaluación y la toma de decisiones de tratamiento, lo que que representa un gran reto para su atención y tratamiento óptimo.

Es uno de los mejores ejemplos de necesidad de atención integral multidisciplinaria para el logro de los mejores resultados de tratamiento oncológico.

Con el advenimiento de las técnicas de evaluación molecular y la mejor comprensión de los mecanismos biológicos de la enfermedad, es posible contar con mejores tratamientos que permitan buscar la curación en las etapas localizadas y regionales, y en los casos de enfermedad avanzada mejorar la esperanza de vida con calidad de vida mediante el enfoque de tratamiento personalizado.

REFERENCIAS

1. American Cancer Society: *Cancer facts and figures 2022*. American Cancer Society, 2022. Available online Notificación de salida. 2022.
2. **Johns LE, Houlston RS:** A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol* 2001;96(10):2992-3003.

3. **Imperiale TF, Juluri R, Sherer EA et al.:** A risk index for advanced neoplasia on the second surveillance colonoscopy in patients with previous adenomatous polyps. *Gastrointest Endosc* 2014;80(3):471-478.
4. **Singh H, Nugent Z, Demers A et al.:** Risk of colorectal cancer after diagnosis of endometrial cancer: a population-based study. *J Clin Oncol* 2013;31(16):2010-2015.
5. **Srinivasan R, Yang YX, Rubin SC et al.:** Risk of colorectal cancer in women with a prior diagnosis of gynecologic malignancy. *J Clin Gastroenterol* 2007;41(3):291-296.
6. **Mork ME, You YN, Ying J et al.:** High prevalence of hereditary cancer syndromes in adolescents and young adults with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(31):3544-3549.
7. **Laukoetter MG, Mennigen R, Hannig CM et al.:** Intestinal cancer risk in Crohn's disease: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2011;15(4):576-583.
8. **Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V et al.:** Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol* 2011;22(9):1958-1972.
9. **Liang PS, Chen TY, Giovannucci E:** Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2009;124(10):2406-2415.
10. **Laiyemo AO, Doubeni C, Pinsky PF et al.:** Race and colorectal cancer disparities: health-care utilization vs. different cancer susceptibilities. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(8):538-546.
11. **Lansdorp VI, Kuntz KM, Knudsen AB et al.:** Contribution of screening and survival differences to racial disparities in colorectal cancer rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21(5):728-736.
12. **Ma Y, Yang Y, Wang F et al.:** Obesity and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *PLoS One* 2013;8(1):e53916.
13. **Steinberg SM, Barkin JS, Kaplan RS et al.:** Prognostic indicators of colon tumors. The Gastrointestinal Tumor Study Group experience. *Cancer* 1986;57(9):1866-1870.
14. **McLeod HL, Murray GI:** Tumour markers of prognosis in colorectal cancer. *Br J Cancer* 1999;79(2):191-203.
15. **Jen J, Kim H, Piantadosi S et al.:** Allelic loss of chromosome 18q and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994;331(4):213-221.
16. **Lanza G, Matteuzzi M, Gafá R et al.:** Chromosome 18q allelic loss and prognosis in stage II and III colon cancer. *Int J Cancer* 1998;79(4):390-395.
17. **Griffin MR, Bergstrahl EJ, Coffey RJ et al.:** Predictors of survival after curative resection of carcinoma of the colon and rectum. *Cancer* 1987;60(9):2318-2324.
18. **Johnston PG, Fisher ER, Rockette HE et al.:** The role of thymidylate synthase expression in prognosis and outcome of adjuvant chemotherapy in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 1994;12(12):2640-2647.
19. **Gryfe R, Kim H, Hsieh ET et al.:** Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;342(2):69-77.
20. **Iwashyna TJ, Lamont EB:** Effectiveness of adjuvant fluorouracil in clinical practice: a population-based cohort study of elderly patients with stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(19):3992-3998.
21. **Chiara S, Nobile MT, Vincenti M et al.:** Advanced colorectal cancer in the elderly: results of consecutive trials with 5-fluorouracil-based chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 1998;42(4):336-340.
22. **Popescu RA, Norman A, Ross PJ et al.:** Adjuvant or palliative chemotherapy for colorectal cancer in patients 70 years or older. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2412-2418.
23. **Dignam JJ, Colangelo L, Tian W et al.:** Outcomes among African-Americans and Caucasians in colon cancer adjuvant therapy trials: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(22):1933-1940.
24. **Meyerhardt JA, Mangu PB, Flynn PJ et al.:** Follow-up care, surveillance protocol, and secondary prevention measures for survivors of colorectal cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement. *J Clin Oncol* 2013;31(35):4465-4470.
25. **Benson AB, Bekaii Saab T, Chan E et al.:** Localized colon cancer, version 3.2013: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11(5):519-528.
26. **Martin EW, Minton JP, Carey LC:** CEA-directed second-look surgery in the asymptomatic patient after primary resection of colorectal carcinoma. *Ann Surg* 1985;202(3):310-317.
27. **Bruinvels DJ, Stiggelbout AM, Kievit J et al.:** Follow-up of patients with colorectal cancer. a meta-analysis. *Ann Surg* 1994;219(2):174-182.

28. **Lautenbach E, Forde KA, Neugut AI:** Benefits of colonoscopic surveillance after curative resection of colorectal cancer. *Ann Surg* 1994;220(2):206-211.
29. **Khoury DA, Opelka FG, Beck DE et al.:** Colon surveillance after colorectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum* 1993;39(3):252-256.
30. **Safi F, Link KH, Beger HG:** Is follow-up of colorectal cancer patients worthwhile? *Dis Colon Rectum* 1993;36(7):636-643.
31. **Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS et al.:** An evaluation of the carcinoembryonic antigen (CEA) test for monitoring patients with resected colon cancer. *JAMA* 1993;270(8):943-947.
32. **Rosen M, Chan L, Beart RW et al.:** Follow-up of colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 1998;41(9):1116-1126.
33. **Desch CE, Benson AB, Smith TJ et al.:** Recommended colorectal cancer surveillance guidelines by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1999;17(4):1312.
34. **Benson AB, Desch CE, Flynn PJ et al.:** 2000 update of American Society of Clinical Oncology colorectal cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol* 2000;18(20):3586-3588.
35. Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. Adopted on May 17, 1996 by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1996;14(10):2843-2877.
36. **Saclarides TJ, Szeluga D, Staren ED:** Neuroendocrine cancers of the colon and rectum. Results of a ten-year experience. *Dis Colon Rectum* 1994;37(7):635-642.
37. **Jessup J, Benson A, Chen V:** Colon and rectum. En: Amin MB, Edge SB, Greene FL et al.: *AJCC cancer staging manual*. 8^a ed. Springer, 2017:251-274.
38. **Lacy AM, García VJC, Delgado S et al.:** Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomized trial. *Lancet* 2002;359(9325):2224-2229.
39. **Schwenk W, Böhm B, Müller JM:** Postoperative pain and fatigue after laparoscopic or conventional colorectal resections. A prospective randomized trial. *Surg Endosc* 1998;12(9):1131-1136.
40. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators. *J Clin Oncol* 1999;17(5):1356-1363.
41. **Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ et al.:** Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol* 2004;22(10):1797-1806.
42. **Mamounas E, Wieand S, Wolmark N et al.:** Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with Dukes' B versus Dukes' C colon cancer: results from four National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies (C-01, C-02, C-03, and C-04). *J Clin Oncol* 1999;17(5):1349-1355.
43. **Willett CG, Fung CY, Kaufman DS et al.:** Postoperative radiation therapy for high-risk colon carcinoma. *J Clin Oncol* 1993;11(6):1112-1117.
44. **Willett CG, Goldberg S, Shellito PC et al.:** Does postoperative irradiation play a role in the adjuvant therapy of stage T4 colon cancer? *Cancer J Sci Am* 1999;5(4):242-247.
45. **Schild SE, Gunderson LL, Haddock MG et al.:** The treatment of locally advanced colon cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(1):51-58.
46. **Cervantes A, Adam RS, Roselló et al.,** ESMO Guidelines Committee: Metastatic colorectal cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023;34(1):10-32.
47. **Benson III, Al B, Venook AP, Al-Hawary MM:** Rectal cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2022;20(10):1139-1167.







IMSS

CAPÍTULO VIII

Hematología

Sergio Adrián Cleto Gutiérrez, Luis Gilberto Silva Michel, Alejandra B. Pérez Lizardi,
Martha E. Valdés Flores, Isabel Katherine Lastra Germán, Carlos Abel Rojas Aquino,
Alinka Socorro García Camacho, Sindy Salinas Avendaño



TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Sergio Adrián Cleto Gutiérrez, Luis Gilberto Silva Michel

Definición

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es un procedimiento de terapia celular que pretende la sustitución de un sistema hematopoyético previamente alterado por otro capaz de reconstituir una hematopoyesis normal.

Los progenitores hematopoyéticos (PH) se definen como las células capaces de repoblar a largo plazo todos los linajes hematopoyéticos cuando son trasplantados a receptores sometidos a un tratamiento mieloablatoivo que permita su injerto, y con esto la cura de diferentes padecimientos neoplásicos y no neoplásicos. Existen en general dos modalidades de obtención de CPH, lo que a su vez determina el tipo de trasplante de CPH; se muestran en el cuadro VIII-1.

Ambas modalidades tienen indicaciones bien establecidas y ampliamente utilizadas como parte del tratamiento de enfermedades hematológicas neoplásicas, aplasias medulares, inmunodeficiencias y enfermedades congénitas del sistema hematopoyético. De igual forma, su utilidad es aplicable para el tratamiento de algunos tumores sólidos (tumores cerebrales, sarcomas, tumores germinales, cáncer de mama), y en el tratamiento de algunas enfermedades autoinmunitarias.

Para el caso del trasplante alogénico es necesario comprender los conceptos básicos de la histocompatibilidad y las funciones del sistema HLA (*human leucocyte antigens*) en su interacción con

Cuadro VIII-1.

Tipo de trasplante	Obtención
Autólogo	<ul style="list-style-type: none">• El mismo paciente es el donador• Donador HLA compatible:<ul style="list-style-type: none">• Emparentado• No emparentado• Cordón umbilical• Haploidéntico
Alogénico	



el complejo mayor de histocompatibilidad expresado en un grupo de genes en el brazo corto del cromosoma 6.

En términos de compatibilidad, ésta es determinada por dos clases de moléculas HLA: las de clase I (formadas por los antígenos HLA-A, HLA-B y HLA-C) y las de clase II (antígenos HLA-DR, HLA-DQ y HLA-DP).

La disparidad de estos antígenos (*mismatch*) entre donante y receptor se relaciona con el grado y la severidad de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH), así como con el rechazo del injerto. El sistema HLA se hereda con carácter mendeliano, es decir, se recibe un haplotipo de cada progenitor, por lo que la probabilidad de tener un hermano compatible idéntico es de 25% y la probabilidad de que dos personas no emparentadas compartan el mismo HLA es de 1/50,000 a 1/100,000.

Indicaciones

Dependiendo del objetivo del TPH a realizar, éste puede ser, como se comentó antes, para sustituir una determinada población celular defectuosa, insuficiente o neoplásica por una normal procedente de un donante sano, lo que a su vez brinda el beneficio del efecto injerto *vs.* tumor, como es el TCPH alogénico, o en contraparte permitir la administración de altas dosis de quimioterapia con fines de erradicación de enfermedad, pero evitando una mielosupresión prolongada o irreversible mediante la administración de CPH “de rescate” del propio paciente, como es el caso del TCPH autólogo. En muchos casos este rescate hematopoyético tiene finalidades curativas, como en el caso de los linfomas, pero en otras se aplica con el objetivo de profundizar y prolongar la respuesta a tratamientos previos.

La indicación de trasplante está siempre sujeta al diagnóstico y el estado actual de la enfermedad, así como la funcionalidad del paciente y la disponibilidad o no de potenciales donadores de CPH (cuadro VIII-2).

Quimioterapia mieloablativa

El objetivo del tratamiento de acondicionamiento es conseguir una actividad antitumoral eficiente que al mismo tiempo facilite el injerto de las CPH al abrir disponibilidad de espacio en la médula ósea receptora. Lo anterior se logra con una combinación de quimioterapia asociada o no a radioterapia a altas dosis y de acuerdo a esquemas vigentes.

La administración de quimioterapia en altas dosis busca, por lo tanto, la erradicación de la enfermedad, pero se encuentra asociada a alta morbilidad relacionada con el trasplante.

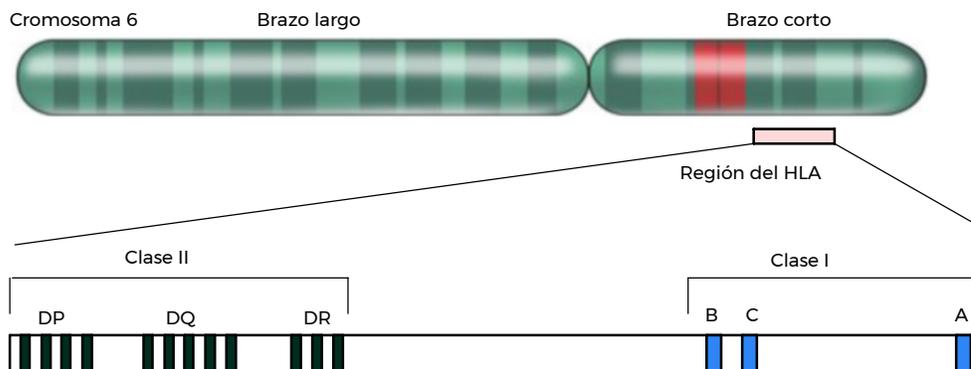


Figura VIII-1. Complejo del *human leucocyte antigens* (HLA).

Cuadro VIII-2.

Trasplante autólogo	Trasplante alogénico
<ul style="list-style-type: none"> • Mieloma múltiple • Linfoma no Hodgkin • Linfoma de Hodgkin • Tumores sólidos • Enfermedades autoinmunitarias • Síndrome de POEMS 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades adquiridas • Aplasia medular severa • Leucemias agudas • Mielofibrosis • Síndromes mielodisplásicos • Enfermedades hereditarias • Linfomas (de Hodgkin y no Hodgkin) • Mieloma múltiple

En TPH alogénicos los regímenes tradicionales son llamados “mieloablativos”, y consisten en dosis máximas de quimioterapia/radioterapia; sin embargo, debido a la alta toxicidad asociada, y para poder incluir pacientes más añosos o pacientes con comorbilidades significativas, se han desarrollado los acondicionamientos de intensidad reducida o no mieloablativos. El principio de estos regímenes es administrar fármacos inmunosupresores para permitir la enfermedad de injerto contra tumor (EICT) como evento principal de control antitumoral.

En TPH autólogos el objetivo es administrar dosis altas de quimioterapia para eliminar las células tumorales residuales, luego rescatar al paciente de la aplasia medular secundaria, con sus propias células recolectadas y almacenadas previamente. No existe EICT, y el control de la enfermedad se debe a las altas dosis de quimioterapia.

Entre los medicamentos más utilizados están ciclofosfamida, busulfán, fludarabina, melfalán, etopósido, citarabina, carmustina y globulina antitumócito. Existen regímenes de acondicionamiento que contienen quimioterapia en combinación con irradiación corporal total (ICT); sin embargo, se están desarrollando nuevos protocolos sin ICT con resultados similares, debido al alto riesgo de mielodisplasia y cánceres secundarios asociados a ICT.

Después de administrar el régimen de acondicionamiento (cuadro VIII-3) los pacientes desarrollan pancitopenia profunda por un periodo aproximado de 10 días, que dependerá de la fuente de las células hematopoyéticas (autólogas vs. alogénicas), el régimen de acondicionamiento (mieloablativo o no) y el desarrollo de infecciones.

No existe a la fecha un esquema de acondicionamiento que haya demostrado ser mejor que otro en la supervivencia a largo plazo de los pacientes.

Reinfusión

Una vez alcanzada una movilización exitosa de CPH y una cosecha adecuada para trasplante, que en el caso del trasplante autólogo el mínimo ideal requerido debe ser de 1.5×10^6 y para el caso del alogénico de 2.5 a 3×10^6 células CD34+, se procede la mayoría de las veces en el caso del autotrasplante a la criopreservación de CPH, procedimiento que requiere su mezcla con plasma fresco y dimetilsulfóxido (DMSO) a 10% para posteriormente conservarlas en tanques de nitrógeno líquido a -196 °C para en su momento dar paso al último momento crítico para garantizar la seguridad y eficacia del proceso.

El procedimiento de infusión es similar al que se realiza para la mayoría de los componentes sanguíneos. Se utiliza un filtro no leucorreductor (> 170 a 200 m) y únicamente puede administrarse concomitantemente con solución salina en caso necesario y previa premedicación iniciar lenta y progresivamente a fin de detectar posibles efectos adversos asociados principalmente al DMSO, que van desde disnea, taquicardia y disestesias hasta choque anafiláctico.

Cuadro VIII-3. Principales esquemas de acondicionamiento

Esquema	Tipo	Dosis	Días	Indicación
Melfalán 200	Ablativo (autólogo)	200 mg/m ²		Mieloma múltiple
BEAM	Ablativo (autólogo)			
BCNU		300 mg/m ²	-6	Linfoma no Hodgkin
Etopósido		800 mg/m ²	-5, -4, -3, -2	Linfoma de
ARAC		800 mg/m ²	-5, -4, -3, -2 -1	Hodgkin
Melfalán		140 mg/m ²		
BeEAM	Ablativo (autólogo)			
Bendamustina		200 mg/m ²	-7 y -6 -5, -4, -3,	Linfoma de
Etopósido		200 mg/m ²	-2	Hodgkin
Citarabina		200 mg/m ²	-5, -4, -3, -2,	Linfoma no Hodgkin
Melfalán		140 mg/m ²	-1	
BUCY	Ablativo (autólogo-alo génico)			
Busulfán		16 mg/m ²	-7,-6, -5, -4	Linfomas
Ciclofosfamida		120 mg/kg	-3, -2	Leucemias Síndrome mielodisplásico
Bu/Mel	Ablativo (autólogo)			
Busulfán		16 mg/m ²	-5, -4, -3, -2	Mieloma múltiple
Melfalán		140 mg/kg	-1	Linfomas
ICE	Ablativo (autólogo)			
Ifosfamida		4 g/m ² /día	-6, -5, -4, -3	Linfomas
Carboplatino		500 mg/m ²	-6, -5, -4	Tumor germinal
Etopósido		500 mg/m ²	-6,- 5, -4	
Cy/VP/TBI	Ablativo intensi- ficado (alogé nico)			
Ciclofosfamida		120 mg/kg	-6, -5	Linfomas
Etopósido		30 a 60 mg/kg	-4	Leucemias
TBI (Gy)		12 a 13.8 Gy	-3, -2, -1	Síndrome mielodisplásico
Flu/TBI	No mieloablativo (alogénico)			
Fludarabina		90 mg/m ²	-4, -3, -2	Linfomas
TBI		2 Gy	-2	Leucemias Síndrome mielodisplásico
Flu/TBI	No mieloablativo (alogénico)			
Fludarabina		60 mg/m ²	-6, -5, -4, -3, -2	Linfomas
TBI		1 Gy	-2	Leucemias
*Haploidéntico			+3 y +4	Síndrome mielodisplásico
Ciclofosfamida		50 mg/kg		

La premedicación varía de acuerdo a la experiencia de cada centro. En nuestro hospital la difenhidramina 25 mg IV más hidrocortisona 100 mg IV 15 minutos antes de la infusión ha dado buenos resultados para evitar complicaciones durante la infusión de CPH.

El tiempo de infusión de CPH de aféresis (la más común) es de entre 10 y 30 minutos.

Complicaciones

En general se puede decir que el procedimiento de TCPH es un proceso complejo que amerita protocolos bien establecidos y experiencia clínica suficiente para reducir la tasa de complicaciones relacionadas con él, ya que pueden ser muchas y muy variadas, dependiendo de múltiples factores a diferenciar:

- **Tipo de TPH:** mayor incidencia de complicaciones en los trasplantes alogénicos comparados con los autólogos.

- **Enfermedad de base:** mayor riesgo de complicación en enfermedades neoplásicas.
- **Situación de la enfermedad:** aumenta la incidencia de complicaciones en enfermedad avanzada y/o activa.
- **Tratamiento de acondicionamiento:** varía dependiendo del esquema y la intensidad del mismo.
- **Edad y ECOG:** estado funcional del paciente, *fit no fit*.

Además, es importante clasificar estas complicaciones de acuerdo al momento en que se presentan; las podemos dividir en tres fases:

- Fase 1. Acondicionamiento:
 - Toxicidad gastrointestinal: mucositis, esofagitis, gastroenteritis.
 - Toxicidad pulmonar: neumonitis, fibrosis.
 - Toxicidad cardíaca: miocardiopatía (ciclofosfamida, antracíclicos).
 - Toxicidad neurológica: Arac, busulfán.
 - Toxicidad hepática: enfermedad venooclusiva sinusoidal (busulfán).
- Fase 2. Postrasplante:
 - Complicaciones derivadas de la aplasia medular: anemia, hemorragias e infecciones.
 - Complicaciones infecciosas (complicación más importante por su alta incidencia).
 - Infección bacteriana:
 - Gramnegativo (*Escherichia coli*, *Klebsiella* y *Pseudomonas*).
 - Grampositivos: estafilococo, estreptococo (catéteres venosos permanentes).
 - Virus: familia herpes virus.
 - Hongos: *Candida* y *Aspergillus*.
 - Protozoos: *Pneumocystis jirovecii*.
 - Enfermedad de injerto contra huésped (trasplante alogénico).
- Fase 3. Tardía: periodo que abarca de los tres meses al año postrasplante y, a menos que se trate de un fallo primario del injerto, la mayoría de estas complicaciones se presentan únicamente en el trasplante alogénico, y son:
 - EICH crónica.
 - Enfermedad por CMV.
 - Neoplasias secundarias.

Síndrome de obstrucción sinusoidal (enfermedad venooclusiva hepática)

Se refiere al conjunto de signos y síntomas derivados de la toxicidad hepática por la quimioterapia de acondicionamiento que ocasiona múltiples alteraciones metabólicas por daño celular que dan lugar a una oclusión concéntrica y progresiva de la luz sinusoidal hasta obstruir por completo la microcirculación, resultando en un daño hepático agudo con hipertensión portal postsinusoidal que progresa rápidamente a un síndrome hepatorenal que condiciona retención hídrica por reducción en la excreción renal de sodio.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas suelen observarse en etapas tempranas del trasplante, primeros 21 días después de la quimioterapia de acondicionamiento, aunque se han reportado casos hasta después del día 100.

El primer dato que debe llamar la atención antes del día +10 es el aumento de peso no atribuido a sobrecarga hídrica, con formación de terceros espacios, edema y ascitis. Suele haber hepatomegalia, en ocasiones dolorosa de intensidad variable, ictericia y alteración de las pruebas de función hepática con aumento de las transaminasas y la fosfatasa alcalina que puede llevar a una falla orgánica múltiple que una vez iniciada conlleva una mortalidad cercana a 80%, inclusive a pesar de las medidas terapéuticas.

Criterios de Baltimore:

- Bilirrubina > 2 mg/dL antes del día +21, y al menos dos de los siguientes:
 - Aumento de peso > 5% del basal.
 - Hepatomegalia.
 - Ascitis.

Criterios de Seattle modificados:

- Presencia antes del día +20 de al menos dos criterios de los siguientes:
 - Bilirrubina > 2 mg/dL.
 - Hepatomegalia, normalmente dolorosa.
 - Ascitis > 2% peso basal, no justificada.

Recientemente un grupo de autores estadounidenses propusieron nuevos criterios diagnósticos que destacan por su simplicidad y por no distinguir entre niños y adultos. (Cairo, 2020).

Prevención y tratamiento

Debido a la pobre respuesta terapéutica un papel fundamental son las medidas preventivas a tomar en cuenta:

- Evitar en lo posible el busulfán vía oral.
- Si es posible evitar la asociación de dos agentes alquilantes y fármacos hepatotóxicos.
- Si la hepatitis viral activa retrasar el trasplante la hepatopatía previa confiere un mal pronóstico.
- Valorar quelación de hierro antes de TPH.

El uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM), antitrombina III, prostaglandina E₁ (PGE₁) y pentoxifilina (PTX) tiene un uso muy extendido sin una eficacia probada. Nivel de evidencia 2B.

El único agente con cierto grado de efectividad disponible para el tratamiento del síndrome de obstrucción sinusoidal es defibrotide a una dosis de 6.25 mg/kg cada 6 h en perfusión de 2 h mínimo por 21 días.

Enfermedad de injerto contra huésped

La enfermedad de injerto contra huésped es la complicación más importante en incidencia y morbimortalidad del trasplante alogénico producida por una respuesta inmunitaria de los linfocitos T del donador contra tejidos del receptor, por lo que se considera una enfermedad sistémica que compromete principalmente piel, mucosa gastrointestinal e hígado.

Entre los factores de riesgo que predisponen a una EICH más agresiva se encuentran el grado de disparidad (*mismatch HLA*), alosensibilización del donante (transfusiones o embarazos previos), origen de las CPH (cordón umbilical < médula ósea < sangre periférica), selección de células CD34+ y profilaxis (inmunosupresión pos-TAMO) entre otras.

La EICH se clasifica en aguda y crónica, dependiendo de si se presenta antes o después de los 100 días posteriores a la infusión de CPH.

Diagnóstico

Aunque el diagnóstico de EICH es en esencia clínico, se recomienda contar con la demostración histológica que lo corrobore, aunque no es necesaria para el inicio del tratamiento.

Existen variados sistemas de clasificación y pronósticos de la EICH aguda, y todos coinciden en que el grado se correlaciona con la mortalidad, de forma que el estadiaje tiene un impacto inversamente proporcional a la supervivencia, es decir, a mayor estadiaje menor supervivencia (cuadro VIII-4).

Cuadro VIII-4. Gradación por órganos

Órgano	Grado
Piel	1. Eritema maculopapuloso < 25% SC 2. Eritema maculopapuloso 25 a 50% SC 3. Eritrodermia generalizada 4. Eritrodermia generalizada con vesículas y descamación
Intestino	1. Diarrea 500 a 1,000 mL/día 2. Diarrea 1,000 a 1,500 mL/día 3. Diarrea > 1,500 mL/día 4. Dolor abdominal intenso con o sin íleo intestinal
Hígado	1. Bilirrubina entre 2 y 3 mg/dL 2. Bilirrubina entre 3.1 y 6 mg/dL 3. Bilirrubina entre 6.1 y 15 mg/dL 4. Bilirrubina > 15 mg/dL

Tratamiento de la enfermedad de injerto contra huésped

El tratamiento inicia desde la prevención como parte del régimen de acondicionamiento seleccionado en el que los fármacos más frecuentemente utilizados son los inhibidores de calcineurina, manteniendo niveles plasmáticos de ciclosporina alrededor de 200 ng/mL y tacrolimus de 10 a 15 ng/mL. El tratamiento de primera línea se inicia ante la sospecha de EICH con metilprednisolona de 1 a 2 mg/kg día, y en caso de afección intestinal budesonida 3 mg cada 12 h con reposo intestinal; si es refractaria se puede iniciar octreótida 100 µg cada 8 h IV.

Para el caso de piel el manejo inicial debe ser con corticosteroides tópicos; sólo en casos refractarios la opción más utilizada es el uso de PUVA.

La EICH crónica ocurre en 30 a 40% de los casos, generalmente durante el primer año después del trasplante, aunque también puede ocurrir más tarde. El ruxolitinib y el belumosudil son opciones de tratamiento para los pacientes refractarios a esteroides y otras terapias.

Injerto

El injerto después del trasplante de células madre hematopoyéticas se ha definido tradicionalmente como el primero de dos días consecutivos con un recuento absoluto de neutrófilos $> 500/\mu\text{L}$ ($> (x 0.5 \times 10^9/\text{L})$), lo cual sugiere una recuperación progresiva de la hematopoyesis y recuperación de las series celulares restantes (glóbulos rojos y plaquetas).

El injerto de plaquetas se define como el recuento de plaquetas $> 20 \times 10^9/\text{L}$ sin requerimientos transfusionales durante siete días seguidos.

El tiempo del injerto es aproximadamente de 15 a 20 días con PH de SP, de 20 a 25 días con PH de MOde y de 23 a 35 días después de la infusión PH de SCU.

Falla del injerto

- Afecta a $< 5\%$ de los pacientes en trasplante autólogo y hasta 10% en el trasplante alogénico.
- Se define como falla del injerto primario a la cuenta de neutrófilos $< 500 \times 10^9$, plaquetas $< 20,000 \times 10^9$ y Hb $< 8 \text{ g/dL}$ al día + 28 de la infusión de CPH (día + 42 en SCU).
- La falla del injerto secundario es aquel en el que tras haber conseguido una recuperación hematológica la cuenta de neutrófilos cae por debajo de 500×10^9 .
- Clínicamente se manifiesta en forma de pancitopenia persistente o reducción irreversible de los recuentos celulares. Se trata con corticoides, filgrastim o se puede requerir incluso un segundo trasplante.



Apoyo transfusional

Prácticamente todos los pacientes sometidos a TPH van a requerir soporte transfusional de algún hemocomponente, esto debido a la enfermedad, aunque más frecuentemente como resultado de la quimioterapia de acondicionamiento (mieloablativo > no mieloablativo)/(allogénico > autólogo).

Los productos hemoderivados deberán ser administrados con filtro de 170 mm, y ser leucorreducidos (equivalentes a componentes de donantes CMV negativos), y en caso de trasplantes allogénicos de cualquier tipo deberán transfundirse componentes irradiados a fin de disminuir el riesgo de enfermedad de injerto contra receptor asociado a la transfusión y al trasplante de CPH.

La indicación de transfusión en paciente postrasplantado se encuentra dictaminada en razón a:

1. Transfusión de concentrado eritrocitarios:
 - Hemoglobina:
 - < 7 g/mg/dL: paciente asintomático.
 - < 8 g/mg/dL: síndrome anémico o antecedentes cardiorrespiratorios.
 - < 10 mg/dL: con hemorragia activa.
2. Transfusión de aféresis plaquetaria:
 - Aféresis plaquetaria:
 - < 10,000: profilaxis en todos los pacientes.
 - < 20,000: con fiebre > 38 °C.
 - < 50,000: sangrado activo, procedimiento invasivo.
 - < 100,000: PL, cirugía ocular o SNC.

Transfusión de granulocitos

Los concentrados de granulocitos, aunque prácticamente en desuso, se pueden preparar a partir de donantes movilizados con FEC-G, mediante procedimiento de recolección por aféresis, y de los cuales se puede obtener por procedimiento entre 2 y 4×10^{10} .

La indicación en sepsis grave en paciente con aplasia es a dosis de un concentrado de granulocitos al día (cuadros VIII-5 y VIII-6).

Trasplante allogénico

Vigilar incompatibilidades:

- **Mayor:** existencia de anticuerpos vs. antígeno ABO del donante.
- **Menor:** existencia de anticuerpos en el donante contra antígenos ABO del receptor.
- **Mixta:** anticuerpos en donador y receptor.

Reconstitución inmunitaria

La reconstitución inmunitaria después de un trasplante de CPH es imprescindible para que los pacientes receptores de un trasplante de CPH recuperen su capacidad para combatir todo tipo de infecciones. Sin embargo, esta restauración de los componentes individuales del sistema inmunitario ocurre en diferentes líneas de tiempo. Los factores que influyen en esta recuperación dependen

Cuadro VIII-5. Reacciones transfusionales

	Prevalencia (x 100,000 unidades trasfundidas)
Reacción febril no hemolítica	De 1,000 a 3,000
Reacción alérgica	110
Anafilaxia	10
Hemólisis	De 3 a 8
TRALI (lesión pulmonar aguda)	1

Cuadro VIII-6. Compatibilidad transfusional

Trasplante autólogo	
Tipo	Puede recibir de:
A+	O+, O-, A+, A-
A-	O-, A-
B+	O+, O-, B+, B-
B-	O-, B-
AB+	TODOS
AB-	AB-, O-, A-, B-
O+	O+, O-
O-	O-

del tipo de trasplante, el tipo de donador, la histocompatibilidad, la fuente de CPH, la edad de donante-receptor, el régimen de acondicionamiento utilizado, la enfermedad subyacente y la presencia o no de EICH.

Esta reconstitución inmunitaria es fundamental para alcanzar el éxito del trasplante manteniendo un equilibrio entre el control de infecciones graves y la prevención de la recaída.

La reconstitución innata es la primera en recuperarse, y depende básicamente del injerto mieloide para que inicien así sucesivamente los procesos propios de la inmunidad celular:

1. Neutrófilos:
 - Fagocitosis.

Cuadro VIII-7. Incompatibilidades

Incompatibilidad mayor			
Paciente	Donador	Concentrado eritrocitario	Plaquetas/plasma
O	A	O	A o AB
O	B	O	B o AB
O	AB	O	AB
A	AB	A	AB
B	AB	B	AB
Incompatibilidad menor			
A	O	O	A o AB
B	O	O	B o AB
AB	O	O	AB
AB	A	A	AB
AB	B	B	AB
Incompatibilidad mixta			
A	B	O	AB
B	A	O	AB
Diferencias RhD			
-	+	+	Siempre y cuando no exista aloinmunización previa.
+	-	-	

Tomado de Carreras E, Rovira M, Valcárcel D: Manual de trasplante hematopoyético. Antares, 2022. Hematopoietic stem cell transplantation. *The EBMT Handbook*, 7ª ed, 2019.

- Acción bactericida.
 - Inmunidad antibacteriana/antifúngica.
2. Macrófagos:
 - Fagocitosis.
 - Presentación antigénica.
 - Producción de citocinas.
 3. Células dendríticas:
 - Fagocitosis.
 - Presentación antigénica.
 4. Células *natural killer*:
 - Injerto contra tumor.
 - Inmunidad antiviral.

La reconstitución adaptativa inicia después de los tres a seis meses postrasplante, pero puede tardar hasta dos años en concluir, y la recuperación es más rápida en pacientes que reciben trasplante autólogo de sangre periférica, dado el aumento de células T colaboradoras CD4+, a diferencia de los alogénicos, en los que la ausencia de células T colaboradoras necesarias para la estimulación de las células B resulta en una dificultad para el cambio de clase de inmunoglobulina de IgM a IgG después de la exposición antigénica. Esto explica por qué las inmunizaciones postrasplante alogénico inician después de 3 a 6.

- CD3/CD4 células T:
 - Regulación de la respuesta inmunitaria.
 - Células B colaboradoras (regulación).
 - Producción de citocinas.
 - Inmunidad antifúngica.
- CD3/CD8 células T:
 - Inmunidad antiviral.
 - Injerto contra tumor.
- Células B:
 - Producción de anticuerpos.
 - Presentación antigénica.^{1,2,4}

LINFOMA DE HODGKIN

Alejandra B. Pérez Lizardi, Martha E. Valdés Flores

Definición

El linfoma de Hodgkin es una neoplasia monoclonal de células B que se caracteriza por la presencia de células de Hodgkin Reed-Sternberg.⁷

Epidemiología

Representa hasta 10% de los linfomas en EUA.^{8,9} Tiene una presentación bimodal, con un pico en la tercera década de la vida y un segundo pico en mayores de 55 años de edad. En México se cuenta con estadísticas en las que la mediana de edad es de 36 años, encontrándose con enfermedad avanzada en 66%.¹⁰

Existe un predominio de la enfermedad en el sexo masculino.¹⁰

Patología

La célula maligna identificada en el linfoma de Hodgkin se denomina célula de Hodgkin Reed-Sternberg, la cual es una célula grande, bilobulada con dos o más núcleos con nucleolo eosinofílico. Estas células se derivan de linfocitos B centro germinal, pero carecen de receptores de células B.¹¹

El virus de Epstein-Barr (EBV), evidenciado por la presencia de LMP-1 o de los transcritos de EBV, se encuentra con alta frecuencia en los pacientes con linfoma de Hodgkin clásico, con predominio de la variedad de depleción de linfocitos.^{11,12}

Las células de Hodgkin Reed-Sternberg expresan CD30 y CD15. Otros marcadores de células B se encuentran disminuidos o ausentes, incluyendo CD20, CD19 y factores de transcripción OCT-2 y BOB1. PAX-5 también se expresa en la mayoría de los casos, y es de utilidad para distinguir el linfoma de Hodgkin clásico del linfoma anaplásico de células grandes.^{11,12}

En cambio, el linfoma de Hodgkin nodular de predominio linfocítico se caracteriza por presencia de células lobuladas, con núcleo vesicular y múltiples nucleolos localizados en la periferia, y cuenta con la pérdida parcial de fenotipo de células B. Estas células recuerdan la forma de palomitas de maíz. Este linfoma expresa marcadores B del centro germinal incluyendo BCL-6. Además, son CD30- y CD15-, y positivos para CD20, CD79a, PAX-5 y OCT-2.^{11,12}

Diagnóstico

Los pacientes generalmente se presentan con linfadenopatías de predominio en cuello, síntomas B definidos por fiebre mayor de 38 °C, diaforesis de predominio nocturno y pérdida involuntaria de peso de más de 10% en los últimos seis meses. Hasta 15% de los pacientes pueden presentar prurito.¹¹

Para realizar un diagnóstico definitivo se requiere una adecuada biopsia ganglionar, por lo que se prefiere la biopsia excisional o incisional. La estadificación se debe realizar mediante la realización de un PET-CT con FDG. La biopsia de hueso no es necesaria en la mayoría de los pacientes menores de 60 años de edad en caso de contar con PET-CT.²¹⁻¹⁴

El abordaje inicial debe incluir biometría hemática completa con diferencial, valoración de la función renal y hepática incluyendo albúmina antes del inicio del tratamiento. Además, se recomienda la realización de panel viral donde incluya VIH, hepatitis B y C. La velocidad de sedimentación globular (VSG) se encuentra elevada en la mayoría de los pacientes, y cuenta con valor pronóstico en estadios tempranos de la enfermedad. La deshidrogenasa láctica (DHL) rara vez se encuentra elevada, excepto en pacientes con enfermedad avanzada.^{11,12}

La valoración de la función pulmonar y cardíaca debe ser obtenida antes del inicio de tratamiento con quimioterapia cuando sea posible; sin embargo, no debe retrasar el inicio del tratamiento en pacientes jóvenes sin comorbilidades.¹¹

Otras manifestaciones pueden ser hipercalcemia, anemia, eosinofilia, leucocitosis, trombocitosis, linfopenia e hipoalbuminemia.¹¹

Clasificación según la Organización Mundial de la Salud

De acuerdo con la clasificación de la OMS para neoplasias linfoides de 2016, el linfoma de Hodgkin se divide en dos grandes grupos: el LH clásico (LHc), entre los que se incluyen variedad esclerosis nodular, celularidad mixta, depleción de linfocitos y predominio linfocítico, que se presentan en 95% de los casos, y el LH nodular de predominio linfocítico (LHNPL), el cual representa 5%¹² (cuadro VIII-8).

Estadificación

La estadificación del linfoma de Hodgkin se realiza mediante la clasificación de Ann Arbor¹² (cuadro VIII-9).

La clasificación se subdivide en A y B, siendo A la ausencia de síntomas B al diagnóstico y B la presencia de los mismos. La denominación de E se considera en los pacientes con enfermedad extranodal contigua o proximal. La enfermedad voluminosa se define como un solo conglomerado ganglionar de al menos 10 cm o mayor de un tercio del diámetro transtorácico.¹²



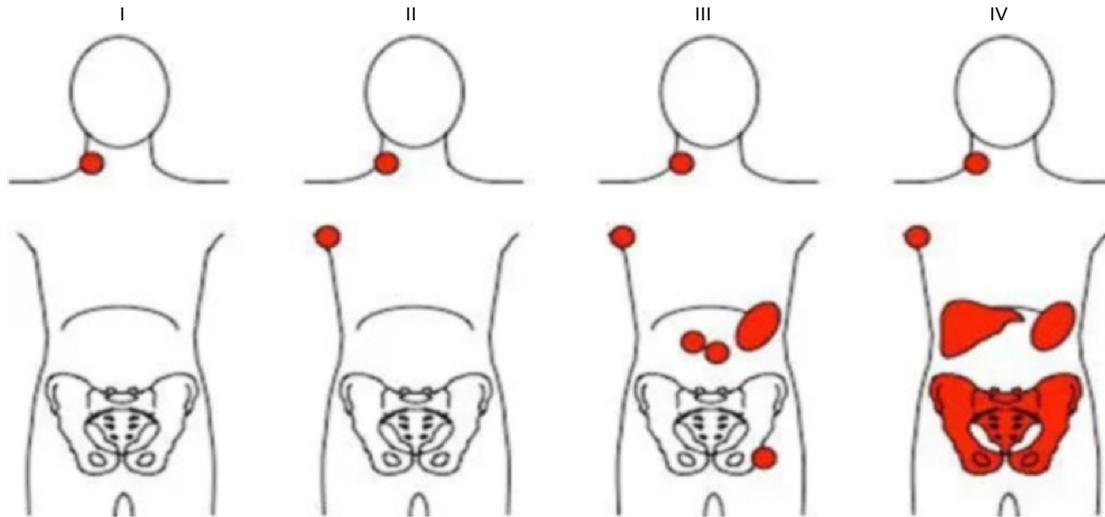


Figura VIII-2.

Los pacientes generalmente se clasifican en tres grupos: estadio temprano de riesgo favorable, estadio temprano de riesgo desfavorable y enfermedad avanzada.

Valoración de riesgo

La valoración de los factores de riesgo en los pacientes con estadio temprano se realiza como se muestra en el cuadro VIII-10.

En los pacientes con enfermedad avanzada se utiliza el score pronóstico internacional (IPS). Los pacientes con un IPS ≥ 3 tienen menores respuestas a tratamiento y requieren terapia más intensiva. Aproximadamente de 70 a 80% de los pacientes jóvenes con enfermedad avanzada se mantienen libres de enfermedad a 10 años con tratamiento convencional, en contraste con los pacientes con estadios tempranos, en los que la curación a largo plazo sobrepasa 90%.¹²

Cuadro VIII-8. Clasificación de neoplasias según la Organización Mundial de la Salud

Variación	Esclerosis nodular	Celularidad mixta	Rico en linfocitos	Depleción de linfocitos
Frecuencia	70%	25%	5%	< 1%
Sitios afectados	Mediastino (80%), bazo, pulmón, hueso, hígado	Adenopatías periféricas, mediastino, bazo, hígado	Adenopatías periféricas	Retroperitoneo y órganos abdominales
Enfermedad voluminosa	54%	Frecuente	Raro	Frecuente
Infiltración a médula ósea	3%	10%	ND	ND
Síntomas B	40%	Frecuentes	Raros	Frecuentes
Estadio clínico al diagnóstico	II	III-IV	I-II	III-IV
Infección asociada				

Cuadro VIII-9. Estadificación del linfoma de Hodgkin

Estadio I	Involucro de una región ganglionar
Estadio II	Involucro de dos o más regiones ganglionares o estructuras nodales del mismo lado del diafragma; los ganglios hiliares deben considerarse como lateralizados y, cuando se involucren ambos sitios, se constituye como estadio II. Todas las regiones nodales en el mediastino son consideradas como una sola región ganglionar, y el involucro hilar constituye un sitio adicional de involucro
Estadio III	Involucro de regiones nodales o estructuras linfoides en ambos lados del diafragma
Estadio IV	Enfermedad difusa o diseminada en uno o más órganos extranodales o tejidos más allá de los designados como E, con o sin ganglios linfáticos asociados

Tratamiento del linfoma de Hodgkin clásico

Tratamiento en estadios localizados con pronóstico favorable

Los pacientes con EC I/II sin ningún factor de riesgo se deberán enviar desde su consulta inicial a valoración por RT, y recibirán como tratamiento:

- a. Cuatro ciclos de ABVD, y al término se evaluará la respuesta con TAC:
 1. En caso de lograr respuesta completa: pasa a vigilancia.
 2. Respuesta parcial: recibirán dos ciclos adicionales de ABVD más RT.
 3. Falla o progresión: se otorgará segunda línea de tratamiento.
- b. En caso de optar por una opción de tratamiento guiada PET-CT *interim* posterior a los dos ciclos de ABVD:
 - Si PET *interim* negativa (puntuación de Deauville 1-2), los pacientes pueden ser tratados con un total de tres a cuatro ciclos de ABVD sin RT.
 - Si PET *interim* es positiva (Deauville 3-5), las opciones recomendadas incluyen un total de cuatro ciclos de ABVD más 30 Gy IF-RT (estudio RAPID) o completar tratamiento con BEA-COPP^{escalado} x 2 + IF-RT 30 Gy (estudios EORTC/LYSA/FIL H10 y CALGB 50604). Grado de recomendación A.
 - Riesgo emetogénico ABVD: alto (días 1 a 5).
 - Profilaxis antiemesis: ondansetrón 8 mg IV/VO o palonosetrón 0.25 mg IV más dexametasona 8 mg IV más aprepitant 125 mg VO o fosaprepitant 150 mg IV.
 - Soporte con FEC-G: se individualizará el requerimiento, como en pacientes > 65 años de edad, linfoma asociado a VIH, desnutrición, infiltración a médula ósea, etcétera.

Cuadro VIII-10. Estadio temprano

Organización	Factores de riesgo
EORTC ¹⁵	Edad > 50 años Masa mediastinal voluminosa VSG > 50 sin síntomas B VSG > 30 con síntomas B
NCCN ¹⁵	> 3 grupos ganglionares Masa mediastinal voluminosa VGS > 50 Cualquier síntoma B > 3 grupos ganglionares Cualquier enfermedad voluminosa > 10 cm



Cuadro VIII-11.

Número de factores de riesgo	FFP cinco años (%)	SG cinco años (%)
0	88	98
1	85	97
2	80	92
3	74	91
4	68	88
> 5	70	73

- Profilaxis antimicrobiana: riesgo de neutropenia febril bajo, considerar profilaxis TMP/SMX en paciente con VIH.
- Frecuencia: intervalos de 28 días (repetición día 29).
- Importante: toxicidad cardíaca de la doxorubicina a dosis acumuladas de 500 mg/m²; en todas las notas de indicación de quimioterapia deberá quedar documentada la dosis acumulada.

Tratamiento en estadios localizados con pronóstico desfavorable

Los pacientes con EC I/II con un pronóstico desfavorable recibirán como tratamiento:

- Seis ciclos de ABVD.
- En caso de tumor voluminoso: seis ciclos ABVD más RT (envío oportuno a RT).
- En caso de optar por una opción de tratamiento guiada PET-CT *interim* posterior a los dos ciclos de ABVD:
 - Si PET negativa, completar tratamiento con dos ciclos de ABVD más 30 Gy IF-RT o completar con cuatro ciclos de ABVD (sin RT).
 - Atendiendo a los resultados del estudio de Johnson y col., los pacientes con PET negativa tras dos ciclos de ABVD pueden completar tratamiento con cuatro ciclos de AVD sin RT. Grado de recomendación A.
- Frecuencia:** 21 días
- Mesna: 20% de la dosis de CFA a la hora 0, seguido de 40% de la dosis de CFA a las 2 y 6 h de haber comenzado la CFA.
 - Si PET positiva, completar tratamiento con dos ciclos de BEACOPP_{escalado} más 30 Gy IF-RT.

Riesgo emetogénico BEACOPP:

- Alto día 1: ondansetrón 8 mg IV/VO o palonosetrón 0.25 mg IV más dexametasona 8 mg IV más aprepitant 125 mg VO o fosaprepitant 150 mg IV

Cuadro VIII-12. Esquema AVBD

Fármaco	Dosis por m ² /SC y vía de aplicación	Dilución	Tiempo	Días de aplicación	Dosis máxima independiente de SC
Doxorrubicina	25 mg IV	250 cc NaCl a 0.9%	1 h	1 y 15	
Bleomicina	10 UI IV	-	Bolo	1 y 15	15 UI
Vinblastina	6 mg IV	100 cc NaCl a 0.9%	10'	1 y 15	
Dacarbazina	375 mg IV	500 cc			
NaCl a 0.9%	30'	1 y 15			

Cuadro VIII-13. Esquema BEACOPP_{escalado}

Fármaco	Dosis por m ² /SC y vía de aplicación	Dilución	Tiempo	Días de aplicación	Dosis máxima independiente de SC
Doxorrubicina	35 mg IV	250 cc NaCl a 0.9%	1 h	1	
Ciclofosfamida	1,250 mg IV	500 cc NaCl a 0.9%	1 h	1	
Etopósido	200 mg IV	0.2-0.4 mg/ mL	1 h	1-3	
Dacarbazina	375 mg IV	500 cc NaCl a 0.9%	30'	1 y 15	
Prednisona	40 mg VO	-	-	1-14	
Bleomicina	10 UI IV	-	Bolo	8	15 UI
Vincristina	1.4 mg IV	100 cc NaCl a 0.9%	Bolo	8	2 mg

- Moderado días 2 a 7: ondansetrón 8 mg IV/VO o palonosetrón 0.25 mg IV más dexametasona 8 mg IV ± aprepitant 125 mg VO o fosaprepitant 150 mg IV

Riesgo de neutropenia febril: intermedio.

- Factor estimulante de colonias de granulocitos (FEC-G): obligatorio en el día 8 y hasta que los leucocitos > 1,000 y el nadir sea superado: < 75 kg aplicar 300 µg, > 75 kg aplicar 450 µg.
- Profilaxis antimicrobiana: TMP/SX, fluconazol y aciclovir.

Tratamiento de primera línea en estadios avanzados

Definición de estadio avanzado según EORTC/GELA: estadios clínicos III-IV.

Los pacientes con LH en EC avanzados recibirán como primera línea:

- Seis ciclos de ABVD.
- Los pacientes que tienen un IPS ≥ 4 recibirán cuatro ciclos de BEACOPP_{escalado} como primera línea y al término TAC para evaluar respuesta.

En caso de seleccionar una opción de tratamiento guiada PET-CT *interim* posterior a los dos ciclos de ABVD:

- Si PET negativa, desescalar tratamiento con AVD cuatro ciclos.
- Si PET positiva, escalar tratamiento con tres ciclos de BEACOPP_{escalado}. Si la PET después de tres ciclos es negativa, se otorga un ciclo adicional. En caso de ser positiva se otorgará un esquema de segunda línea.

Tratamiento en recaída o refractarios

En los pacientes con enfermedad refractaria o recaída se deberá realizar toma de nueva biopsia.

En los pacientes refractarios ABVD se iniciará tratamiento de segunda línea y se enviará a valoración por trasplante para realizar su movilización en cuando sea posible para disminuir el riesgo de falla a la movilización, ya que el TCPH es el tratamiento de elección en pacientes con LH en recaída o refractariedad quimiosensible.

Se propone en nuestro servicio tratamiento de segunda línea en paciente candidato a TCPH con esquema basado en brentuximab vedotina (BV):

- Brentuximab vedotina más bendamustina o brentuximab vedotina más nivolumab.
- En tanto es autorizado BV/nivo se otorgará como segunda línea esquema GDP (gemcitabina más dexametasona más cisplatino) y se realizará evaluación al término del tercer ciclo; de lograr al menos respuesta parcial se enviará a valoración por trasplante.

Cuadro VIII-14. Esquema GDP

Fármaco	Dosis por m ² /SC y vía de aplicación	Días de aplicación
Gemcitabina	1,000 mg IV	1 y 8
Dexametasona	40 mg DE* IV/VO	1-4
Cisplatino	75 mg IV	1
Frecuencia: 21 días		
Brentuximab más bendamustina se administra en ciclos con intervalo de 21 días		
Brentuximab	1.8 mg/kg	1
Bendamustina	90 mg/m ²	1 y 2
Frecuencia: 21 días		
Brentuximab más nivolumab		
Brentuximab	1.8 mg/kg	1
Nivolumab	3 mg/m ²	8: ciclo 1 Ciclo 2-4 en día 1
Frecuencia: 21 días		

* DE: dosis estándar.

- En paciente no candidato a TCPH se otorgará como segunda línea GDP (cuadro VIII-14).

Se otorgará como tercera línea en nuestro servicio esquema ICE; de no haber recibido BV o nivolumab se podrá combinar con ICE (cuadro VIII-15).

Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular

El estándar de tratamiento para pacientes con enfermedad temprana es radioterapia. A los pacientes con estadio clínico 1a se les realizará resección más *watch and wait* (esperar y vigilar) o IFRT de 20 a 30 Gy. Existe controversia con respecto al uso de quimioterapia; sin embargo, se ha visto que los pacientes con riesgo desfavorable se benefician de quimioterapia, en particular el esquema ABVD seguido de RT a campo involucrado. Por ello los pacientes con riesgo desfavorable serán tratados con ABVD más rituximab a 375 mg/m².

Hematología y trasplante de células hematopoyéticas

El Servicio de Hematología desde hace cuatro décadas ha sido parte importante del entonces Hospital de Oncología, actualmente UMAE Hospital de Oncología. A lo largo de este tiempo no sólo ha sido un espectador en relación al auge de los avances diagnósticos y terapéuticos de las enfermedades hematooncológicas a nivel mundial, sino que también han participado un número significa-

Cuadro VIII-15. Esquema ICE

Fármaco	Dosis y vía de aplicación	Dilución	Tiempo	Días del ciclo
Etopósido	100 mg/m ² IV	0.4 mg/mL SS a 0.9%	1 h	1-3
Carboplatino	AUC 5 (800 mg dosis máxima) IV	500 cc SG a 5%	1 h	2
Ifosfamida más mesna	5 g/m ² + 5 g/m ²	SS a 0.9%	Infusión continua 24 h	2

Frecuencia: 15 días.

tivo de médicos especialistas del Servicio de forma activa y entusiasta en la adecuación de terapias, entre las que destacan la terapia combinada, el uso de dosis densas de quimioterapia, también llamadas megadosis, que han sido factibles gracias a la aparición y el uso de factores de crecimiento hematopoyético; el advenimiento de inhibidores de tirosinasa, la aparición de los anticuerpos monoclonales, los inhibidores de proteosomas y los inmunomoduladores, participando activamente en protocolos internacionales para su uso y su implementación en las terapias blanco; el apoyo transfusional con la implementación de la aféresis, la profilaxis antimicótica y antibacteriana, y que hoy han modificado drásticamente la evolución, el comportamiento de las enfermedades y la sobrevida de nuestros pacientes, de lo cual existe evidencia bibliográfica publicada en revistas de alto impacto. Durante este tiempo también se ha creado la Unidad de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas, específicamente en marzo de 1999, llevándose a cabo inicialmente la movilización, recolección mediante aféresis, criopreservación, conservación y biodisponibilidad, ya que en aquel momento no existían el área *ex profeso* en el Banco Central de Sangre ni la normativa institucional propiamente para trasplante, en lo que también se participó activamente.

Con base en nuestra experiencia y nuestro paso por el hospital es que ofrecemos esta opción práctica de consulta, esperando ser de ayuda en su práctica clínica.

LINFOMAS NO HODGKIN

Isabel Katherine Lastra Germán, Carlos Abel Rojas Aquino

Introducción

Constituye una de las neoplasias más comunes que se evalúan en la consulta de hematología. Se caracteriza por afectar a las células linfoides y sus progenitores. Este término engloba un amplio rango de neoplasias linfoides, lo cual se ve reflejado en la clasificación de neoplasias linfoides de la OMS de 2022. Se dividen en linfomas y proliferaciones linfoides de células B, linfomas y proliferaciones linfoides de células T y NK, neoplasias derivadas del estroma de tejidos linfoides.

Entre estas dos primeras categorías están incluidos los linfomas no Hodgkin (LNH) de células B, T y NK. El linfoma no Hodgkin es la séptima causa de cáncer de nuevo diagnóstico entre hombres y mujeres, constituyendo de 4 a 5% de los casos nuevos y de 3 a 4% de las muertes relacionadas por cáncer. En los datos prospectivos de la *National Cancer Database*, linfoma difuso de células grandes B (LDCGB): 32%; linfoma de linfocitos pequeños/leucemia linfocítica crónica (LLP/LLC): 19%; linfoma folicular (LF): 17%; linfoma de la zona marginal (LZM): 8%; linfoma de células del manto (LCM): 4%, y linfoma de células T periférico no especificado (LCTP-NOS): 2% fueron los principales subtipos.

Su incidencia ha incrementado en forma moderada desde mediados de 1990, atribuido parcialmente a la infección por VIH y a la disminución de la mortalidad por otras causas. La mediana de edad de individuos con LNH ha incrementado en las dos últimas décadas. Como resultado de esto, los pacientes pueden tener comorbilidades significativas que limiten las opciones de tratamiento. Durante los últimos años se han realizado avances trascendentales en nuestra comprensión de la biología de linfocitos normales, que junto al desarrollo de inmunofenotipo y biología molecular nos han permitido clasificar de forma más precisa estas neoplasias y orientar hacia un tratamiento más específico. Esta revisión se enfocará en las neoplasias linfoides más frecuentes y recomendaciones de manejo para un tratamiento integral.

Linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B

Definición

Es un tipo de linfoma no Hodgkin caracterizado por la proliferación clonal de células malignas del centro germinal o el posgerminal. Usualmente la enfermedad es agresiva debido a su alto índice de

replicación. Se manifiesta como enfermedad ganglionar o extraganglionar. El compromiso de la médula ósea ocurre en 15 a 20% de los casos, y de 10 a 20% de los casos tienen compromiso medular discordante con un linfoma de células B de bajo grado.

Epidemiología

Es el tipo más común de linfoma, y representa aproximadamente de 25 a 30% de todos los LNH en el mundo. En EUA e Inglaterra la incidencia es aproximadamente siete casos por 100,000 personas por año. En Europa, en forma global, la incidencia es cercana a 4.92 casos por 100,000 personas por año. Se ha reportado un predominio del género masculino con 55% de los casos, con una mediana de edad de presentación de 64 años.

En México existen diferentes reportes publicados. Avilés y col. reportaron en el Hospital de Oncología del Instituto Mexicano del Seguro social de 1988 a 2014 el diagnóstico de 14,816 casos de LNH. El tipo celular histológico se distribuyó en 10,957 (73%) de estirpe B (sin especificar el subtipo) y 3,822 (26%) de estirpe T.

Recientemente Carballo y col. encontraron en centros de referencia de la Ciudad de México 2,355 casos de linfoma no Hodgkin de células grandes B (correspondientes a 55.9%), con mayor afectación del grupo etario entre 61 y 80 años (25%), seguido por el de 41 a 60 años (20%), con predominio del género masculino (51%). Esta incidencia mayor ha sido encontrada en otras publicaciones reportadas de Centroamérica y Sudamérica, sin poder definir aún qué papel juegan la genética y las características propias de la población.

Diagnóstico

El panel de inmunohistoquímica incluye CD20, CD3, CD5, CD10, CD45, BCL2, BC6, Ki67, IRF4/MUM1 y MYC. Las células neoplásicas expresan CD20, CD19, CD10 (de 30 a 60%), BCL6 (de 60 a 90%) e IRF4-MUM1 (de 35 a 65%). Casos raros pueden expresar CD5 (10%), y deben ser distinguidos de la variante blastoide de linfoma de células del manto. Pacientes con expresión de MYC y BCL2 o BCL6 deberían ser sometidos a estudios de FISH o cariotipo para la detección de rearrreglos de los genes MYC, BCL2 y BCL6. Este estudio permite la distinción con linfoma de células B difuso/linfoma de células B de alto grado con rearrreglos de MYC y BCL-2, que requieren un tratamiento diferente.

Mediante estudios de inmunohistoquímica (algoritmo de Hans) se ha podido distinguir dentro de LDCGB NOS subtipos con base en su célula de origen: centro germinal (GCB: CD10+; o BCL6+, IRF4/MUM1-) y no centro germinal (non-GCB:CD10-, IRF4/MUM1+; o BCL6-, IRF4/MUM1-). En los ensayos clínicos no se ha determinado que exista beneficio de un tratamiento distinto.

Clasificación de la Organización Mundial de la Salud, 2022

La familia de linfomas de células B grandes comprende un amplio grupo de tumores. Las diferencias con respecto a la clasificación previa se observan en los cuadros VIII-16 y VIII-17.

El linfoma de células B grande difuso no especificado de otra forma (NOS) representa el tipo más común, y está definido por células grandes, fenotipo de célula B madura y ausencia de criterios para las entidades específicas de linfomas de células B grandes.

Estadificación

Una vez confirmado el diagnóstico mediante biopsia excisional o incisional del ganglio afectado se debe proceder a una evaluación completa del paciente.

Se debe realizar historia clínica y examen físico completo. Los estudios de laboratorio deben incluir biometría hemática completa, química sanguínea, pruebas de función hepática, DHL, ácido úrico y electrolitos completos (evaluación de síndrome de lisis tumoral), serología viral para hepatitis B, C y VIH, β 2-microglobulina, además de prueba de embarazo en mujeres en edad fértil.

**Cuadro VIII-16. Clasificación de tumores hematolinfoides,
5ª edición: proliferaciones linfoides y linfomas de células B**

Clasificación OMS, 5ª edición	Clasificación OMS, 4ª edición
Linfoma difuso de células grandes B, no especificado (NOS)	Sin cambios
Linfoma de células grandes B rico en histiocitos/células T	Sin cambios
Linfoma difuso de células grandes B/linfoma de células B de alto grado con rearrreglos de MYC y BCL2	Linfoma de células B de alto grado con rearrreglos de MYC y BCL2 y/o BCL6
Linfomas de células grandes B ALK positivo	Sin cambios
Linfoma de células grandes B con rearrreglos de IRF4	Sin cambios
Linfoma de células B de alto grado con aberraciones 11q	Linfoma Burkitt-like con aberración 11q
Granulomatosis linfomatoide	Sin cambios
Linfoma difuso de células grandes B EBV positivo	Linfoma difuso de células grandes B EBV positivo, no especificado (NOS)
Linfoma difuso de células grandes B asociado con inflamación crónica	Sin cambios
Linfoma de células grandes B asociado a fibrina	Previamente considerado un subtipo de linfoma asociado con inflamación crónica
Linfoma de células grandes B asociado a sobrecarga de líquido	No incluido previamente
Linfoma plasmablástico	Sin cambios
Linfoma de células grandes B primario de sitios inmunitarios privilegiados	No previamente incluido. Abarca linfoma difuso de células grandes B primario de sistema nervioso central, vitreoretinal y testículo
Linfoma difuso de células grande B difuso primario cutáneo, tipo pierna	Sin cambios
Linfoma de células grandes B intravascular	Sin cambios
Linfoma de células grandes B primario mediastinal	Sin cambios
Linfoma de la zona gris primario mediastinal	Linfoma de células B, no clasificable, con características intermedias entre linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B y linfoma de Hodgkin
Linfoma de células B de alto grado, no especificado (NOS)	Sin cambios

Cuadro VIII-17. Características de linfomas de células grandes B primario de sitios inmunitarios privilegiados

	Descripción
Subtipos	<ul style="list-style-type: none"> • Linfoma de células grandes B primario de sistema nervioso central • Linfoma de células grandes B primario de la vitreoretina • Linfoma de células grandes B primario del testículo
Clínica	<ul style="list-style-type: none"> • Usualmente en adultos mayores de 60 años • Comportamiento agresivo • Pobre pronóstico
Morfología	Linfoma de células B grande
Inmunofenotipo	Corresponde a célula B activada: CD10-, MUM-1+, BCL6+ Negativo a virus de Epstein-Barr
Mutaciones	Mutaciones concomitantes MYD88 y CD79B

Cuadro VIII-18. Sistema de estadificación revisado para linfomas ganglionares primarios (clasificación de Lugano)

Estadio	Compromiso	Extraganglionar
Limitado		
I	Un ganglio o un grupo ganglionar contiguo	Lesión extraganglionar única sin compromiso ganglionar
II	Dos o más grupos ganglionares en el mismo lado del diafragma	Estadio I o II por afectación ganglionar con compromiso extraganglionar contiguo
Avanzado		
III	Ganglios en ambos lados del diafragma, ganglios arriba del diafragma con compromiso esplénico	No aplica
IV	Compromiso extraganglionar no contiguo	No aplica

Las amígdalas, el anillo de Waldeyer y el bazo son considerados tejido ganglionar.

Se complementará con aspirado más biopsia de médula ósea en casos seleccionados, además de estudios de imagen completos (TAC o PET-CT) y punción lumbar para pacientes en riesgo de compromiso de sistema nervioso central (SNC). De acuerdo a los sitios afectados se definirá a los pacientes como enfermedad en estadio temprano vs. avanzado (cuadro VIII-18).

Valoración del riesgo

La estadificación permite identificar los sitios posibles de enfermedad y determinar el pronóstico. El *International Prognostic Index* (IPI) y el *Revised-IPI* (R-IPI) clasifican grupos específicos de pacientes y asignan probabilidad de cura con terapia estándar: supervivencia libre de evento (SLE), supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG), como se observa en el cuadro VIII-19. El IPI está basado en la edad del paciente, el estadio de la enfermedad, el nivel sérico de DHL, ECOG y el número de sitios extraganglionares. En pacientes ≤ 60 años el IPI ajustado a edad usa el estadio cínico, ECOG y nivel sérico de DHL.

Predicción y manejo de enfermedad al sistema nervioso central

La edad > 60 años, DHL elevada, ≥ 2 sitios extraganglionares y compromiso de sitios extraganglionares específicos (médula ósea, testículos, riñón, glándula suprarrenal, mama y senos paranasales) han sido asociados con riesgo incrementado para recaída en el sistema nervioso central. La escala CNS-IPI separó a los pacientes en tres grupos basada en la probabilidad de desarrollar enfermedad al sistema nervioso central a los dos años: bajo (de 0 a 1 factor, riesgo 0.6%); intermedio (de dos a tres factores, riesgo 3%), y alto (de cuatro a seis factores, riesgo 10%).

Se considera riesgo incrementado de recaída en pacientes con cuatro a seis factores de riesgo de acuerdo a la escala CNS-IPI; linfoma asociado a VIH; linfoma testicular; linfoma de células B gran-

Cuadro VIII-19. Índice pronóstico internacional para pacientes tratados con R-CHOP o R-CHOP-like

Puntaje	Grupo de riesgo	SLE a tres años (%)	SLP a tres años (%)	SG a tres años (%)
De 0 a 1	Riesgo bajo	81	87	91
2	Riesgo intermedio-bajo	69	75	81
3	Riesgo intermedio-alto	53	59	65
De 4 a 5	Riesgo alto	50	50	59

des doble *hit* y triple *hit*; linfoma de células B grandes no especificado o con compromiso renal o suprarrenal. La punción lumbar (citológico, citoquímico y citometría de flujo) debería ser considerada para estos pacientes.

No existe consenso sobre la profilaxis a administrar en estos pacientes. Actualmente las guías de NCCN recomiendan de cuatro a ocho dosis de metotrexato intratecal o citarabina, o metotrexato sistémico (de 3 a 3.5 g/m²).

Tratamiento de primera línea

El tratamiento estándar considerado actualmente es el esquema R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona), como se muestra en la figura VIII-3. R-mini-CHOP (dosis disminuida de CHOP con una dosis convencional de rituximab) puede ser una alternativa válida para pacientes muy frágiles y pacientes > 80 años con comorbilidades, para mejorar tolerabilidad.

Los pacientes con linfoma difuso primario testicular están en riesgo incrementado de compromiso al sistema nervioso central y recurrencia escrotal contralateral, incluso cuando se presentan con enfermedad estado I. La inclusión de metotrexato a dosis altas (≥ 3 g/m²), así como radioterapia al escroto (de 25 a 30 Gy) después de completar la quimioinmunoterapia, están recomendadas.

Las opciones de tratamiento para paciente con linfoma de células grandes B primario mediastinal incluyen R-CHOP con radioterapia a enfermedad voluminosa (SLE a cinco años de 70%) y R-DA-EPOCH con radioterapia en el caso de enfermedad residual (SLE a cinco años de 93% y SG de 95%).

El esquema óptimo para pacientes con linfoma de células grandes B difuso/linfoma de células grandes B de alto grado con rearrreglos de MYC y BCL2 no ha sido establecido. Se considera como alternativa de primera línea R-DA-EPOCH (se deberá incluir estrictamente profilaxis intratecal al

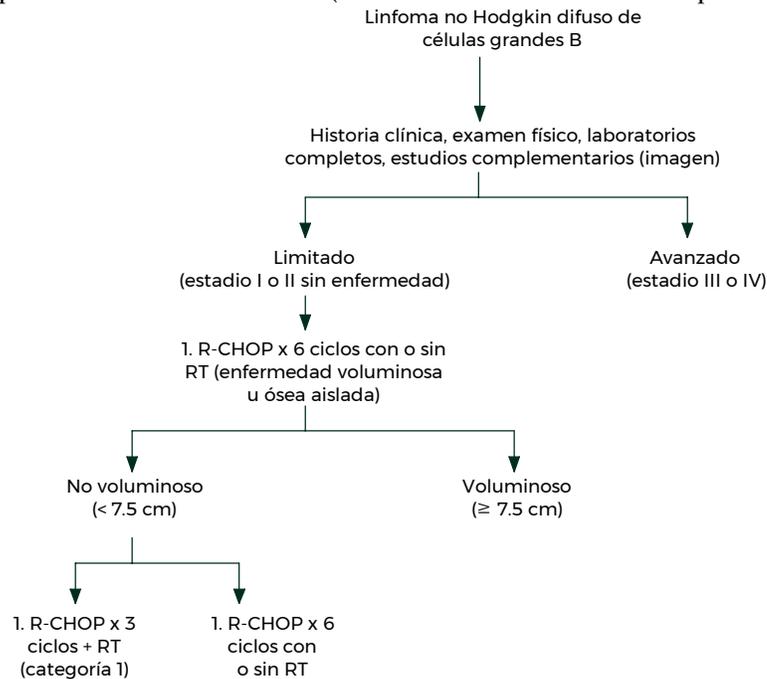


Figura VIII-3. Algoritmo de tratamiento para linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B. R-CHOP: rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona.



sistema nervioso de acuerdo al protocolo original) y R-CHOP (asociado con respuestas subóptimas, se podría considerar en pacientes con IPI de bajo riesgo). La radioterapia se deberá administrar como consolidación para enfermedad localizada o voluminosa (de acuerdo a criterios empleados en LNH DCGB).

En el caso de pacientes con infección por VIH asociada a linfoma no Hodgkin de células B grande difuso la terapia antirretroviral puede ser administrada en forma segura en seguimiento conjunto con Infectología.

El tratamiento concomitante está asociado con tasas más altas de respuesta completa. En general se debe evitar zidovudina, cobicistat y ritonavir. Los esquemas sugeridos de tratamiento de primera línea incluyen R-EPOCH y R-CHOP. Se recomienda adicionalmente soporte con factor estimulador de colonias en casos seleccionados y profilaxis antimicrobiana específica.

Tratamiento en recurrencia o refractario

Repetir una biopsia al momento de la recaída es recomendable debido a las implicaciones sobre el tratamiento y la posibilidad de una histología diferente. Siguiendo la confirmación de la recurrencia se debe estadificar nuevamente al paciente. Si el paciente no tiene comorbilidades significativas y es menor de 65 años, la combinación de quimioterapia de segunda línea con rituximab (periodo de remisión > 6 meses, omitiendo en enfermedad primariamente refractaria) con esquemas como R-ICE, R-ESHAP, R-DHAP, R-GDP, es alternativa efectiva. La terapia de consolidación con trasplante autólogo de médula ósea con o sin radioterapia está recomendada para pacientes con respuesta completa o parcial a tratamiento de segunda línea. El trasplante alogénico de médula ósea debería ser considerado en pacientes seleccionados con falla a la movilización y persistencia de infiltración en la médula ósea.

El manejo óptimo para pacientes que no son candidatos para trasplante no ha sido establecido. Las opciones incluyen esquemas basados en gemcitabina con o sin rituximab, bendamustina con o sin rituximab y polatuzumab (monoterapia o combinado con bendamustina ± rituximab). Otras alternativas no basadas en quimioterapia incluyen lenalidomida (con o sin rituximab) e ibrutinib (pacientes con linfoma difuso no centrogerminal) o tafasitamab (anticuerpo anti-CD19). Brentuximab puede ser considerado para pacientes CD30+.

Pacientes con progresión después de ± 2 líneas previas de tratamiento es poco probable que se beneficien de la terapia sistémica actualmente disponible (excepto los que experimentaron intervalo libre de enfermedad prolongado).

Considerar el tratamiento paliativo en este grupo. Actualmente se están enfocando diversos estudios en tratamiento con células CAR-T.

Radioterapia

La radioterapia como terapia única está asociada con una alta tasa de recaída y está solamente recomendada en el escenario de pacientes no candidatos a quimioterapia.

Se emplea como complemento de la terapia de primera línea en el caso de estadio temprano (EC I-II) o estadio avanzado (EC III o IV) con enfermedad voluminosa o enfermedad ósea aislada, después de la evaluación por PET-CT que confirme respuesta completa o parcial.

Se puede considerar como adyuvante a la quimioterapia de rescate en caso de enfermedad en recaída o refractaria. El rol de la radioterapia paliativa se deberá decidir en conjunto con el Servicio de Radioterapia.

La radioterapia ha tenido un uso amplio como consolidación en el linfoma de células grandes B primario mediastinal y los linfomas de células B de sitio inmunitario privilegiado (primario del sistema nervioso central y testicular). Existen controversias con respecto a la toxicidad a largo plazo y neoplasias secundarias, por lo que el manejo deberá ser individualizado y dependiendo del esquema de tratamiento empleado.

Linfoma folicular

Definición

El linfoma folicular (LF) es una neoplasia de linfocitos B cuyo origen son las células del centro germinal del folículo linfoide de los ganglios linfáticos. Está constituido por células de tipo centrocitocito y centroblasto que adoptan un patrón nodular (folicular), pero que puede tener áreas difusas más o menos extensas.

Epidemiología

Es el segundo linfoma en frecuencia en el mundo occidental y el primero de los linfomas indolentes o de bajo grado de malignidad. Los linfomas pertenecen a este subtipo histológico en 20%. Su incidencia es de 2.2 nuevos casos/100,000 habitantes-año. En Sudamérica, Asia y África es un linfoma menos frecuente. La edad mediana de presentación es de 60 años; es menos frecuente en jóvenes y muy raro en menores de 18 años. La proporción de pacientes es mayor en mujeres, con relación 1:1.7. La exposición a pesticidas y herbicidas se ha asociado a incremento en el riesgo.

Diagnóstico

El inmunofenotipo típico es CD 10+, BCL 2+, CD 23+/-, CD 43-, CD5-, CD20+ y BCL6+. Casos raros pueden ser CD10- o BCL 2-.

Clasificación

La Organización Mundial de la Salud define al LF y sus variantes en su nueva clasificación (cuadro VIII-20).

El linfoma folicular fue sometido a actualización y revisión en criterios. El linfoma folicular clásico constituye la gran mayoría de los linfomas foliculares (85%), tiene al menos en parte un patrón de crecimiento folicular, está compuesto de centrocitocitos y centroblastos y conlleva la translocación t (14;18) (q32;q21). Se consideran dos subgrupos por separado: linfoma folicular de células B grande y linfoma folicular con características poco comunes.

El linfoma folicular con características poco comunes se divide a su vez en una variante blastoide o centrocitocito grande, y otra con un patrón de crecimiento predominantemente difuso. Separar dichos casos permitirá una investigación más enfocada para entender la biología de la enfermedad y permitir una mejor definición en clasificaciones futuras.

La clasificación previa de la OMS evaluaba la clasificación histológica en función del número de centroblastos por campo observados por microscopio óptico con objetivo de 40 aumentos:

- Grado 1, de 0 a 5 centroblastos por campo.

Cuadro VIII-20. Clasificación de tumores hematolinfoides, 5ª edición: proliferaciones linfoides y linfomas de células B

Clasificación OMS, 5ª edición	Clasificación OMS, 4ª edición
Linfoma folicular	
Neoplasia folicular de células B <i>in situ</i>	Neoplasia folicular <i>in situ</i>
Linfoma folicular	Sin cambios
Linfoma folicular tipo pediátrico	Sin cambios
Linfoma folicular tipo duodenal	Sin cambios
Linfoma centrofolicular cutáneo	
Linfoma centrofolicular cutáneo primario	Sin cambios



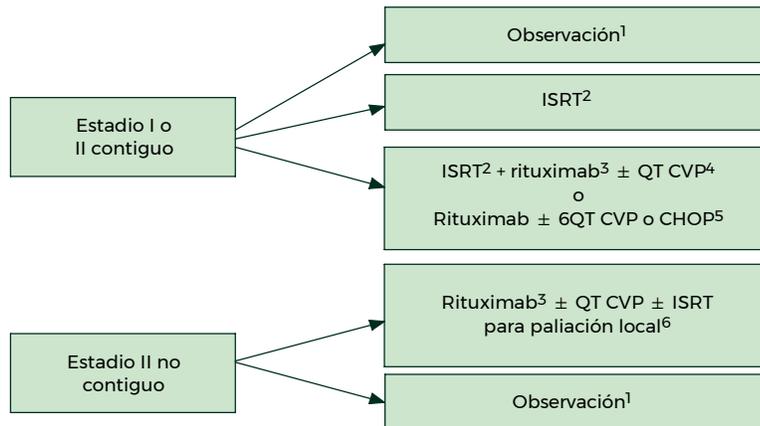


Figura VIII-4. Tratamiento de estadios localizados (I, II, contiguo y no contiguo). ¹. La observación puede ser apropiada en circunstancias en las que la potencial toxicidad de la radioterapia de campo involucrado (ISRT) o la terapia sistémica sobrepasa los beneficios clínicos. ². Mayor uso en estadio I, una dosis de 24 Gy es altamente efectiva. ³. Rituximab 375 mg/m² semanal por cuatro dosis. Preferente con baja carga tumoral. ⁴. El inicio de quimioterapia sistémica favorece la supervivida libre de progresión (59 vs. 41% en RT sola, 10 años), pero no la supervivida global. El esquema propuesto es CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona). ⁵. En ciertas circunstancias, por ejemplo: estadio I con enfermedad voluminosa mesentérica o intraabdominal. Rituximab 375 mg/m² por ciclo de CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona) o CVP. ⁶. Dosis de 2 Gy por 2 Fx o 4 Gy en una Fx.

- Grado 2, de 6 a 15 centroblastos por campo.
- Grado 3, más de 15 centroblastos por campo. El grado 3 se diferencia en grado 3A por presencia de centrocitos y grado 3B por infiltración amplia y difusa de centroblastos.

En la última revisión de la OMS 2022 esta evaluación histológica es opcional, esta decisión basada en la pobre reproductibilidad de varios casos y su valor clínico cuestionable para pacientes individuales en la era moderna de tratamiento.

Estadificación

Una vez confirmado el diagnóstico mediante biopsia excisional o incisional de ganglio afectado se debe proceder a una evaluación completa del paciente. Se debe realizar historia clínica y examen físico completo. Los estudios de laboratorio deben incluir biometría hemática completa, química sanguínea, pruebas de función hepática, DHL, ácido úrico y electrolitos completos (evaluación de síndrome de lisis tumoral), serología viral para hepatitis B, C y VIH, β₂-microglobulina, además de prueba de embarazo en mujeres en edad fértil.

Se complementará con aspirado más biopsia de médula ósea, además de estudios de imagen completos (TAC o PET-CT). La detección de enfermedad con PET ávido (con mayor captación SUV) es útil para identificar pacientes con alto riesgo para progresión.

Factores pronósticos en el linfoma folicular

Los índices pronósticos desarrollados para pacientes con linfoma folicular diferencian tres grupos de riesgo respecto a la supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global SG. Son principalmente el índice pronóstico del *Italian Lymphoma Intergroup* (ILI), así como el FLIPI, el FLIPI 2 y el PRIMA PI.

El índice más utilizado con base en la disponibilidad clínica de los factores pronósticos utilizados es el FLIPI (cuadro VIII-21).

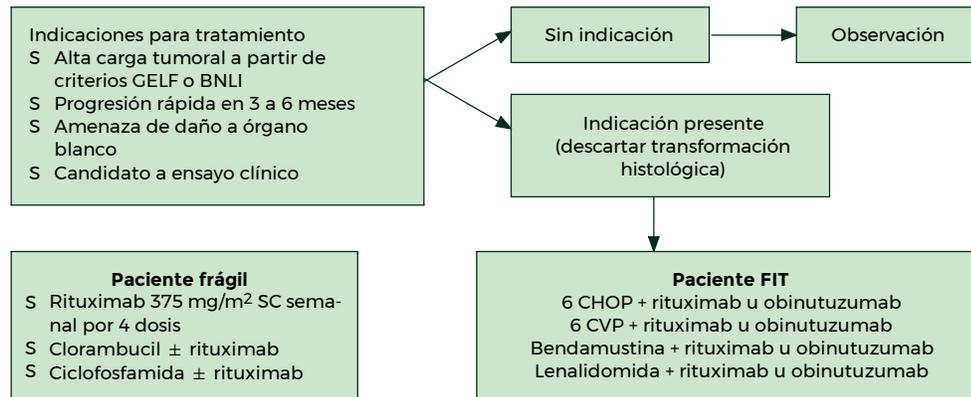


Figura VIII-5. Tratamiento de estadios clínicos III y IV. CP: ciclofosfamida, vincristina, prednisona; CHOP: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona.

Tratamiento de primera línea

Principios generales

Los factores por considerar inicialmente en el tratamiento, independientemente de las características del paciente, son:

1. Grado histológico: la recomendación de la mayor parte de guías y revisiones es considerar como LF a efectos de tratamiento a los grados histológicos 1, 2 y 3A; sin embargo, en la última revisión NCCN se define la individualización del LF grado 3A. El LF grado 3B debe considerarse un linfoma agresivo con manejo terapéutico similar al LNH DCGB.
2. Estadificación de acuerdo a la clasificación de Ann Arbor con modificación de Lugano: se definen dos situaciones:
 - Enfermedad localizada: I y II.
 - Enfermedad avanzada: III y IV.
3. Síntomas asociados: aplicables en el caso de enfermedad avanzada para evaluar la carga tumoral elevada. Se utilizan los criterios del grupo francés GELF (*Group d'Etude des Lymphomes Folliculaires*) o británico BNLI (*British National Lymphoma Investigation*), mostrados en el cuadro VIII-22.

Mantenimiento después de primera línea

Se considera en pacientes con alta carga tumoral inicial; los fármacos definidos para ello son rituximab 375 mg/m² SC, una dosis cada 8 a 12 semanas por dos años u obinutuzumab 1,000 mg cada ocho semanas por 12 dosis.

Cuadro VIII-21. Índice pronóstico internacional para linfoma folicular (FLIPI)

Factores pronósticos	Categoría de riesgo	SLE a dos años	SG a cinco años
• Edad ≥ 60 años	Bajo (0)	84%	90.6%
• Estadio Ann Arbor III-IV	Intermedio (1-2)	70%	77.6%
• Hemoglobina < 12 g/dL	Alto (3-5)	42%	52.5%
• Deshidrogenasa láctica elevada			
• > 4 áreas ganglionares			

Cuadro VIII-22. Criterios para evaluación de síntomas

Criterios GELF	Criterios BNLI
a. Tamaño de la mayor adenopatía o afección extraganglionar ≥ 7 cm	a. Prurito o síntomas B
b. Tres o más áreas ganglionares, cada una con un diámetro mayor de 3 cm	b. Enfermedad generalizada rápidamente progresiva en los últimos tres meses
c. Síntomas B	c. Infiltración de órgano vital
d. Derrame pleural o peritoneal independientemente del contenido celular	d. Infiltración significativa en médula ósea que provoque citopenias en sangre periférica (leucocitos $< 3,000/\mu\text{L}$, hemoglobina < 10 g/dL o plaquetas $< 100,000/\mu\text{L}$)
e. Esplenomegalia por debajo de la línea umbilical	e. Lesiones óseas detectadas por rayos X o gamma grafía que podrían provocar fracturas patológicas
f. Síndrome compresivo	f. Infiltración renal (incluso si la función renal es normal)
g. Leucemización (células malignas circulantes $\geq 5,000/\mu\text{L}$) o citopenias (neutrófilos menores de $1,000/\mu\text{L}$ o plaquetas menores de $100,000/\mu\text{L}$)	g. Infiltración hepática macroscópica

Terapia de segunda línea

Se recomienda un esquema diferente del empleado en primera línea, especialmente si la respuesta fue de corta duración.

No utilizar análogos de purinas en mayores de 70 años con insuficiencia renal. No se deberá emplear rituximab si la recaída ocurrió en los primeros seis meses tras la finalización del tratamiento con este anticuerpo monoclonal. Las opciones de tratamiento se muestran en los cuadros VIII-23 y VIII-24.

En el caso de la consolidación se deberá evaluar mantenimiento (rituximab 375 mg/m² cada 12 semanas por dos años u obinutuzumab 1 g cada ocho semanas por 12 dosis) o consolidación de trasplante autólogo de médula ósea vs. trasplante alogénico en casos seleccionados.

MIELOMA MÚLTIPLE

Alinka Socorro García Camacho, Sindy Salinas Avendaño

El mieloma múltiple (MM) es una patología maligna que deriva de células plasmáticas clonadas que resultan de la producción anómala de una proteína monoclonal y daño a órgano blanco. Esta patología fue documentada por primera vez por Solly en 1844, que describió una mujer que desarrolló fatiga, así como dolor óseo acompañado de fracturas; cuatro años después la paciente falleció, y al realizar la autopsia se documentó que la médula estaba reemplazada por células anómalas.

El mieloma múltiple representa 1% de todos los cánceres a nivel mundial y aproximadamente 10% de todos los cánceres hematológicos. En la última década ha incrementado su incidencia de

Cuadro VIII-23. Terapia de segunda línea en linfoma folicular

Opciones de tratamiento	
Bendamustina + rituximab u obinutuzumab	Rituximab 375 mg/m ² semanal por cuatro dosis
6 CHOP + rituximab u obinutuzumab	Clorambucil \pm rituximab
6 CVP + rituximab u obinutuzumab	Ciclofosfamida \pm rituximab
Lenalidomida \pm rituximab u obinutuzumab	Tazemetostat
Rituximab	
Obinutuzumab	

Cuadro VIII-24. Terapia de tercera línea

Opciones de tratamiento

- Inhibidor PI3K: copanlisib
- Inhibidor EZH2: tazemetostat
- Terapia anti-CD19 CAR célula T: axicabtagen ciloleucel y tisagenlecleucel

acuerdo a GOBLOCAN; en 2020 estimó un total de 176,404 nuevos casos en todo el mundo. A pesar del incremento de la incidencia de esta enfermedad, se siguen diagnosticando más pacientes del sexo masculino, con una relación 2:1

Para el diagnóstico de MM se requiere la presencia de $\geq 10\%$ de células plasmáticas en médula ósea o una biopsia confirmatoria de plasmocitoma óseo (PO) o plasmocitoma extramedular (PE), y presencia de al menos un evento clínico o de biomarcadores que definan al MM, como:

Eventos clínicos:

- Hipercalemia: calcio (Ca) sérico > 0.25 mmol/L (> 1 mg/dL) por encima del límite superior de la normalidad o > 2.75 mmol/L (> 11 mg/dL).
- Falla renal: aclaramiento de creatinina < 40 mL/min o creatinina sérica > 177 μ mol/L (> 2 mg/dL).
- Anemia: descenso de hemoglobina (Hb) > 2 mg/L por debajo del límite inferior de la normalidad o Hb < 100 g/L.
- Lesiones óseas: ≥ 1 lesiones osteolíticas por radiología convencional, TC o PETTC biomarcadores (SLiM):
- CP clonales en MO $\geq 60\%$.
- Relación de CLL alterada/no alterada ≥ 100 (además, la CLL de la cadena alterada debe ser ≥ 100 mg/L).
- Resonancia magnética (RM) con > 1 lesión focal (≥ 5 mm).

Pruebas necesarias para el abordaje inicial:

1. Biometría hemática completa con frotis de sangre periférica.
2. Bioquímica sérica: obligatorios creatinina y urea, Ca y fósforo, proteínas totales y albúmina, LDH y beta 2 microglobulina (β_2m). Recomendables: pruebas de función hepática y despistaje de anemia (metabolismo de hierro, vitamina B₁₂, ácido fólico y hormonas tiroideas) o de hiperparatiroidismo (PTH) si procede.
3. Estudio de proteína monoclonal:
 - a. Inmunoglobulinas: IgG, IgA, IgM.
 - b. Electroforesis de proteínas en suero y orina de 24 h.
 - c. Inmunofijación en suero y orina de 24 h.
 - d. Cadenas ligeras libres en suero (CLL- κ y CLL- λ y ratio CLL κ /CLL λ o viceversa si el MM fuera lambda) L-J.
 - e. Proteínas en orina de 24 h.
4. Estudio de médula ósea y biopsia de hueso (plasmocitoma):
 - Citomorfología: porcentaje y morfología de las CP.
 - Inmunofenotipo.
 - Estudios citogenéticos: FISH, translocaciones de alto riesgo (translocación: 4:14, 4:16, delección del 17, mutación de P53, ganancia del 1q).
 - Biopsia de hueso o plasmocitoma.
5. Estudios de imagen:



Cuadro VIII-25. Complicaciones presentadas en neoplasias linfoides (linfomas)

	Características	Tratamiento
Síndrome de lisis tumoral	<ul style="list-style-type: none"> • Causada por una destrucción masiva de células tumorales (espontánea o inducida por quimioterapia) • Produce alteración de electrolitos (potasio, fósforo, calcio), ácido úrico y creatinina. Riesgo de arritmias, convulsiones y muerte • Factores de riesgo: leucocitosis, hiperuricemia, infiltración de médula ósea, falla renal 	<ul style="list-style-type: none"> • Hidratación intravenosa vigorosa, manejo de hiperuricemia (alopurinol, febuxostat, rasburicasa), monitoreo frecuente de electrolitos y corrección agresiva
Reactivación viral con anticuerpos monoclonales	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluación para hepatitis B y C con estudios serológicos completos 	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento antiviral de acuerdo a infectología
Neutropenia relacionada con rituximab	<ul style="list-style-type: none"> • Hasta 10% de los pacientes • Aparece semanas a meses después de la última exposición • Puede ser severa (rara vez relacionada con infecciones) 	<ul style="list-style-type: none"> • Observación inicialmente • Curso prolongado: considerar filgrastim • Inmunoglobulina intravenosa ha sido empleada en pacientes refractarios a filgrastim
Complicaciones raras con anticuerpos monoclonales	<ul style="list-style-type: none"> • Reacciones mucocutáneas: pénfigo paraneoplásico, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis liquenoide, dermatitis vesiculobulosas y necrólisis epidérmica tóxica 	<ul style="list-style-type: none"> • Manejo conjunto con dermatología, medicina interna y terapia intensiva en caso necesario
Hipogammaglobulinemia	<ul style="list-style-type: none"> • Asociada a infecciones recurrentes 	<ul style="list-style-type: none"> • Considerar inmunoglobulina intravenosa
Osteoporosis, osteopenia y fracturas patológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Causada por bloqueo en la absorción de calcio secundario a esteroides • Riesgo incrementado de fracturas • Evaluación integral al diagnóstico y durante seguimiento (vitamina D, 25-OH, calcio y densitometría) 	<ul style="list-style-type: none"> • Manejo conjunto con endocrinología
Neutropenia grave y fiebre	<ul style="list-style-type: none"> • Complicación secundaria a intensidad de quimioterapia o infiltración de la médula ósea por neoplasia linfóide • Factores de riesgo: edad, coinfecciones (VIH), comorbilidades, intensidad de quimioterapia 	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluar estado global del paciente (historia clínica, examen físico, escalas de riesgo) • Estudios completos: cultivos, imagen • Antibiótico de amplio espectro (considerar antifúngico, antiviral dependiendo del escenario) • Soporte con factor estimulante de colonias de granulocitos-monocitos
Síndrome de vena cava superior	<ul style="list-style-type: none"> • Secundario a obstrucción del flujo sanguíneo en vena cava superior 	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluar estado de gravedad • Estudio de imagen complementario y biopsia para confirmar diagnóstico histológico • Tratamiento dirigido a neoplasia de base • En caso necesario: manejo avanzado de vía aérea, interconsulta a radioterapia

- Serie ósea metastásica: baja sensibilidad.
 - Tomografía de baja intensidad: ha sustituido a la serie ósea convencional como método de imagen de elección para el diagnóstico de la enfermedad ósea en el MM. Permite detectar enfermedad extramedular. Aporta información sobre el riesgo de fractura y la estabilidad de las vértebras colapsadas. Valora la compresión de la médula espinal cuando la RM no está disponible.
 - Resonancia magnética: en el MM al diagnóstico se recomienda la RM de cuerpo entero (o alternativamente la RM de columna y pelvis) si la TC de cuerpo entero es negativa, por su alta sensibilidad para detectar lesiones focales, añadiéndose, además, valor pronóstico adverso si se presentan más de seis lesiones líticas. Asimismo, permite identificar la presencia de un patrón difuso si no hubiera lesiones focales, de peor pronóstico. En sospecha de compresión medular (aporta información intrarraquídea).
 - PET-CT: técnica de elección para valorar la respuesta al tratamiento y la presencia de enfermedad extramedular (EE). Más sensibilidad que la RM en las lesiones costales y escapulares. Predice el pronóstico: número de lesiones activas, EE o persistencia tras el tratamiento.
6. Pruebas complementarias:
- Ecocardiograma: búsqueda de amiloidosis o pacientes con alteración cardiológica de alto riesgo (hipertensión arterial, historia de arritmia, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria o valvular, IR, diabetes o hiperlipidemia).
 - Punción-aspiración con aguja fina (PAAF) de grasa abdominal: si hay sospecha de amiloidosis.

Tratamiento del mieloma múltiple en primera línea

En pacientes en ausencia de síntomas CRAB y que tienen un número de células plasmáticas (CP) clonales en médula ósea $\geq 10\%$ y componente monoclonal (CM) en suero ≥ 30 g/L (≥ 500 mg/24 h en orina), deben considerarse MM *smoldering* (MMS). Estos pacientes presentan un riesgo de progresión mayor que los afectados por una gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) y menor que los pacientes con MM sintomático. Los MMS constituyen 15% de los MM en el momento del diagnóstico; la mediana de tiempo hasta la progresión (SLP) es de 57 meses, y la supervivencia global (SG) poco más de 11 años. El IMWG definió un grupo de MMS de riesgo muy alto que debían considerarse como MM sintomáticos, ya que el riesgo de progresión a los dos años es mayor de 80%. Éstos presentan al menos una de las siguientes:

- Infiltración de la médula ósea por células plasmáticas (CPMO) clonales $\geq 60\%$.
- Relación de cadenas ligeras libres en suero (FLC) > 100 .
- Más de una lesión focal mediante resonancia magnética (RM) de cuerpo entero o esqueleto axial.

Un posible enfoque terapéutico para pacientes con MMS candidatos a trasplante sería ofrecer estrategias curativas que incluyan inducción con un triplete más trasplante autólogo, consolidación y mantenimiento. En los pacientes no candidatos, posiblemente combinaciones de dos o tres fármacos, teniendo por objetivo retrasar la aparición de la clínica asociada a los MM activos y aumentar la supervivencia global.

Tratamiento del paciente candidato a trasplante

La edad menor de 65 a 70 años y la ausencia de comorbilidades importantes definen la población con mieloma múltiple candidata a trasplante, tratamientos que procuren alcanzar respuestas profundas y mantenidas, y que posiblemente aumenten la SLP y la SG.

El uso de talidomida, además de bortezomib y dexametasona (esquema VTD), se utiliza hoy en día como estándar de tratamiento por sus mejores resultados. Los regímenes de inducción en los

pacientes candidatos a TASPE deben reunir tres características principales: ser eficaces, con la menor toxicidad posible y permitir la recolección adecuada de los progenitores hematopoyéticos, realizada generalmente a la mitad del tratamiento de inducción. El régimen de acondicionamiento más habitual consiste en la administración de melfalán 200 mg/m². El TASPE mejora la tasa y la profundidad de las respuestas (enfermedad mínima residual EMR negativa), la SLP (en torno a 18 meses) y, en algunos ensayos clínicos, la SG. En casos en los que el tratamiento ha sido eficaz y se produce una recaída tardía (más allá de tres a cuatro años) podría volver a plantearse un segundo TASPE.

El trasplante alogénico no se recomienda en el tratamiento de primera línea por su ausencia de beneficio respecto al TASPE en términos de supervivencia. En casos seleccionados de pacientes muy jóvenes con un donante adecuado que presentan recaída precoz y/o citogenética de alto riesgo puede plantearse un trasplante alogénico de intensidad reducida.

Tratamiento de inducción

La adición de un inhibidor de proteosoma (IP), generalmente bortezomib (V) y un inmunomodulador (IMiD), como la talidomida (T) o la lenalidomida (R), produce un efecto sinérgico que, junto a la dexametasona, constituye hoy en día la base de los tratamientos de inducción de elección (esquema VTD/VRD).

Se ha utilizado como inducción lenalidomida en lugar de talidomida (VRD), mostrando mejor eficacia (SLP de 58.8%) que VTD y con mejor tolerancia.

En la actualidad se comienzan a utilizar otros inhibidores de proteosoma (IP), como carfilzomib (KRd), de interés en pacientes con neuropatía moderada/severa, o ixazomib (IxRD), en esquemas que incluyan al menos tres fármacos.

La aparición de un nuevo tratamiento, como los anticuerpos monoclonales, ha generado ensayos con esquemas con cuatro fármacos (anticuerpo monoclonal más IP más IMiD más dexametasona), con tasas de RC, EMR y SLP significativamente mejores, sin aumento de la toxicidad y con un número menor de muertes.

Tratamiento de consolidación

La administración de dos a cuatro ciclos del mismo tratamiento de inducción mejora la tasa y la profundidad de las respuestas, aunque no demostró beneficio en términos de SLP y SG, pero sí una tendencia a mejor SLP en los pacientes de alto riesgo.

Mantenimiento

Previamente se habían utilizado como mantenimiento (tratamiento durante al menos un año, con intención de prolongar la respuesta evitando la progresión) corticoides, interferón o talidomida, con resultados discretos o toxicidad inaceptable. La lenalidomida produce aumento de la SLP en torno a dos años, además, de un aumento de la SG de 2.5 años. A pesar de que la lenalidomida aumenta la tasa de segundas neoplasias primarias, la relación riesgo-beneficio es favorable al tratamiento de mantenimiento hasta la progresión o intolerancia con este IMiD. Si no es así, al menos debería ofrecerse el tratamiento durante dos años.

En pacientes con citogenética de riesgo alto se ha asociado bortezomib al mantenimiento con lenalidomida si el paciente presenta el 17p. En la actualidad se ensaya si el IP ixazomib, administrado por vía oral, puede paliar esta desventaja del bortezomib. Por último, se estudia el posible papel de los anticuerpos monoclonales como daratumumab o isatuximab para explorar si pueden desempeñar algún papel en el mantenimiento de los pacientes con MM.

Lo que se pretende con estos tratamientos es el intento de obtener una tasa alta de respuestas profundas, definidas por alcanzar EMR negativa, con respuesta metabólica (PET-TC) negativa. Estos dos parámetros se relacionan con mejores SLP y muy posiblemente con SG más prolongada.

El futuro del tratamiento del paciente joven con mieloma múltiple

La adición de un cuarto fármaco, normalmente un anticuerpo monoclonal anti-CD38, generalmente daratumumab, mejorará la tasa de respuestas y la supervivencia de los pacientes sin añadir toxicidad relevante.

Tratamiento del paciente no candidato a trasplante

Esquemas “tradicionales” de tratamiento basados en “nuevos fármacos”

La combinación melfalán más prednisona con talidomida obtiene una ventaja de cinco meses en SLP y de siete meses en SG. Sin embargo, el factor limitante es la tasa alta de toxicidad, con 35% de abandono de tratamiento, principalmente por neuropatía periférica. El tratamiento con melfalán más prednisona más bortezomib (MPV) en pacientes con MM no candidatos a recibir trasplante es hasta la actualidad uno de los estándares de tratamiento. Mejora en más de seis meses la SLP frente a MP (melfalán/prednisona) y la SG en más de un año, con una disminución de 30% del riesgo de fallecer, sin un aumento del riesgo de otras toxicidades, como las segundas neoplasias primarias. También se comparó MPV-T (melfalán, prednisona, bortezomib, talidomida) seguido de mantenimiento con VT con MPV. La SLP mejoró en alrededor de 11 meses y la SG a los cinco años 10% (61 *versus* 51%). También se han comparado estudios en pacientes a recibir MPT x 12 ciclos, lenalidomida más dexametasona (RD) x 18 ciclos o RD continuo hasta progresión o intolerancia. RD continuo produce una mejoría significativa de la SLP de alrededor de cinco meses, y es ampliamente utilizado, sobre todo en pacientes de edad muy avanzada, ya que su administración es oral. A pesar de un aumento del número de segundas neoplasias primarias en los pacientes de MPR más mantenimiento con R, el balance es positivo a la rama con mantenimiento de esta población mayor no candidata a trasplante, sobre todo en el grupo de edad entre 65 y 75 años.

Los posibles nuevos estándares en el tratamiento de primera línea del paciente no candidato a trasplante

El ensayo del grupo americano SWOG-So777 combina un IP (bortezomib) con un IMiD (lenalidomida) y dexametasona (esquema VRD), ofreciendo una SLP de 43 meses, en el grupo ≥ 65 años y < 75 años una SLP de 34 meses y ≥ 75 años un SLP de 34 meses, con mejoría en la SG significativa en el grupo de mayor edad (63 meses) y SG en el grupo global > 65 años de 65%.

En los pacientes con D-MPV el riesgo de muerte es 40% menor en el esquema MPV con una SG de 78 vs. 67.9% MPV. Además, la SLP es mejor en los pacientes que recibieron cuatro fármacos, con una reducción del riesgo de progresión o muerte de 58%. En cuanto a la respuesta, 46% de los pacientes con D-MPV alcanzaron al menos RC, y 28% EMR negativa con 10.5. Otra opción es el empleo de daratumumab-Rd, una SLP estimada a 30 meses de 71%, lo que indica una disminución del riesgo de muerte o progresión de 44%, con tasas similares en cuanto a respuesta y EMR negativa a las de daratumumab-MPV.

Otras posibles combinaciones en el tratamiento del paciente no candidato

En la actualidad se están llevando a cabo investigaciones con otros esquemas, con la incorporación de nuevos anticuerpos monoclonales, como la combinación de elotuzumab más Rd o de carfilzomib más Rd o de ixazomib más Rd.

Tratamiento en mieloma múltiple refractario o en recaída

Sólo debe iniciarse tratamiento en los pacientes con progresión clínica o progresión significativa de la paraproteína. Es esencial un tratamiento de soporte adecuado, y se aconseja individualizar el tratamiento dependiendo de las características del paciente: edad, comorbilidades y la reserva medular, así como de las características de los tratamientos previos utilizados: tipo, toxicidad, pro-



fundidad y duración de las respuestas obtenidas con el/los tratamientos previos. Otras consideraciones a tomar en cuenta son la disponibilidad de fármacos, la facilidad de acceso al hospital y la conveniencia de administración.

Combinaciones basadas en IMiD

1. Lenalidomida:
 - La combinación con dexametasona (LEN-DEX) fue superior a dexametasona a altas dosis.
 - Su uso está indicado hasta progresión/recaída o intolerancia.
 - Es el fármaco de elección en caso de neuropatía.
 - Se aconseja utilizar dosis bajas (semanales) de dexametasona.
 - Las combinaciones triples basadas en LEN-DEX tienen mayor eficacia, por lo que se recomienda su utilización.
 - Indicación: todas estas combinaciones están autorizadas en combinación Len-Dex en pacientes con MMRR que hayan recibido de una a tres líneas de tratamiento previas.
 - LEN-DEX más carfilzomib (CFZ-K).
 - LEN-DEX más elotuzumab.
 - LEN-DEX más ixazomib.
 - LEN-DEX más daratumumab.
2. Pomalidomida: junto con DEX en pacientes con MM resistente al tratamiento o recidivante que hayan recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib, y que hayan experimentado una progresión de la enfermedad tras el último tratamiento. La combinación con ciclofosfamida mejora las tasas de respuesta sin un aumento sustancial de toxicidad.
3. Talidomida: es superior a dexametasona. Por su escasa mielotoxicidad se debe considerar si la reserva medular es pobre. La eficacia es mayor en combinaciones triples (con ciclofosfamida o antraciclinas).

Combinaciones basadas en inhibidores de proteosoma (ip):

- a. Bortezomib:
 - En monoterapia o asociado a DEX fue superior a DEX a altas dosis.
 - El retratamiento es posible si la respuesta ha sido duradera (> 6 a 9 m).
- Combinaciones basadas en bortezomib:
- **Con adriamicina liposomal:** esquema PAD. Ampliamente utilizada en pacientes con recaída e IR (independientemente de la función renal).
 - **Con panobinostat:** junto con bortezomib-dexametasona (VD) está indicado en el tratamiento de pacientes con MMRR que hayan recibido al menos dos líneas previas de tratamiento incluyendo bortezomib y un IMiD.
 - **Con daratumumab:** junto con VD está indicado en el tratamiento de pacientes con MMRR que hayan recibido de una a tres líneas de tratamiento previas.
- b. Carfilzomib: ver apartado anterior (Combinación triples con Len-Dex). El esquema KD fue comparado con el esquema VD, demostrando superioridad.
 - c. Ixazomib: ver apartado anterior (Combinación triples con LenDex).
- Combinaciones basadas en anticuerpos monoclonales (AcMo):
- a. Elotuzumab: ver apartado anterior (Combinación triples con LenDex).
 - b. Daratumumab: en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteosoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento. La eficacia es mayor en combinaciones triples (Dara más LenDex o Dara-VD).

Otras consideraciones

TASPE

En pacientes jóvenes se debería plantear un segundo TASPE tras tratamiento de rescate si la duración de la RC₁ fue al menos de 24 m. En los pacientes que han recibido tratamiento de mantenimiento la duración de la RC₁ debería ser al menos de 36 m. Si la RC₁ es < 12 m se debe valorar trasplante alogénico, siempre que se haya obtenido RC o MBRP con el rescate a través de un ensayo clínico o esquemas tipo VDL-PACE o las distintas combinaciones descritas previamente. En las recaídas entre 12 y 24 m la utilidad del trasplante autólogo es dudosa y se puede plantear un trasplante alogénico, dependiendo de la edad, siempre que el paciente haya sido expuesto previamente a IP, IMID y AcMo. El trasplante alogénico se realizará siempre que sea posible dentro del contexto de ensayos clínicos o estudios controlados.

Prevención y tratamiento de las posibles toxicidades relacionadas con el tratamiento

El advenimiento de diversos nuevos fármacos para el tratamiento de los pacientes con MM ha conllevado la aparición de nuevas toxicidades, aumentadas por la combinación de éstos, su uso a largo término y la vía por la que se metabolizan. El éxito en el tratamiento debe buscar el equilibrio entre la eficacia y la menor toxicidad posible. La aparición de efectos adversos no sólo afecta la calidad de vida del paciente, sino que impacta en los tratamientos actuales y futuros y puede disminuir la supervivencia de los enfermos.

IMID

La toxicidad más importante de la talidomida es la neuropatía periférica. También puede producir somnolencia, estreñimiento, *rash*, arritmias cardíacas y tromboembolismo venoso. La lenalidomida produce más efectos adversos hematológicos (neutropenia) que la talidomida, pero menor neuropatía, somnolencia y estreñimiento. Utilizada junto con corticosteroides puede ocasionar tromboembolismo venoso en 6 a 10%, por lo que debe realizarse tromboprolifaxis con heparina de bajo peso molecular. En pacientes con riesgo muy bajo podría utilizarse profilaxis con ácido acetilsalicílico. Su utilización a largo término puede ocasionar diarrea por malabsorción biliar. También se asocia a un aumento del riesgo de segundas neoplasias primarias, con una incidencia acumulada de 4% a los tres años. Debido a su metabolismo renal, la dosis debe reducirse en caso de insuficiencia renal. Por último, la astenia puede presentarse en 30 a 40%, al igual que la aparición de calambres. El *rash* asociado a los IMID puede tratarse con corticosteroides tópicos o con cursos cortos de corticosteroides orales.

Inhibidores del proteosoma

La toxicidad más relevante de bortezomib es la neuropatía periférica grados 3 y 4, producida alrededor de 15% con su administración intravenosa. La vía subcutánea la disminuye de 3 a 4%. El tratamiento del dolor neuropático incluye el uso de gabapentina y pregabalina, e incluso opiáceos. También puede producir toxicidad hematológica y herpes zoster (se debe realizar profilaxis con aciclovir). Se han observado casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), por lo que deben realizarse serologías de virus hepatotropos. Además, puede producir insuficiencia cardíaca, hipotensión y bradicardia, y síndrome de encefalopatía posterior reversible. También es típico observar edemas, sobre todo palpebrales.

Carfilzomib puede producir toxicidad cardiológica, sobre todo en los primeros ciclos y en pacientes con alteraciones cardiovasculares previas. Por otro lado, puede producir citopenias y lisis tumoral al inicio de su uso, y se han descrito casos de púrpura trombocitopénica trombótica. También se debe efectuar profilaxis frente al virus de la varicela zoster.



Con ixazomib las principales modificaciones de la dosis se deben a trombocitopenias, neutropenias, *rash*, insuficiencia renal y polineuropatías.

Anticuerpos monoclonales

El efecto secundario más frecuente de daratumumab son las reacciones infusionales, que se producen en la primera infusión hasta en 95% de los casos. Debe tenerse precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave y asma bronquial. La premedicación con montelukast a dosis de 10 mg y preadministración y posadministración de daratumumab debe considerarse en casos de EPOC moderada, al igual que el uso de broncodilatadores inhalados y corticosteroides. Daratumumab se une al CD38 de la membrana del hematíe, lo que produce positividad en el test de Coombs indirecto. Además, se han descrito casos de citopenias, y en el caso de VHB+ debe realizarse monitoreo o profilaxis antivírica adecuada. Elotuzumab e isatuximab se han utilizado en menor medida.

Prevención y tratamiento de la enfermedad ósea

La pérdida de hueso se traduce en fracturas patológicas, riesgo de compresión medular, hipercalcemia tumoral y dolor que afecta la calidad de vida. La analgesia sigue siendo el pilar fundamental, y sus objetivos son aliviarlo, mejorar la funcionalidad y la independencia y restaurar la calidad de vida. Para ello se emplean desde paracetamol hasta ácido acetilsalicílico o antiinflamatorios no esteroideos (estos últimos contraindicados en MM y afectación renal), opioides menores como codeína o tramadol en conjunto con analgésicos no opioides, así como opioides mayores como morfina, fentanilo y oxycodona. Cuando no se consigue la analgesia adecuada con opioides sistémicos deben usarse procedimientos como la analgesia continua epidural o el bloqueo de nervios periféricos, entre otras técnicas.

La radioterapia a dosis de 3,000 cGy durante 10 a 15 minutos está indicada para el manejo de un dolor localizado no controlado. Otras indicaciones incluyen las lesiones osteolíticas con riesgo de fractura inminente, compresión medular asociada o no a problemas neurológicos locales o la presencia de plasmocitomas de gran tamaño.

Las intervenciones quirúrgicas pueden ser necesarias en caso de fractura inminente o ante una inestabilidad en la columna vertebral. Dos técnicas quirúrgicas se usan para paliar el dolor y corregir la cifosis: la vertebroplastia percutánea y la cifoplastia en balón.

Los bifosfonatos (BF) se utilizan tanto en el tratamiento como en la prevención de las complicaciones de la enfermedad ósea, como dolor, hipercalcemia, fracturas óseas y síndrome de compresión medular. En la actualidad disponemos de pamidronato y ácido zoledrónico, ambos de administración intravenosa cada tres a cuatro semanas. Los dos agentes disminuyen el dolor óseo, y el ácido zoledrónico reduce hasta 25% las complicaciones derivadas de la enfermedad ósea y 22% el riesgo de muerte en los pacientes con MM *de novo* comparado con el pamidronato. La complicación más importante es la osteonecrosis de los maxilares. Para evitarla es necesario un control minucioso cada seis meses del estado dental del paciente. No existen referencias sobre osteonecrosis por BF en localizaciones diferentes de los maxilares. Entre los EA de los BF también está la toxicidad renal, por lo que es necesario un ajuste de dosis (el ácido zoledrónico está contraindicado en pacientes con filtrado glomerular menor de 30 mL/min), dispepsia, fibrilación auricular, fracturas atípicas de fémur y un cuadro pseudogripal tras la administración de la primera dosis. Para los pacientes con insuficiencia renal es preferible la administración de pamidronato 90 mg en infusión lenta de 4 h cada tres a cuatro semanas.

Es posible la aparición de hipocalcemia con el uso de BF, por lo que se recomienda la administración de suplementos orales de calcio con vitamina D. Por último, no se ha demostrado el beneficio en los pacientes con plasmocitoma solitario, mieloma quiescente o gammapatía monoclonal de significado incierto, por lo que actualmente no se recomienda su uso.

El denosumab es un anticuerpo monoclonal IgG2 humano de administración subcutánea (120 mg cada cuatro semanas). Su mecanismo de acción principal es la inhibición del RANKL, y también inhibe la resorción ósea y previene las complicaciones derivadas de la enfermedad ósea incluso en pacientes refractarios a los BF. No requiere ajuste en la insuficiencia renal, y sus principales efectos adversos son astenia, edema periférico local e hipocalcemia. La incidencia de ONM es similar a la observada con los BF. Se han notificado casos de fracturas, algunas múltiples, tras la suspensión del tratamiento con denosumab. La información disponible no permite identificar los pacientes que pudieran estar expuestos a un mayor riesgo de fracturas múltiples tras el retiro del medicamento. Respecto a la mejor estrategia terapéutica tras la interrupción de denosumab, se recomienda el uso de otro fármaco antirresortivo tras su suspensión, aunque la evidencia científica sobre sus efectos es muy limitada.

REFERENCIAS

1. *Hematopoietic stem cell transplantation. The EBMT Handbook*. 7ª ed., 2019.
2. **Cant AJ, Galloway A, Jacson G:** *Practical hematopoietic stem cell transplantation*. 1ª ed. Blackwell, 2007.
3. *Thomas hematopoietic cell transplantation*. 4ª ed. Wiley-Blackwell Oxford, 2009.
4. **Carreras E, Rovira M, Valcárcel D:** *Manual de trasplante hematopoyético*. Antares, 2022.
5. **Solano C, Carreras E:** *Manual de la enfermedad injerto contra huésped crónica*. Antares, 2009.
6. Página web del Grupo Español de Trasplante Hematopoyético: www.geth.es.
7. **Mauch PM, Kalish LA, Kadin M et al.:** Patterns of presentation of Hodgkin disease. Implications for etiology and pathogenesis. *Cancer* 1993;71:2062.
8. **Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al.:** Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32:3059.
9. **Álvarez VJL, Aguilar LJ, Alcivar CLM, Arana LLL, Arteaga OL et al.:** Consenso mexicano de linfoma de Hodgkin. *Gac Méd Méx* 2021;157(Suppl 2):S1-S18.
10. **Wang HW, Balakrishna JP, Pittaluga S, Jaffe ES:** Diagnosis of Hodgkin lymphoma in the modern era. *Br J Haematol* 2019;184(1):45-59.
11. **Herrera GÁ, Namendys SSA, Meneses GA:** *Manual de oncología*, 6ª ed. McGraw-Hill, 2018.
12. **Allen PB, Evens AM:** Hodgkin lymphoma, *Am Soc Hematol, Self-Assess Prog*. 8ª ed. 2019.
13. **Vassilakopoulos TP, Angelopoulou MK, Constantinou N et al.:** Development and validation of a clinical prediction rule for bone marrow involvement in patients with Hodgkin lymphoma. *Blood* 2005; 105:1875.
14. **Macintyre EA, Vaughan HB, Linch DC et al.:** The value of staging bone marrow trephine biopsy in Hodgkin's disease. *Eur J Haematol* 1987;39:66.
15. **Vassilakopoulos TP, Angelopoulou MK, Constantinou N et al.:** Development and validation of a clinical prediction rule for bone marrow involvement in patients with Hodgkin lymphoma. *Blood* 2005; 105:1875.
16. *Guía Geltamo para PET CT en linfomas*. 2021
17. **Ansell SM:** Hodgkin lymphoma: a 2020 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2020;95:978-989.
18. *Diagnóstico y tratamiento de linfomas de Hodgkin. Guía de práctica clínica*. 2016.
19. **LaCasce AS, Gregory BR, Sawas A, Caimi P, Agura E et al.:** Brentuximab vedotin plus bendamustine: a highly active first salvage regimen for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2018;132(1):40-48.
20. **Chau I, Watkins D, Cunningham D:** Gemcitabine and its combinations in the treatment of malignant lymphoma. *Clinical Lymphoma* 2002;3(2):97-104.
21. **Voorhees TJ, Beaven AW:** Therapeutic updates for relapsed and refractory classical Hodgkin lymphoma. *Cancers* 2020;12(10):2887.
22. **Karantanos T, Politikos I, Boussiotis VA:** Advances in the pathophysiology and treatment of relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma with an emphasis on targeted therapies and transplantation strategies. *Blood Lymphat Cancer* 2017;7:37-52.

23. **Amador AR, Anagnostopoulos C et al.**: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022;36:1720-1748.
24. **Rosenthal A, Metha A**: *Aggressive non-Hodgkin and Burkitt lymphoma*. 8^a ed. ASH SAP,2022.
25. **Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al.**: Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32(27):3059-3067.
26. **Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E et al.**: Standard International Prognostic Index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010;28:2373.
27. **Avilés A**: Nasal NK/T-cell lymphoma. A comparative analysis of a Mexican population with the other populations of Latin-América. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2015;7(1):e2015052.
28. **Carballo Z, García A, Palma B**: Distribution of lymphomas in Mexico: a multicenter descriptive study. *J Hematopathology* 2018;11:99-105.
29. **Duhén U, Muller S, Hertenstein B et al.**: Positron emission tomography-guided therapy of aggressive non-Hodgkin lymphomas (PETAL): a multicenter, randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2018;36:2024-2034.
30. **Shan NN, Szabo A, Huntington SF et al.**: R-CHOP vs. dose-adjusted R-EPOCH in front line management of primary mediastinal B-cell lymphoma: a multicentre-analysis. *Br J Haematol* 2018;180:534-544.
31. **Dunleavy K, Fanale MA, Abramson JS et al.**: Dose-adjusted EPOCH-R (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, and rituximab) in untreated aggressive diffuse large B-cell lymphoma with MYC rearrangement: a prospective, multicentre, single-arm phase 2 study. *Lancet Haematol* 2018;5:e609-e617.
32. **Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR et al.**: Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2020;38:155-165.
33. **Sehn LH, Herrera AF, Matasar MJ et al.**: Polatuzumab vedotin (Pola) plus bendamustine (B) with rituximab (R) or obinutuzumab (G) in relapsed/refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): updated results of a phase (Ph) Ib/II study. *Blood* 2018;132:Abstract 1683.
34. **Berger M, Trelle S, Büchi A et al.**: Impact on survival through consolidation radiotherapy for diffuse large B-cell lymphoma: a comprehensive meta-analysis. *Haematologica* 2021;106(7):1923-1931.
35. **Dreyling M, Ghielmini M, Rule S et al.**, ESMO Guidelines Committee: Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27S5:v83-v90.
36. **Sorigué M, Sancho J**: Current prognostic and predictive factors in follicular lymphoma. *Ann Hematol* 2018;97:209-227.
37. **Cottreau A, Versari A, Luminari S et al.**: Prognostic model for high-tumor-burden follicular lymphoma integrating baseline and end induction PET: a LYSA/FIL study. *Blood* 2018;131:2449-2453.
38. **Sorigue M, Tuset V, Sancho JM**: Treatment of localized-stage follicular lymphoma. *Eur J Haematol* 2018.
39. **Bachy E, Seymour J, Feugier P et al.**: Sustained progression-free survival benefit of rituximab maintenance in patients with follicular lymphoma: long-term results of the PRIMA study. *J Clin Oncol* 2019;37:2815-2824.
40. *NCCN guidelines versión 5. 2022. NCCN evidence Blocks.*
41. **Mateos MV, González CV**: Timing of treatment of smoldering myeloma: early treatment. *Blood Adv* 2018;2(21):3045-3049.
42. **Moreau P**: How I treat myeloma with new agents. *Blood* 2017;130(13):1507-1513.
43. **Rosiñol L, Oriol A, Ríos R, Sureda A, Blanchard MJ et al.**: Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone as induction therapy prior to autologous transplantation in multiple myeloma. *Blood* 2019;134(16):1337-1345.
44. **Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, Belhadji K et al.**: Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomized, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394(10192):29-38.
45. **Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A et al.**: Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *N Engl J Med* 2018;378(6):518-528.

46. **Facon T, Kumar S, Plesner T, Orłowski RZ, Moreau P et al.:** Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma. *N Engl J Med* 2019;380(22):2104-2115.
47. **Larocca A, Dold SM, Zweegman S, Terpos E, Wäsch R et al.:** Patient-centered practice in elderly myeloma patients: an overview and consensus from the European Myeloma Network (EMN). *Leukemia* 2018; 32(8):1697-1712
48. **Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B, Hari P, Bashey A et al.:** Autologous transplantation, consolidation, and maintenance therapy in multiple myeloma: results of the BMT CTN 0702 trial. *J Clin Oncol* 2019;37(7):589-597.
49. **Palumbo A, Brinchen S, Mateos MV, Larocca A, Facon T et al.:** Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood* 2015;125(13):2068-2074.
50. **Ludwig H, Delforge M, Facon T, Einsele H, Gay F et al.:** Prevention and management of adverse events of novel agents in multiple myeloma: a consensus of the European Myeloma Network. *Leukemia* 2018; 32(7):1542-1560.
51. **Brioli A, Mügge LA, Hochhaus A, von Lilienfeld TM:** Safety issues and management of toxicities associated with new treatments for multiple myeloma. *Expert Rev Hematol* 2017;10:193-205.
52. **Delforge M, Ludwig H:** How I manage the toxicity of myeloma drugs. *Blood* 2017;129:2359-2367.
53. **Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, Costello C, Dhodapkar MV et al.:** Treatment of multiple myeloma: ASCO and CCO joint clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2019;37(14):1228-1263
54. **Sezer O, Heider U, Zavrski I, Kuhne CA, Hofbauer LC:** RANK ligand and osteoprotegerin in myeloma bone disease. *Blood* 2003;101(6):2094-2098.





ÍNDICE ALFABÉTICO

Números

5-fluorouracilo, 42, 113, 205, 226, 230, 235

A

abdomen agudo, 224

aborto espontáneo, 192

absceso

esplénico, 83

hepático, 83

acetaminofén, 74

aciclovir, 255, 273

acidez gástrica, 94

ácido

acetilsalicílico, 273, 274

fólico, 267

gadoxético, 70

gástrico, 93

pentaacético, 70

zoledrónico, 274

acromegalia, 149

adenocarcinoma, 15, 22, 23, 25, 30, 37, 113, 170,

192, 196, 202, 203, 204, 205

de células en anillo de sello, 223

de colon, 118, 227

de recto, 119

endometrial, 161

endometriode, 196

gástrico, 111

intraepitelial, 171

metastásico, 21, 202

mucinoso, 223

papilar, 202

seroso no papilar, 202

adenofibroma, 169

adenoma, 145

colorrectal, 221

paratiroideo, 37

adenomegalia regional, 116

adenopatía, 24, 41, 204, 252

axilar, 204

cervical, 5, 205

inguinal, 172, 205

mediastinal, 203

metastásica, 4

adenosarcoma, 164, 196

mülleriano, 168

uterino, 169

adriamicina, 272

afatinib, 22

aflibercept, 230, 231

alcoholismo, 67, 85, 86, 87

alectinib, 22

alopecia, 181

alopurinol, 268

amiloidosis, 269

amputación, 91

anemia, 108, 145, 178, 211, 245, 251, 267

hemolítica, 39

por deficiencia de hierro, 108
angiosarcoma, 90
anorexia, 24, 57, 68, 108, 204
ansiedad, 61
aplasia
 de células rojas, 37
 medular, 241, 243, 245
aprepitant, 253, 254
arritmia, 269
 cardiaca, 273
ascitis, 68, 73, 83, 178, 188, 194, 204, 210, 245,
 246
asma bronquial, 274
Aspergillus, 245
astenia, 68, 273, 275
atezolizumab, 22
autotrasplante, 243
axicabtagen ciloleucel, 267

B

belumosudil, 247
bendamustina, 244, 255, 256, 262, 265, 266
bevacizumab, 22, 25, 181, 183, 193, 230, 235
bleomicina, 176, 185, 186, 192, 193, 254, 255
bortezomib, 269, 270, 272, 273
bradicardia, 116, 273
brentuximab, 256, 262
 vedotina, 255
brigatinib, 22
broncoespasmo, 116, 120
budesonida, 247
busulfán, 243, 244, 245, 246

C

calambre, 273
cáncer, 32
 anal, 205
 broncogénico, 15
 cervical, 170
 cervicouterino, 158, 159, 195, 196, 198, 200,
 233
 colorrectal, 117, 143, 144, 145, 221, 223, 231,
 232
 metastásico, 231
 de ano, 195
 de bronquios, 233

de cabeza y cuello, 3, 10, 205
de células
 germinales, 177
 pequeñas del pulmón, 93
de cérvix, 205
de colon, 30, 143, 144, 145, 146, 147, 148,
 202, 205, 221, 223, 224, 225, 226, 227,
 228, 230, 233, 235
 metastásico, 231
 y recto, 143, 223, 233
de endometrio, 158, 160, 161, 162
de esófago, 233
de estómago, 233
de hígado, 233
de la cavidad oral, 4, 6, 9
de laringe, 233
de las trompas de Falopio, 178
de mama, 23, 30, 53, 55, 56, 57, 58, 59, 60,
 62, 144, 205, 233, 241
de ovario, 158, 161, 177, 178, 180, 183, 184,
 190, 205, 221, 233
 del estroma de los cordones sexuales,
 187
 endometriode seroso, 183
 epitelial, 187
 germinal, 184
 recurrente, 182
de páncreas, 30, 233
de pene, 195
de piel, 232
 no melanoma, 233
de próstata, 30, 143, 233
de pulmón, 15, 17, 23, 30, 144, 205, 233
de recto, 143, 144, 148, 151, 152, 221, 224
de riñón, 233
de testículo, 233
de tiroides, 3, 233
de tórax, 15
de vagina, 195
de vejiga, 233
de vulva, 169, 172, 195
del aparato genital femenino, 169
del canal anal, 143
del cuello uterino, 23, 200, 201
del cuerpo del útero, 233
del estroma del cordón sexual, 177
epitelial, 190, 207
 de ovario, 176, 177, 185, 207

germinal, 187
 ginecológico, 176
 hematológico, 266
 invasivo, 172
 mamario, 55
 oral, 4, 10
 orofaríngeo, 10
 peritoneal, 179
 pulmonar de células
 no pequeñas, 15
 pequeñas, 15
 rectal, 150
 renal, 35, 205
 uterino, 162, 163
 vaginal, 170
 vulvar, 170, 174, 175, 176
 recurrente, 175
 vulvovaginal, 175
Candida, 245
 capecitabina, 97, 101, 113, 230, 235
 carboplatino, 21, 25, 124, 178, 181, 192, 205,
 244, 256
 carcinoide
 del ámpula, 117
 tímico, 41
 carcinoma, 6, 37, 96, 197, 203
 adenosarcoma, 196
 apendicular, 179
 basal adenoide, 196
 carcinoide, 185
 con células gigantes, 58
 condilomatoso, 170
 de células
 basales, 170
 claras, 177
 escamosas, 15, 37, 170, 174, 196, 202, 204,
 205
 grandes, 15, 120
 pequeñas, 120
 de pulmón, 123
 extrapulmonares, 122
 renales, 205
 de la cavidad oral, 8
 de la mucosa oral, 4
 de pulmón de células pequeñas, 124
 del cérvix, 196
 embrionario, 185
 endocrino, 110
 endometrial, 160, 163, 164
 endometriode, 160, 177
 epidermoide, 3, 7, 10, 15, 170
 de la cavidad oral, 8
 epitelial, 185
 escamocelular, 202
 escamoso, 22, 202
 de vulva, 171
 hepatocelular, 67, 71, 81
 in situ
 ductal, 58
 lobulillar, 58
 invasor, 58
 linfoepitelial, 37
 medular, 58, 120
 metastásico, 79
 mucinoso, 177
 metastásico de ovario, 195
 mucoepidermoide, 5, 196
 neuroectodérmico, 185
 neuroendocrino, 116, 202, 205
 del ámpula, 117
 orofaríngeo, 3
 periampular, 116
 seroso, 162, 177
 tímico, 37, 38, 39, 40, 41, 42
 verrucoso, 170
 carcinomatosis peritoneal, 115, 205, 206, 208
 carcinosarcoma, 162, 163, 164, 169, 196
 carfilzomib, 270, 271, 272
 carmustina, 243
 celulitis, 173
 ceritinib, 22
 cetuximab, 42, 230, 231, 235
 choque
 anafiláctico, 243
 térmico, 182
 ciclofosfamida, 42, 91, 113, 176, 243, 244, 245,
 255, 261, 264, 265, 272
 ciclosporina, 247
 cifosis, 274
 cirrosis, 67, 71, 73, 82, 86
 descompensada, 83
 hepática, 68, 85
 cisplatino, 21, 25, 42, 82, 113, 176, 185, 186, 187,
 193, 205, 208, 255, 256
 citarabina, 243, 244, 261
 citopenia, 273, 274

clorambucil, 265, 266
cobicistat, 262
codeína, 274
colapso vasomotor, 116
colecistitis, 100
colestasis, 114, 210
cólico abdominal, 120
colitis ulcerosa, 149
 crónica, 222
 idiopática, 39
colporrea sanguinolenta, 196
compresión medular, 204, 274
condiloma, 195
condrosarcoma mixoide extraesquelético, 90,
 92
convulsión, 57
copanlisib, 267
coriocarcinoma, 58, 185, 196
COVID-19, 86, 232
crecimiento tumoral, 164
crisis carcinoide, 111, 116
crizotinib, 22

D

dabrafenib, 22
dacarbazina, 97, 101, 113, 254, 255
daño
 celular, 245
 hepático, 71, 114
 agudo, 245
daratumumab, 270, 271, 272, 274
de células escamosas, 185
defibrotide, 246
denosumab, 275
depresión, 60
dermatitis
 liquenoide, 268
 vesiculobulosa, 268
dermatofibrosarcoma *protuberans*, 90
derrame
 pericárdico, 20, 26
 peritoneal, 266
 pleural, 20, 24, 25, 179, 211, 266
 maligno, 204
descompensación hepática, 73
desequilibrio
 electrolítico, 209

 hidroelectrolítico, 114
desnutrición, 114, 253
desorden
 cardiovascular, 60
 gástrico, 60
dexametasona, 253, 254, 255, 256, 269, 270,
 271, 272
diabetes, 60, 61, 145, 269
 mellitus, 54
diarrea por gastrinoma, 120
difenhidramina, 244
dificultad respiratoria, 24
 aguda, 211
diplopía, 5
disartria, 4
diseminación
 extrahepática, 82
 extrauterina, 168
 ganglionar cervical, 8
 hemática, 166
 metastásica, 70, 170
 tumoral, 6
disestesia, 243
disfagia, 4, 38
disfonía, 5
disfunción
 diafragmática, 208
 hepática, 71, 74
 renal, 197
disgerminoma, 184, 185, 186, 187
disnea, 38, 243
dispepsia, 108, 178, 274
distensión abdominal, 161, 178, 184
disuria, 178
docetaxel, 21, 42, 166
dolor
 abdominal, 57, 68, 94, 96, 120, 145, 178,
 184, 210, 247
 lumbar, 120
 muscular, 181
 neuropático, 196, 273
 óseo, 266
 pélvico, 164, 167, 196
 crónico, 184, 191
 torácico, 24, 38
dopamina, 116
doxorubicina, 42, 82, 91, 113, 166, 181, 254,
 255, 261, 264, 265

durvalumab, 30

E

edema, 245

- crónico en las piernas, 173
- de las extremidades inferiores, 196
- de las piernas, 191
- de miembros pélvicos, 178
- palpebral, 273
- periférico, 275

elotuzumab, 271, 272, 274

embolismo tumoral, 34

encefalopatía, 72, 83

hepática, 72

encorafenib, 231

endometriosis, 177

endosalpingiosis, 177

endotoxemia, 73

enfermedad

- autoinmunitaria, 86, 241, 243
- cardiovascular, 61, 186
- congénita del sistema hematopoyético, 241
- coronaria, 269
- crónica, 54
- de Crohn, 149, 222
- de injerto contra huésped, 242, 243, 245, 246
- de Paget de la vulva, 171
- de transmisión sexual, 4
- de Wilson, 68
- extraabdominal, 207
- extramedular, 269
- extrapulmonar, 36
- ganglionar, 16, 32, 258
 - metastásica, 171
- hematológica neoplásica, 241
- hematooncológica, 256
- hepática, 69, 71, 115, 207
 - crónica, 75
 - resecable, 103
- hereditaria, 243
- inflamatoria intestinal, 145, 149
- macroscópica, 181
- metastásica, 22, 32, 38, 88, 89, 91, 94, 96, 97, 101, 105, 112, 116, 144, 145, 161, 167, 174, 191, 193, 195, 205, 226, 228
 - a ganglios linfáticos, 114

a hígado, 114

del hígado, 115

pulmonar, 32, 35

microinvasiva, 197

micrometastásica, 36, 173

neoplásica, 245

oncológica, 232

ósea, 262, 269, 274, 275

pélvica, 180

pleural, 38, 39

por reflujo, 94

pulmonar

crónica, 76

obstructiva crónica, 274

ulcerosa péptica, 120

valvular, 269

venooclusiva sinusoidal, 245

eosinofilia, 251

epífora, 5

epistaxis, 5

eritema, 210

maculopapuloso, 247

eritromicina, 173

eritroplasia, 4

erlotinib, 22

Escherichia coli, 245

esclerodermia, 39

esclerosis

biliar, 230

nodular, 251, 252

tuberosa, 102

esofagitis, 245

esplenomegalia, 266

esteatohepatitis no alcohólica, 67

estoma umbilical, 210

estreñimiento, 120, 161, 178, 191, 273

estreptozotocina, 113

estroma

del cordón sexual, 188

endometrial, 168

etopósido, 21, 42, 113, 124, 185, 186, 205, 243,

244, 255, 256

everolimus, 97, 101, 104, 113, 122

F

falla

del injerto, 247

hepática, 73, 74, 83

- aguda, 83
- posoperatoria, 72, 78
- orgánica múltiple, 245
- renal, 73, 83, 267, 268
 - aguda, 83
- febuxostat, 268
- fenilefrina, 116
- fentanilo, 274
- feocromocitoma, 96, 119, 120
- fibrilación auricular, 274
- fibroma celular, 188
- fibrosarcoma, 23
- fibrosis, 245
 - pulmonar, 186
- filgrastim, 247, 268
- fistula, 173
 - arteriovenosa, 83
 - pancreática, 210
 - rectovaginal, 196
 - vesicovaginal, 196
- floxuridina, 230
- flucloxacilina, 173
- fluconazol, 255
- fludarabina, 243, 244
- fluorouracilo, 113
- fosaprepitant, 253, 254
- fractura
 - de fémur, 274
 - ósea, 274
- frémito toracovocal, 24
- fuga anastomótica, 208

G

- gabapentina, 273
- gammapatía monoclonal, 269, 274
- ganglio metastásico, 4
- gastrinoma, 93, 94, 95, 107, 109, 111, 112, 119
 - del páncreas, 93
 - duodenal, 93, 111, 116, 117
 - esporádico, 95
 - pancreático, 93
- gastritis
 - atrófica, 103, 109
 - crónica atrófica, 106, 107, 109, 111, 112, 113
 - fúngica atrófica crónica, 94
- gastroenteritis, 245
- gefitinib, 22, 42

- gemcitabina, 21, 42, 166, 205, 255, 256, 262
- globulina antitímocito, 243
- glucagonoma, 119
- granulomatosis linfomatoide, 259

H

- Helicobacter pylori*, 4, 94
- hemangioblastoma, 96
- hematuria, 196
- hemocromatosis, 68
- hemorragia, 245
 - intraabdominal, 96
 - masiva, 145
 - vaginal, 164, 167
 - anormal, 169
- heparina de bajo peso molecular, 211, 246, 273
- hepatitis
 - autoinmunitaria, 68
 - B, 86, 251, 258, 264, 268
 - C, 68, 86, 251, 258, 264, 268
 - viral, 246
- hepatocarcinoma, 67, 68, 69, 81, 83, 84, 85, 86, 87
- hepatomegalia, 68, 125, 245
- hernia, 172
- herpes zoster, 273
- hidrocortisona, 244
- hidronefrosis, 197
- hiperandrogenemia, 194
- hiperbilirrubinemia, 72, 74
 - transitoria, 210
- hipercalcemia, 251, 267, 274
 - maligna, 204
 - tumoral, 274
- hiperclorhidria, 94
- hipergastrinemia, 94, 103, 106, 109, 111
 - compensatoria, 106
- hiperglucemia por glucagonoma, 120
- hiperlipidemia, 269
- hiperparatiroidismo, 94, 267
- hiperplasia de células G antrales, 106
- hipertensión, 186
 - arterial, 54, 116, 269
 - portal, 71, 72, 73, 75, 77, 245
- hipertermia, 182
- hiperuricemia, 268
- hipoalbuminemia, 72, 251

hipocalcemia, 275
hipofosfatemia, 209
hipogammaglobulinemia, 37, 39, 268
hipoglucemia por insulinoma, 120
hipotensión, 116, 273
 transoperatoria, 116
hipovolemia, 209

I

ibrutinib, 262
ictericia, 57, 68, 86, 96, 245
ifosfamida, 42, 166, 187, 244, 256
íleo intestinal, 247
imatinib, 42
incidentaloma, 119
incontinencia urinaria, 172, 173
inestabilidad hemodinámica, 209
infección
 bacteriana, 245
 de transmisión sexual, 195
 por el virus
 de la hepatitis
 B, 83
 C, 67, 85
 del papiloma humano, 3, 170
 por *Helicobacter pylori*, 94, 106
 por VIH, 257
 uterina, 161
 viral, 37, 67, 89
infertilidad, 177
injerto
 de plaquetas, 247
 mieloide, 249
inmunidad
 antifúngica, 250
 antiviral, 250
inmunodeficiencia, 241
insuficiencia
 cardíaca, 269, 273
 hepática, 74
 renal, 94, 266, 273, 274, 275
 respiratoria, 57
insulinoma, 93, 94, 96, 119
interferón, 101, 113, 270
invasión
 estromal, 175
 linfática, 105

linfovascular, 107
 miometrial, 160, 161
 tumoral ósea, 6
 vascular, 70, 81, 83, 105
ipilimumab, 232
irinotecán, 205, 230, 232, 235
isatuximab, 270, 274
ixazomib, 270, 271, 272, 274

K

Klebsiella, 245

L

lanreótida, 101
leiomioma, 167
 benigno, 166
 celular, 165
 epitelioide, 165
leiomiomatosis
 benigna metastásica, 166
 intravenosa, 165
leiomiosarcoma, 88, 90, 91, 163, 164, 165
lenalidomida, 262, 265, 266, 270, 272, 273
lenvatinib, 82, 83
lesión
 cervical, 198
 de la arteria femoral, 172
 del uréter, 191
 duodenal, 95
 epitelial queratinizante invasiva, 170
 hepática, 68, 124
 intraepitelial, 170
 intrahepática, 84
 intraparenquimatosas, 99
 lítica, 269
 maligna, 68
 metastásica, 35, 36, 39, 100, 205
 a pulmón, 32
 ósea, 266, 267
 osteolítica, 267, 274
 polipoide, 108
 superficial, 118
 preneoplásica, 4
 pulmonar
 aguda, 248
 por metástasis, 36
 tumoral, 32

- ulcerada, 6
- vulvar, 172
- leucemia, 233, 244
 - aguda, 243
 - linfocítica crónica, 257
 - mieloide aguda, 186
- leucocitosis, 251, 268
- leucorrea, 171
- leucovorín, 230, 235
- linfadenopatía, 251
- linfangitis, 191
 - recurrente, 173
- linfedema, 59, 60, 61, 173, 175
 - crónico, 89, 174
- linfoma, 6, 39, 203, 242, 257
 - anaplásico de células grandes, 251
 - centrofolicular cutáneo, 263
 - de células
 - del manto, 257, 258
 - fusiformes, 38
 - de Hodgkin, 233, 243, 244, 250, 251, 253, 256, 259
 - de la zona marginal, 257
 - de linfocitos pequeños, 257
 - folicular, 257, 263, 264, 266
 - ganglionar, 260
 - no Hodgkin, 233, 243, 244, 257, 258, 259, 261
 - plasmablástico, 259
 - testicular, 260
- linfopenia, 251
- linfoquiste, 172
- lipiodol, 82
- liposarcoma, 88
 - mixoide, 91, 92
 - uterino, 163
- liquen escleroso, 176
- lisis tumoral, 273
- lupus eritematoso sistémico, 39

M

- macroadenoma, 111
- macrometástasis, 174
- malformación congénita, 192
- malignidad pleural, 25
- melanoma, 170, 203, 231
 - de piel, 233

- de vulva, 171
- melfalán, 243, 244, 270, 271
- mesotelioma, 21, 23, 24, 25, 30
 - bifásico, 23
 - epitelioide, 23
 - maligno, 23, 26, 27, 233
 - pleural, 23
 - epitelioide, 25
 - maligno, 25, 27
 - sarcomatoide, 23
- metástasis, 29, 69, 92, 96, 106, 107, 113, 221, 227
 - a distancia, 28, 32, 101, 105, 107, 110, 114, 120, 161, 166, 169, 198, 203, 222, 228
 - a ganglios linfáticos, 118
 - a ovario, 194
 - adrenal, 205
 - al parénquima
 - esplénico, 179
 - hepático, 179
 - al sistema nervioso, 122
 - central, 57
 - cerebral, 20, 202, 205
 - de cáncer de colon, 36
 - de carcinoma epidermoide, 7
 - de tumor neuroendocrino, 95
 - extrahepática, 70, 82, 102
 - ganglionar, 5, 8, 9, 96, 105, 111, 198
 - cervical, 7, 8
 - de carcinoma epidermoide, 7
 - hepática, 57, 93, 95, 99, 102, 103, 104, 105, 109, 112, 114, 116, 117, 120, 166, 205, 223, 229, 230
 - inguinal pélvica, 171
 - intraabdominal, 161, 205
 - intrahepática, 76
 - linfática, 95
 - ósea, 20, 94, 95, 102, 120
 - ovárica, 194
 - peritoneal, 179
 - pleural, 166
 - pulmonar, 30, 35, 57, 70, 91, 166, 202, 223
 - regional, 101
 - renal, 166
 - sistémica, 8
- metilprednisolona, 247
- metotrexato, 91, 176, 261
- miastenia *gravis*, 37, 38, 39

microcalcificación, 57
micrometástasis, 174
mielofibrosis, 243
mieloma, 274
 múltiple, 233, 243, 244, 266, 269, 271
miocardiopatía, 245
mitomicina C, 176
mitosis, 68
mixofibrosarcoma, 92
 del miembro pélvico, 35
montelukast, 274
morfina, 274
mucositis, 245

N

necrólisis epidérmica tóxica, 268
necrosis
 intratumoral, 84
 tumoral, 81
neoplasia, 3, 252
 de las trompas de Falopio, 178
 de ovario maligna, 177, 191
 de timo, 37, 39, 42, 43
 de vesícula y vías biliares, 233
 dérmica facial, 8
 endocrina múltiple, 93, 105, 114, 119, 120
 epitelial de ovario, 178
 folicular, 263
 gastrointestinal, 206
 ginecológica, 206
 maligna, 191
 indolente, 99
 intraepitelial vulvar, 170
 irreseccable, 99
 linfoide, 251, 257, 268
 maligna, 21, 144, 160, 163, 195, 233
 de hueso, 233
 de ovario, 187, 189
 metastásica, 100
 neuroendocrina
 de yeyuno e íleon, 114
 del páncreas, 93
 duodenal, 114
 gástrica, 114
 oral, 4
 ovárica, 184
 maligna, 177

 parotídea, 8
 tímica, 42
 uterina, 166
neumonía, 211
neumonitis, 245
neumotórax, 211
neurofibromatosis, 89, 114
neuropatía, 61, 272
 motora, 181
 periférica, 271, 273
 sensitiva, 181
neutropenia, 268, 273, 274
nintedanib, 29
niraparib, 183
nivolumab, 22, 232, 255, 256

O

obesidad, 54, 55, 60, 61, 145, 160, 177, 222
obinutuzumab, 265, 266
obstrucción
 gástrica, 94
 intestinal, 114, 120, 145, 222
octreótida, 42, 101, 109, 111, 113, 116, 122, 123,
 124, 247
odinofagia, 4
olaparib, 183
oligometástasis, 115
ondansetrón, 253, 254
osimertinib, 22
osteonecrosis de los maxilares, 274
osteopenia, 268
osteoporosis, 60, 268
osteosarcoma, 3
otalgia, 4
oxaliplatino, 97, 101, 205, 230, 232, 235
oxicodona, 274

P

paciente
 cirrótico, 77
 con adenocarcinoma pulmonar, 21
 con adenosarcoma, 169
 con aplasia, 248
 con cáncer, 32, 225
 colorrectal, 232
 metastásico, 230, 231, 232
 de cabeza y cuello, 10



de colon, 36, 222, 226, 227, 229, 230, 231
 de mama, 62
 de ovario, 180, 182
 de pulmón, 20
 de recto, 36, 227
 epitelial de ovario, 180
 laríngeo, 7
 oral, 4
 primario, 35
 vulvar, 175, 176
 invasivo, 170
 con carcinoma, 103
 broncogénico, 21
 endometrial, 160
 epidermoide de mucosas de cabeza y
 cuello, 7
 neuroendocrino, 124
 tímico, 38, 41
 con carcinomatosis peritoneal, 115
 con cardiopatía, 173
 con cirrosis, 73, 74, 75, 77
 con colestasis, 77
 con enfermedad
 hepática, 76, 115
 crónica, 77
 metastásica, 20, 101, 115
 locorregional, 122
 péptica idiopática, 94
 pleural, 24
 pulmonar invasiva, 28
 recurrente, 193
 sistémica, 8
 con falla hepática, 74
 con gastrinoma, 102, 109, 117
 de la cabeza del páncreas, 95
 duodenal, 93
 esporádico, 94
 metastásico, 113
 con hepatocarcinoma, 81, 86, 87
 con hígado cirrótico, 73
 con hipergastrinemia, 107, 109
 con hipertensión portal, 75
 con infección por VIH, 262
 con insuficiencia renal, 274
 con linfoma, 261
 de Hodgkin, 251
 folicular, 264
 con mesotelioma, 27, 30
 con metástasis, 106, 227
 a distancia, 20
 a hígado, 114
 ganglionar, 9
 hepática, 95, 102, 113, 121, 123, 228, 229,
 230
 irreseccable, 99
 múltiples, 35
 pulmonar, 228, 230
 con miastenia *gravis*, 38
 con neoplasia
 del timo, 40
 endocrina múltiple, 96
 tímica, 42
 con neuropatía, 270
 con plasmocitoma, 274
 con sarcoma, 91, 92
 con síndrome
 carcinoide, 101, 112, 115
 de Lynch, 160
 de Peutz-Jeghers, 189
 de Zollinger-Ellison, 93
 con teratoma inmaduro, 186
 con timoma, 37, 42
 con tumor, 3
 anexial, 188
 de alto grado, 101
 de células de la granulosa, 191, 192
 de la cavidad oral, 8
 irreseccable, 114
 neuroendocrino, 114
 no funcionante, 102
 no reseccable, 81
 pancreático, 99, 123
 pulmonar mixto, 21
 tímico, 38, 42
 con VIH, 254
 diabético, 116, 173
 frágil, 265
 fumador, 30
 paclitaxel, 21, 22, 42, 124, 178, 187, 192, 205
 palonosetrón, 253, 254
 pamidronato, 274
 pancitopenia, 243, 247
 pancreatitis, 210
 panitumumab, 230, 231
 paracetamol, 274
 paraganglioma, 119, 120

duodenal gangliocítico, 116
 pasireotida, 111
 pembrolizumab, 21, 22, 232
 pemetrexed, 21, 25, 42
 pénfigo paraneoplásico, 268
 pentoxifilina, 246
 perforación intestinal, 208, 222
 peritonitis esclerosante, 188
 plasmocitoma, 267, 274
 extramedular, 267
 óseo, 267
 platino, 21, 22, 25, 42, 124, 181, 182, 199, 200, 205
Pneumocystis jirovecii, 245
 polatuzumab, 262
 polineuropatía, 274
 pólipo, 116
 adenomatoso, 149, 150
 hamartomatoso, 149
 mucoso, 108
 poliposis
 adenomatosa familiar, 149, 221
 hereditaria, 221, 232
 juvenil, 149
 poliuria, 178
 pomalidomida, 272
 porfiria, 68
 prednisona, 42, 255, 261, 264, 265, 271
 pregabalina, 273
 progresión tumoral, 103
 prolapso genital, 172, 173
 proliferación linfoide, 263
Pseudomonas, 245
 púrpura trombocitopénica trombótica, 273

R

rabdomiosarcoma, 169
 alveolar y embrionario, 90
 uterino, 163
 ramucirumab, 230, 231
 rasburicasa, 268
rash, 120, 273, 274
 rechazo del injerto, 242
 rectorragia, 196
 recurrencia
 inguinal, 176
 tumoral, 8

regorafenib, 231
 retención hídrica, 245
 riesgo
 de arritmia, 268
 de cáncer, 54, 148, 243
 colorrectal, 160
 de compresión medular, 274
 de convulsiones, 268
 de diseminación
 locorregional, 117
 pleural, 39
 de enfermedad
 de injerto contra receptor, 248
 metastásica, 119
 de falla hepática
 perioperatoria, 74
 posoperatoria, 73
 de fractura, 269, 274, 275
 de invasión vascular, 77
 de malignidad, 105, 111
 de metástasis, 77, 118
 a los ganglios linfáticos, 198
 linfática, 41
 de mielodisplasia, 243
 de neumonitis, 28
 de neutropenia febril, 254, 255
 ritonavir, 262
 rituximab, 256, 261, 262, 264, 265, 268
 ruptura del quiste, 194
 ruxolitinib, 247

S

sangrado
 de la cavidad oral, 4
 de tubo digestivo crónico, 114
 del tracto gastrointestinal, 83
 gastrointestinal agudo, 150
 posmenopáusico, 161, 168
 transvaginal anormal, 184
 uterino anormal, 161, 192
 vaginal anormal, 168
 variceal, 73
 sarcoidosis, 39
 sarcoma, 35, 67, 88, 89, 90, 91, 143, 163, 165, 166, 168, 170, 203, 241
 alveolar de partes blandas, 90
 de células claras, 90
 de Kaposi, 89

de partes blandas, 3
 de tejidos blandos, 88, 89
 del estroma endometrial, 163, 164, 165, 167, 168
 epitelioide, 90
 inducido por radioterapia, 163
 pleomórfico, 90
 sinovial, 90
 uterino, 163, 164, 168
 sarcopenia, 61
 sepsis, 27, 78, 211, 248
 seroma, 60
 sinaptofisina, 120
 síndrome
 anémico, 248
 carcinoide, 92, 108, 113, 114, 115, 120
 cardíaco, 102
 compresivo, 266
 de células G del antro, 94
 de compresión medular, 274
 de Cronkite-Canada, 149
 de Cushing, 39, 94
 de dificultad respiratoria aguda, 27
 de encefalopatía posterior reversible, 273
 de Gardner, 89
 de intestino corto, 94
 de Li-Fraumeni, 89
 de lisis tumoral, 83, 258, 264, 268
 de Lynch, 149, 160, 221, 232
 de Muir-Torre, 149
 de obstrucción sinusoidal, 246
 de Peutz-Jeghers, 149
 de POEMS, 243
 de respuesta inflamatoria sistémica, 209
 de Sjögren, 39
 de Stevens-Johnson, 268
 de susceptibilidad genética, 89
 de Turcot, 149
 de vena cava superior, 38, 268
 de von Hippel-Lindau, 96
 de von Recklinghausen, 89
 de Zollinger-Ellison, 105
 hepatorrenal, 245
 mielodisplásico, 243, 244
 paratímico, 38, 43
 posembolización, 83
 tumoral, 114
 sinusitis crónica, 5, 7

sobrecarga hídrica, 245
 sobrecrecimiento sarcomatoso, 164, 169
 sobrepeso, 60, 61, 148
 somatostatina, 94, 97, 99, 100, 102, 103, 109, 111, 113, 114, 121
 somatostatinoide duodenal, 116
 sorafenib, 82, 86, 87
 sunitinib, 42, 104, 113, 122

T

tabaquismo, 30, 55, 148, 170, 195, 222
 tacrolimus, 247
 tafasitamab, 262
 talidomida, 113, 269, 270, 271, 272, 273
 tamoxifeno, 60, 163
 taquicardia, 116, 243
 tazemetostat, 266, 267
 tecoma, 188
 luteinizado, 188
 temozolamida, 97, 101, 113
 teratoma, 185
 timoma, 37, 38, 39, 41
 cortical, 38
 medular, 38
 mixto, 38
 tisagenlecleucel, 267
 toxicidad
 cardíaca, 245, 254
 cardiológica, 273
 gastrointestinal, 245
 hematológica, 273
 hepática, 82, 245
 nerviosa, 186
 neurológica, 245
 pulmonar, 192, 245
 renal, 186, 274
 tramadol, 274
 trametinib, 22
 transfusión de granulocitos, 248
 trasplante
 allogénico, 244, 245, 246, 247, 248, 266, 270, 273
 de médula ósea, 262
 autólogo, 243, 244, 247, 269, 273
 de médula ósea, 262, 266
 de células
 hematopoyéticas, 256
 madre hematopoyéticas, 247

- de hígado, 82, 104
- de progenitores hematopoyéticos, 241
- hepático, 68, 69, 73, 74, 81, 82, 103, 115
- ortotópico de hígado, 125
- trastuzumab, 60
- tremelimumab, 29
- trismus, 5
- trombo, 70
- trombocitopenia, 75, 274
- trombocitosis, 251
- tromboembolismo
 - pulmonar, 172
 - venoso, 273
- tromboflebitis, 172
- trombosis
 - de la vena porta, 82
 - portal, 83
- tubulopatía renal inducida por hipertermia, 209
- tumor
 - abdominal, 184
 - amigdalino, 4
 - anexial, 188
 - benigno, 190
 - bilobar, 82
 - bucal, 6
 - canceroso, 60
 - cerebral, 241
 - cervical, 5
 - con invasión miometrial, 168
 - de células
 - basales, 170
 - de la granulosa, 188, 189
 - de ovario, 192
 - de Sertoli, 188, 189
 - de Sertoli-Leydig, 189
 - esteroides maligno, 188
 - germinales, 196
 - pequeñas, 122
 - de cuerda vocal, 6
 - de intestino medio, 103
 - de Krukenberg, 194
 - de la hipofaringe, 5
 - de los cordones sexuales, 189
 - de los islotes pancreáticos, 119, 120
 - de mama, 58, 143
 - de músculo liso, 89, 164, 165
 - uterino, 167
 - de ovario, 184, 194
 - metastásico, 194
 - de tejidos blandos, 89
 - de timo, 37
 - de tórax, 143
 - del apéndice, 121
 - del colon, 121
 - del cuerpo uterino, 163
 - del estroma, 188
 - del cordón sexual, 188
 - del intestino medio, 101
 - del macizo centrofacial, 7
 - del páncreas, 94, 96, 99
 - del pulmón, 19
 - del sistema digestivo, 67
 - del tubo digestivo, 143
 - duodenal, 93
 - endocrino, 96
 - pancreático, 96
 - epitelial, 177, 184, 196
 - del timo, 38
 - escamoso, 196
 - maligno, 37
 - ovárico, 177
 - tímico, 37
 - escirro, 223
 - estromal
 - del cordón sexual del ovario, 188
 - en anillo de sello, 188
 - esclerosante, 188
 - microquístico, 188
 - fibroso solitario, 92
 - gástrico, 107
 - germinal, 184, 185, 203, 241, 244
 - de ovario, 184, 185
 - glandular, 196
 - glótico, 5
 - hematolinfoide, 259, 263
 - hepático, 69
 - hipofaríngeo, 6
 - irreseccable, 123
 - juvenil de células de la granulosa, 188
 - laríngeo, 6
 - maligno, 3, 7, 93, 120, 165, 167, 169, 186, 194, 201
 - del estroma de los cordones sexuales
 - de ovario, 187
 - del tejido conectivo, 88

mesenquimal, 88
mesenquimatoso, 196
metastásico, 117, 120
 a ovario, 194
 de Krukenberg, 194
mucinoso, 179
nasofaríngeo, 6
neuroendocrino, 100, 110, 111, 119, 223
 de colon y recto, 118
 del apéndice, 117
 del duodeno, 116
 del intestino delgado, 114
 del páncreas, 96
 del tubo digestivo, 93
 del yeyuno y del íleon, 114
 duodenal, 116
 funcionante del páncreas, 93
 gástrico, 103, 105
 gastroenteropancreático, 92
 no funcionante, 116
oral, 4
orofaríngeo, 5, 6, 8
pancreático, 95
pélvico, 164, 168, 178
polipoide, 169
pulmonar, 121
rectal, 150
sólido, 68, 241, 243
tímico, 38, 39, 42
uterino maligno, 163

U

úlcera
 duodenal, 94
 péptica, 94

V

varices
 esofágicas, 83
 esofagogástricas, 75
vasopresina, 116
verruca, 195
 genital, 170
vértigo, 57
VIH, 195, 201, 251, 258, 260, 264, 268
vinblastina, 193, 254
vincristina, 255, 261, 264, 265
vinorelbina, 21
VIPoma, 119
virus
 de Epstein-Barr, 89, 251
 de la hepatitis
 B, 67, 87, 273
 C, 67, 87
 de la varicela zoster, 273
 del papiloma humano, 10, 195
vitamina
 B₁₂, 109, 267
 D, 61, 148, 268, 274





1 9 4 3 - 2 0 2 3

Esta obra se terminó de imprimir y encuadernar el XXXXXXXXXXXXXXXX en los talleres de
XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX, con un tiraje de XXXXXX ejemplares
en papel couché y forros en cartulina Sundance felt.