

ONCOLOGÍA MÉDICA

J. Estapé Rodríguez, J.J. Grau de Castro, M. Daniels Mestres, N. Ascunce Elizaga, E. Díaz Rubio,
F.J. Dorta Delgado, T. Estapé Madinabeitia, J. García-Conde, M. González Barón,
J. González Enríquez y N. Viñolas Segarra



Historia natural y factores etiológicos del cáncer

J. Estapé Rodríguez y M. González Barón

Historia natural*

La enfermedad cancerosa se caracteriza por la evolución polifásica que, iniciada en la transformación de una célula o grupo celular, concluye con la curación o la muerte del paciente.

Etapa subclínica

Las células cancerosas poseen las biomoléculas necesarias para la supervivencia, proliferación, diferenciación y expresión de muchas funciones específicas, pero la incapacidad para regularlas produce una alteración fenotípica y la transformación maligna. Están especialmente alteradas la capacidad de proliferación celular (que ocurre incluso en ausencia de factores de crecimiento, con desarrollo incoordinado respecto a las necesidades fisiológicas del organismo), diferenciación (anaplasia), así como organización cromosómica y genética.

Desde la aceptación de la frase acuñada por VIRCHOW (toda célula proviene de una célula), se admite que el cáncer es una enfermedad celular. Este punto de vista impregna su diagnóstico y tratamiento, en especial la quimioterapia, cuyo objetivo es la destrucción de la célula.

Pero la biología moderna está desvelando las bases moleculares de la transformación cancerosa, al descubrir alteraciones de los genes y su expresión, RNA mensajero y proteínas celulares. Estos conocimientos alterarán profundamente la oncología.

Desarrollo local y a distancia

Una alteración local de la proliferación y de la diferenciación celulares (displasia, carcinoma *in situ*) suele preceder al desarrollo invasivo. A partir de éste, existe el riesgo de metastatización por vía linfática y hematogena.

Durante la transición de carcinoma *in situ* a cáncer invasivo, las células malignas se adhieren a la membrana basal, la degradan por proteólisis y penetran en la estroma subyacente. Se trata de un proceso activo que se repite cíclicamente y es facilitado por la presión local del tumor (con anoxia del tejido circundante) y la mayor movilidad de las células tumorales.

El proceso de invasión y metástasis incluye múltiples etapas, en las que intervienen factores favorecedores (oncogenes activados, factores de crecimiento, proteasas, receptores que facilitan la adhesión, citocinas que favorecen la movilidad celular) y factores negativos (genes supresores, factores inhibidores de la proliferación celular, genes supresores de metástasis, inhibidores de las proteasas).

A partir del inicio del proceso, el aumento de la población de células tumorales va precedido de la neoformación de capilares que convergen hacia el tumor, aunque no todos los tumores se acompañan de angiogénesis. Actualmente se estudian los genes que inducen la angiogénesis y los que la inhiben, por sus posibles implicaciones conceptuales y terapéuticas.

Paralelamente al crecimiento local se inicia el proceso de metastatización. Para que se produzca una metástasis, las células deben ser capaces de emigrar del tumor, desplazarse a

otro tejido del huésped, y proliferar y sobrevivir en el nuevo ambiente. Éste es un proceso muy selectivo que alcanzan, según LIOTTA, menos del 1% de las células.

El modelo de metastatización varía de un tumor a otro, aunque las formas anatómicas tienden a ser en cierta manera específicas (de mama a esqueleto, hígado y pulmón, de colon a hígado, de pulmón a cerebro, esqueleto, etc.).

Factores etiológicos

Los factores adquiridos en virtud de la moderna biología molecular se describen en el capítulo siguiente. Aquí referimos el resto.

Inmunidad y cáncer

En condiciones normales, la respuesta inmune normal permite distinguir entre lo propio y lo extraño. Al respecto se ha demostrado que muchas células cancerosas poseen antígenos; también se han detectado anticuerpos séricos que se unen a antígenos asociados a tumores y reacciones de inmunidad celular ante tumores humanos. A partir de estos descubrimientos se ha desarrollado la teoría de la vigilancia inmunológica. Los efectores de la inmunidad antineoplásica son los linfocitos T citotóxicos, las células NK (*natural killer*) y los macrófagos activados. La respuesta inmune permite la destrucción de clonas de células tumorales, antes de que lleguen a ser clínicamente importantes. Un mecanismo inmunológico alterado permitiría que las clonas tumorales evadieran su destrucción.

Con todo, es preciso recordar que no todos los tumores son inmunogénicos por igual. Por otro lado, los mecanismos inmunológicos actúan sólo cuando la carga tumoral es escasa, es decir, al inicio del proceso neoplásico o bien al final, en el proceso de destrucción de las últimas células malignas.

Una vez desarrollado el tumor, la inmunocompetencia del huésped varía inversamente con el tamaño tumoral y directamente con el estado general del paciente. El tipo de cáncer afectará más o menos la inmunocompetencia. Se observan defectos de los linfocitos B en la leucemia linfocítica crónica, el mieloma y el cáncer de ovario; de los linfocitos T, en la enfermedad de Hodgkin y el carcinoma diseminado; de los monocitos en carcinomas, sarcomas y la enfermedad de Hodgkin, y de los granulocitos en leucemias agudas, leucemia mieloide crónica y mieloma.

Un aspecto fundamental es la detección de agentes carcinogénicos, que a la vez pueden ser inmunodepresores, presentes en el medio ambiente humano. Se trata de benceno, benzopireno, dioxina, tricloroetileno, aflatoxina, dimetilnitrosamina, níquel y bencidina.

Factores víricos

Los virus con capacidad oncogénica son los siguientes:

Papillomavirus

Causantes de papilomas y verrugas, pueden asociarse a los carcinomas de cualquier epitelio escamoso (o que pueda presentar metaplasia escamosa). Transmitido por el hombre, que no suele sufrir efectos importantes de la infección, produce en el epitelio escamoso del cuello uterino lesiones detectables clínicamente o colposcópicamente que contienen el virus.

* J. Estapé Rodríguez

Las mujeres con mayor riesgo de desarrollar cáncer de cuello son las africanas, las norteamericanas, las fumadoras y las que presentan enfermedades cervicales asociadas.

Virus de Epstein-Barr

El virus de Epstein-Barr (VEB) se relaciona con los siguientes tumores:

Linfoma de Burkitt. Más del 90% de los casos de este tumor diagnosticados en africanos y por lo menos el 20% de los hallados en norteamericanos se asocian al VEB. Hay genoma VEB en el tejido tumoral, del que puede recuperarse el virus. El cofactor destacado sería el paludismo, que inhibiría los linfocitos T y, a la vez, estimularía los B, favoreciendo la disgregación del oncogén *c-myc* (cromosoma 8) y el consiguiente desarrollo del tumor.

Carcinoma nasofaríngeo. Se trata del segundo cáncer en incidencia en el sudeste de la China, siendo frecuente en el Magreb y en Groenlandia. Las células cancerosas incorporan el genoma del VEB y se hallan títulos elevados de anticuerpos séricos contra el virus. Los tumores son monoclonales respecto a la infección por el VEB, lo que indica que la infección vírica precede a la cancerización. A diferencia del linfoma de Burkitt, la asociación entre el carcinoma nasofaríngeo y el VEB es uniforme y universal.

Otros tumores. Hay indicios de asociación del VEB a la enfermedad de Hodgkin, linfomas de células T, carcinoma laríngeo supraglótico y carcinoma tímico.

Virus de la hepatitis B

Los hallazgos epidemiológicos de la asociación entre hepatitis crónica B y el hepatoma sugieren que este virus puede ser el agente etiológico del 75-90% de los casos, aunque es posible también la participación de otros factores (disposición genética, alcohol, tabaco, contraceptivos orales, aflatoxinas). También son importantes los datos epidemiológicos acerca de la relación del hepatoma con la hepatitis C, aunque su oncogenicidad puede deberse a la cirrosis resultante de la infección crónica.

Retrovirus

Los retrovirus permitieron conocer que el crecimiento neoplásico es el resultado de alteraciones genéticas. A través del estudio de estos cambios se produjo el descubrimiento de los oncogenes. Los retrovirus se caracterizan por poseer la denominada transcriptasa inversa, enzima que permite la síntesis de DNA a partir de RNA. En el hombre, los importantes son el HTLV-I causante de la leucemia-linfoma del adulto, el HTLV-II asociado con algunos casos de tricoleucemia, y el HTLV-III o HIV, agente etiológico del SIDA.

Traumatismo e inflamación

Su papel en la etiología del cáncer es motivo de polémica todavía no resuelta y avivada por las implicaciones médico-legales que conlleva. Con frecuencia se solicitan compensaciones económicas por esta posible causa, si bien en la mayoría de los casos no se dispone de pruebas científicas. Es más probable que el traumatismo alerte al paciente acerca de la presencia de un tumor que ya existía previamente.

Las asociaciones más mencionadas son: cáncer de pulmón que asienta en cicatrices pulmonares (*scar* cáncer), cáncer de esófago tras esofagitis cáustica y tumores óseos aparecidos después de traumatismos.

Carcinogénesis química

Los mecanismos moleculares de la carcinogénesis humana se están aclarando a través del conocimiento de los cambios genéticos y epigenéticos resultantes de las interacciones DNA-carcinógeno químico.

El proceso puede dividirse en cuatro etapas:

1. Iniciación. Ésta ocurre como resultado de la modificación de la estructura del DNA por efecto del carcinógeno.

2. Promoción. Los efectos epigenéticos de los promotores tumorales facilitan la expansión clonal de la célula iniciada. Los promotores no son generalmente carcinógenos por sí solos, sino que requieren la acción previa del carcinógeno. Hay otras sustancias, conocidas como carcinógenos complejos (p. ej., benzopireno y 4-aminobifenilo), capaces de desencadenar tanto la iniciación como la promoción.

3. Transformación maligna. Es la conversión de una célula preneoplásica en otra que ya expresa el fenotipo maligno.

4. Progresión tumoral. Las células malignas presentan características agresivas y tienden a metastatizar.

La importancia de la carcinogénesis química ha estimulado el desarrollo de la epidemiología molecular, cuyo objetivo es identificar a individuos con riesgo aumentado de desarrollar cáncer, el cual dependería de las características individuales para la biodistribución y metabolización de carcinógenos.

Los estudios epidemiológicos sobre la carcinogénesis química en nuestra especie son imprescindibles, aunque muy complejos. Por ello se completan con la inducción experimental de cánceres y la evaluación mediante la prueba de Ames, que determina la actividad mutagénica de los agentes potencialmente carcinogénicos.

La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IACR), con sede en Lyon, es la organización guía en la investigación de los carcinógenos, a los que divide en tres grupos: a) carcinogenicidad comprobada de un modo suficiente (se ha establecido con seguridad su actividad carcinogénica); b) carcinogenicidad limitada (probable, sin que se excluya el azar en el resultado de la evaluación), y c) demostración inadecuada (no se ha demostrado carcinogenicidad con los estudios realizados).

En la **tabla 8.1** se relacionan los carcinógenos con actividad demostrada en la especie humana. Téngase en cuenta,

TABLA 8.1. Carcinógenos con actividad demostrada en la especie humana

Agente	Cáncer
<i>Estilo de vida</i>	
Tabaco	Cavidad oral, faringe, laringe, pulmón, esófago y vejiga
Alcohol	Cavidad oral, laringe, esófago e hígado
Dieta (exceso de calorías, grasas y proteínas)	Mama, colon, endometrio y vesícula biliar
Mascar betel o tabaco	Cavidad oral
<i>Riesgo profesional</i>	
Asbesto	Mesotelioma y pulmón
Arsénico	Pulmón
Aminas aromáticas	Vejiga
Benceno	Leucemia
Fabricación y reparación de zapatos	Carcinoma nasal
Cloruro de vinilo	Angiosarcoma hepático
Cromo	Pulmón
Hematita (yacimientos)	Pulmón
Industria del caucho	Leucemia y vejiga
Alcohol isopropílico	Senos paranasales
Hollín, alquitrán y aceites	Piel, pulmón, vejiga y tubo gastrointestinal
Fabricación de muebles	Cáncer nasal
Refinado del níquel	Pulmón y senos paranasales
<i>Yatrógenos</i>	
Alquilantes	Vejiga y leucemia
Arsenicales inorgánicos	Piel e hígado
Azatioprina	Linfoma, sarcoma y piel
Clorafazina	Vejiga
Dietilestilbestrol	Vagina (carcinoma de células claras)
Fenacetina	Riñón
Metoxipsoraleno (con luz ultravioleta)	Piel

además, el riesgo que presentan al respecto los citostáticos. Los agentes alquilantes y algunos antibióticos antitumorales (adriamicina, mitomicina C y actinomicina D) son mutagénicos y carcinogénicos. Por esta razón, la legislación obliga a que la preparación de los citostáticos en los hospitales de día y farmacias hospitalarias se efectúen en cámaras de flujo laminar para evitar este riesgo.

En cuanto al tabaco, en 1991 la Agencia Norteamericana de Protección Ambiental, ha añadido a los carcinógenos del grupo con carcinogenicidad demostrada el hecho de fumar de forma pasiva ya que sólo en EE.UU. se producen cada año 3.500 muertos entre los fumadores pasivos.

Carcinogénesis física

Si bien la influencia de las radiaciones en la génesis del cáncer es difícil de demostrar de un modo taxativo (no así desde el punto de vista experimental), diversas observaciones la apoyan: *a)* las radiaciones alteran los cromosomas y facilitan la acción de otros agentes (virus); *b)* los rayos ultravioleta muestran carcinogenicidad en el xeroderma pigmentoso; *c)* la incidencia de leucemias es 1,7 veces más alta en médicos (9 veces más en radiólogos); *d)* desarrollo de cáncer cutáneo o melanoma en determinados grupos de población, por exposición solar excesiva; *e)* aumento de cáncer en los supervivientes de Hiroshima y Nagasaki (20 veces superior a los japoneses no irradiados y en relación decreciente a la distancia de la explosión), y *f)* aumento significativo de las leucemias en pacientes irradiados (niños con hipertrofia del timo o adultos con espondilitis anquilosante).

Radiaciones ionizantes

La radioterapia impide la reproducción celular al producir roturas en las hebras del DNA y en las bases de nucleótidos y estableciendo puentes entre las cadenas del DNA y las proteínas cromosómicas. Tras la acción radioterápica no todas las células expuestas mueren. Ello depende de la capacidad de regeneración de los tejidos expuestos, que es menor en los tumorales que en los normales. En esta diferencia se basa, en parte, la eficacia radioterápica.

La dosis radioterápica total se aplica en forma fraccionada, lo que aumenta su eficacia terapéutica. La dosis que se puede aplicar a un tumor se halla limitada por el riesgo de afectar los tejidos sanos. Por esta razón, si bien cuanto más elevada es la dosis más efectiva resulta, la dosis elegida se establece relacionando aquélla más probable para destruir un tumor con los efectos secundarios –entre ellos carcinogénesis– sobre los tejidos circundantes.

Radiaciones ultravioleta

Los rayos ultravioleta de la luz solar son carcinogénicos y provocan diversos tipos de cáncer cutáneo. Éste está aumentando en la actualidad en muchos países, sobre todo en los nórdicos. El riesgo depende del tipo de piel y de la raza (tabla 8.2).

Factores hereditarios

La determinación de la predisposición genética al cáncer tendría gran importancia en el terreno de la prevención y del diagnóstico precoz. El proceso de cancerización comprende

mutaciones celulares pero es difícil demostrar objetivamente hasta qué punto interviene en él una predisposición genética. Menos del 1% de los cánceres ocurren en pacientes con estados hereditarios preneoplásicos y otro 5% lo constituye el denominado cáncer familiar. De todos modos, con los factores genéticos se imbrican otros factores (ambientales, hábitos, etc.) que enmascaran la cuestión. Diversos aspectos que relacionan entre sí la herencia y el cáncer se exponen también en la sección genética.

Estados de tipo preneoplásicos hereditarios

En este grupo se incluyen las siguientes entidades:

Genodermatosis. Alteraciones cutáneas que se asocian con frecuencia a cáncer cutáneo. Destaca entre ellos el xeroderma pigmentoso, caracterizado por hipersensibilidad a las radiaciones ultravioleta, que dañan el DNA celular y conducen al déficit en el proceso de su reparación. Otras genodermatosis de este tipo son el albinismo, el síndrome de Werner, la epidermodisplasia verruciforme y la epidermólisis ampollar.

Alteraciones cromosómicas. Incluyen síndromes con riesgo aumentado de leucemia (síndrome de Down, síndrome de Klinefelter, anemia de Fanconi, síndrome de Bloom, síndrome de Louis-Bar, trisomía D y agammaglobulinemia) o de linfoma (síndrome de Louis-Bar, agammaglobulinemia)

Síndromes hamartomatosos. Entre ellos destaca la neurofibromatosis (el 10% de los casos desarrollan tumores que varían según la localización del neurofibroma degenerado), la esclerosis tuberosa (el 3% cursa con tumor cerebral) y la exostosis múltiple (el 10% presenta condrosarcoma).

Síndrome por déficit inmunitario. Junto con el síndrome de Louis-Bar y la agammaglobulinemia se incluye aquí el síndrome de Wiskott-Aldrich, en el que hay un elevado riesgo de sufrir linfomas y tumores sólidos.

Cánceres hereditarios

Existen fundadas sospechas que apoyan la génesis hereditaria de las siguientes neoplasias: retinoblastoma (retina, hueso), poliposis intestinal (colon, intestino delgado), neoplasia endocrina múltiple (tipos, I, II y III), síndrome de Von Hippel-Lindau (riñón, hemangioblastoma cerebeloso), síndrome del nevo basocelular (piel, cerebro, meduloblastoma), tilosis palmoplantar (esófago), síndrome de Gardner (tejidos de sostén), feocromocitoma y carcinoma medular de tiroides (tiroides y otros órganos endocrinos).

Cáncer familiar

Existen familias con un riesgo relativo aumentado de 2 a 3 veces para presentar alguno de los cánceres siguientes: de mama, colon, estómago, endometrio, pulmón, melanoma y ovario. Muchos cánceres pueden deberse a una asociación casual, por lo que se requieren estudios epidemiológicos amplios para aclarar si el cáncer familiar tiene realmente una base genética.

Neoplasias múltiples en un mismo individuo

Para su definición se siguen los criterios de WARREN y GATES: *a)* cada tumor debe tener un aspecto cierto de maligni-

TABLA 8.2. Clases de pieles humanas

Tipo	Clase	Reacción al sol	Ejemplos
I	Sensible	Se quema siempre; nunca se broncea	Pelirrojos y pecosos
II	Sensible	Se quema siempre; se broncea mínimamente	Cabello rubio y ojos azules
III	Normal	Se quema con moderación; se broncea gradualmente	Caucasianos
IV	Normal	Raramente se quema; siempre se broncea	Mediterráneos
V	Insensible	Raramente se quema; se broncea mucho	Latinoamericanos
VI	Insensible	Nunca se quema; muy pigmentada	Raza negra

Tomada de PATHAK y FITZPATRICK, 1989.

dad histológica; b) cada tumor debe ser bien distinto (tanto si se localiza en el mismo órgano como si no lo hace; en el primer caso, debe existir una estricta separación de tejido sano entre los tumores), y c) debe excluirse que uno sea metástasis del otro. En algunos casos, la neoplasia múltiple es de presentación simultánea (sincrónica), mientras que en otros su aparición está separada en el tiempo (metacrónica).

Por otro lado la neoplasia múltiple puede ser: a) de origen multicéntrico (del mismo tejido y órgano o del mismo tejido, pero de órganos distintos o de órganos pares); b) de diferentes tejidos u órganos, y c) de origen multicéntrico más una o varias lesiones de un tejido u órgano diferente.

Las neoplasias múltiples constituyen alrededor del 7% de todos los cánceres. La forma de presentación más común es la asociación de dos neoplasias, seguida de la de tres.

En los niños se han descrito asociaciones del tumor de Wilms con hepatoblastoma, mesotelioma, carcinoma de glándulas suprarrenales y cáncer cutáneo, así como del sarcoma de Ewing con cáncer de mama, osteosarcoma o rhabdomyosarcoma.

El 6% de los adultos y el 15% de los niños curados de una primera neoplasia desarrollan una segunda, lo que puede atribuirse a predisposición genética, a yatrogenia (por radioterapia, quimioterapia o ambas) o bien a la combinación de ambos factores.

El retinoblastoma (1 de cada 34.000 nacimientos) de tipo familiar (5-10% de los casos) es bilateral con mayor frecuencia que el no familiar. Por otra parte, el 15% de los pacientes con retinoblastoma desarrollan una neoplasia múltiple, que en el 45% de los casos corresponde a osteosarcomas.

Otro ejemplo de neoplasia múltiple de tipo familiar lo constituyen las neoplasias endocrinas múltiples tipos I, II y III.

Incidencia racial

La frecuencia y la distribución del cáncer varían según las razas, aunque a ello se suma la influencia de factores ambientales y sociales. Un ejemplo clásico lo constituye el de los japoneses que presentan una baja incidencia de cáncer de colon mientras residen en su país; sin embargo, cuando emigran a Occidente, a partir de la segunda o tercera generación adquieren (probablemente por influencia de la dieta) una incidencia semejante a la de los habitantes de la misma esfera geográfica. En el otro extremo se sitúa la resistencia genética: los individuos de raza negra no presentan melanoma, y en los asiáticos es poco frecuente la leucemia linfática crónica (hecho que no se modifica con la emigración). Un ejemplo de predisposición genéticorracial es el de las mujeres asiáticas, en las que se observa una elevada incidencia de coriocarcinoma gestacional.

Bibliografía especial

- BURT RW, BISHOP DT, CANNON LA, DOWLE MA, LEE RG, SKOLNICK MH. Dominant inheritance of adenomatous colonic polyps and colorectal cancer. *N Engl J Med* 1985; 312: 1.540-1.543.
- GARBER JE, GOLDSTEIN AM, KANTOR AG, DREYFUS MG, FRAUMENI JF, LI FP. Follow-up study of twenty-four families with Li-Fraumeni syndrome. *Cancer Res* 1991; 51: 6.094-6.097.
- MULVIHILL JJ. Clinical ecogenetics. *Cancer in families*. *N Engl J Med* 1985; 312: 1.569-1.570.
- PATHAK MA, FITZPATRICK TB. Preventive treatment of sunburns, dermatoheliosis and skin cancer with sun protective agents. En: FITZPATRICK TB, EISEN AZ, WOLFF K, FREEDBERG IM, AUSTEN KF (eds). *Dermatology in general medicine*, 4.ª ed. Nueva York, McGraw-Hill, 1989; 1.689-1.717.

Biología molecular*

Introducción

Aunque el cáncer ha sido una enfermedad inescrutable durante mucho tiempo, la semilla del conocimiento se plantó en 1911 cuando PEYTON RUS descubrió que un filtrado libre de células procedente de ciertos sarcomas de pollo podía causar nuevos tumores cuando se inoculaba a animales sanos, sugiriendo así la posible etiología vírica de determinadas neoplasias. Su idea se acogió con general escepticismo, pero su trabajo fue reconocido con el premio Nobel 56 años después.

Las técnicas de biología molecular permiten examinar directamente el papel de las alteraciones del DNA y explorar la naturaleza del daño causado. Todo un conjunto de avances ha permitido llegar a afirmar que el cáncer es fundamentalmente una enfermedad genética (que procede de distintas alteraciones: mutaciones recesivas, dominantes, reacomplamientos de DNA, mutaciones puntuales, etc., que pueden alterar la expresión o la función bioquímica de los genes afectados). Hay que destacar, sin embargo, que el cáncer no es una enfermedad hereditaria en la gran mayoría de los casos. Las alteraciones genéticas asociadas a tumores son casi siempre de tipo somático, es decir, se adquieren durante la vida del individuo y no por herencia.

Genes implicados en el cáncer

Hoy se conocen tres grupos de genes de gran relevancia en el proceso canceroso. Los *oncogenes*, cuya expresión o activación anormal o excesiva en la célula puede conducir a la transformación cancerosa; se originan por diversos mecanismos a partir de genes celulares normales conocidos como protooncogenes.

El segundo tipo corresponde a los denominados *genes supresores* del cáncer u *oncosupresores* o *antioncogenes* u *oncogenes recesivos*, cuya expresión normal inhibe el desarrollo del fenotipo canceroso. La inactivación o delección de ambos alelos puede conducir a la célula a la transformación neoplásica, es decir, el tumor sólo se manifiesta cuando ambos alelos están alterados. Un ejemplo es el descrito con el retinoblastoma. Este tumor ha sido clásicamente considerado como el prototipo de cáncer humano que se transmite por herencia autosómica dominante, por fallo de oncogenes supresores o antioncogenes.

El tercer tipo de genes, denominados *moduladores*, determinan propiedades como la invasividad, la metastatización o la capacidad de generar una respuesta inmune. El fenotipo metastático es independiente del tumorigénico. En este grupo se incluyen los *metastogénicos*, que potencian o aumentan el fenotipo metastático, los genes supresores de metástasis, que pueden inhibir la metastatización, y los que modifican la inmunogenicidad de las células tumorales.

Protooncogenes como eslabones del crecimiento y la diferenciación celulares

La posibilidad de que los protooncogenes participen en la carcinogénesis se basa en el hecho de que sus productos proteicos son eslabones del complejo circuito bioquímico que determina el fenotipo de las células vertebradas. Estos productos pueden actuar como hormonas polipeptí-

* M. González Barón

dicadas en la superficie de la célula, como receptores para estas hormonas, como proteínas que transmiten señales desde dichos receptores al interior de la célula y en el núcleo.

Actualmente hay pruebas firmes de tres mecanismos bioquímicos por los que actúan estos genes. El primero es la *fosforilación* de proteínas, actuando como sustratos la serina, la treonina y la tirosina. El papel inmediato del producto del protooncogén puede ser la inducción de la fosforilación o la propia catálisis. El segundo es por *transmisión* de señales a través de GTPasas. Esto se observó inicialmente al descubrir que el oncogén *ras* codificaba una variedad de GTPasas previamente desconocida. El tercero es por *interferencia de la transcripción del DNA*. Como ejemplo citaremos los productos codificados por los protooncogenes *fos* y *myc*.

Mecanismos de activación de los oncogenes

La activación de un oncogén se define por su expresión anormal en la célula, ya sea cualitativa, al sintetizarse una proteína estructural y funcionalmente anómala, o cuantitativa, al sintetizarse la proteína codificada por dicho oncogén en cantidad muy superior a la normal. Por ejemplo, en el caso del *H-ras-L* del cáncer de vejiga se trata de una mutación puntual que conduce a la síntesis de proteínas funcionalmente anormales. En el neuroblastoma el mecanismo consiste en una amplificación génica del *n-myc*, cuyo efecto es un aumento de proteína sintetizada. En la leucemia de células T del adulto, por medio de una transactivación se produce una expresión génica incontrolada.

Detección de oncogenes activados

La detección de oncogenes activados, tanto en cultivos celulares como en tumores animales o humanos, puede realizarse mediante técnicas de biología y genética moleculares desarrolladas para el estudio de cromosomas, DNA, RNA y proteínas. La estrategia específica en cada caso dependerá del tipo de activación particular del oncogén que se estudia y del tipo de muestra biológica. En la sección de Genética se estudian con detalle las principales técnicas de laboratorio utilizadas actualmente para este fin. Algunas de ellas, modificadas o combinadas, han permitido desarrollar prometedoras técnicas de diagnóstico clínico. A continuación se describen tres procedimientos de detección de oncogenes que nos parecen particularmente interesantes y son una excelente muestra del rápido avance efectuado en este campo en los últimos años:

Análisis de ligamiento genético por medio del estudio de los fragmentos de restricción de longitud polimórfica del DNA. Esta técnica permite identificar a los pacientes susceptibles de padecer una enfermedad ligada a un genotipo determinado.

Análisis por citometría de flujo de la expresión de oncogenes en tumores. Permite detectar en cada célula conjuntamente la expresión de un oncogén dado y el momento del ciclo celular en que ocurre. Esto resulta de interés en la medida en que, correlacionando ambos parámetros, es posible determinar mejor si la expresión detectada del oncogén responde a los mecanismos normales de control de la expresión génica o es incontrolada.

Reacción en cadena de las polimerasas (PCR). Se trata de una técnica que permite, a partir de un número reducido de células y de un fragmento o sonda de un gen dado, obtener un número elevado de copias de dicho gen si está presente en las células que se estudian. Así, de un modo relativamente sencillo y rápido es posible detectar la presencia de genes víricos insertados en el genoma celular u obtener la cantidad necesaria de DNA para proceder a secuenciar y analizar un gen celular determinado.

Aportaciones de la biología molecular a la oncología

Aparte de los trabajos que identifican los genes y los mecanismos moleculares implicados en determinadas neoplasias, otras investigaciones han demostrado la utilidad de la biología molecular para la identificación y el pronóstico de ciertos tumores. Anticuerpos monoclonales dirigidos contra los oncogenes o sus productos pueden ser una técnica diagnóstica complementaria; asimismo, estos productos oncogénicos liberados pueden ser útiles como marcadores tumorales para pruebas de detección, diagnóstico y seguimiento.

Dado que todas las células de una población clonal muestran el mismo patrón de reordenamiento genético, el análisis del DNA en los procesos linfoproliferativos permite detectar no sólo la clonalidad y el linaje de la célula, sino también la extensión de la enfermedad o la presencia de linfoma o leucemia residuales tras un tratamiento. Una población leucémica de tan sólo el 0,15% puede ser detectada en muestras de médula ósea cuyo análisis morfológico revelaba una aparente remisión completa.

En determinados casos, la activación del protooncogén se correlaciona con el comportamiento biológico del tumor. En el neuroblastoma, la amplificación del *n-myc* se asocia a un período libre de enfermedad menor, un estadio más avanzado y una mayor tendencia a las metástasis. En tumores de mama, la amplificación del oncogén *HER-2/neu* se correlaciona de forma negativa con la supervivencia global y el intervalo libre de enfermedad entre el tratamiento primario y la recaída. De forma similar, se han identificado alteraciones en el *c-myc* y *c-myb* en tumores mamarios agresivos, así como la pérdida de los alelos del *c-Ha-ras*. En la leucemia linfoblástica aguda pre-B de la infancia, la presencia de más de dos genes *ulgh*, sin un cromosoma extra 14, se relaciona con riesgo de recaída precoz.

Desde hace poco tiempo se habla de la terapia genética del cáncer. En general, se define como la introducción de un gen en el paciente para corregir un defecto congénito o para proporcionar una nueva función a las células. Durante los últimos años se han perfeccionado técnicas que permiten insertar y expresar genes en células eucariotas. Con esta transferencia de genes se puede potenciar la actividad de los linfocitos infiltrantes de tumores (LIT) fisiológicos con gran capacidad tumoricida, o crear LIT que no existen en la naturaleza. Esta línea de investigación representa un reto impresionante, ya que por primera vez se habla de modificar el genoma humano de manera específica y con carácter terapéutico.

Bibliografía especial

- BISHOP JM. The molecular genetics of cancer. *Science* 1987; 235: 305-311.
- BISHOP JM. Molecular themes in oncogenesis. *Cell* 1991; 64: 235-248.
- DE LA GANDARA I, ZAMORA P, GONZÁLEZ BARÓN M. Aportaciones de la biología molecular a la oncología. *Neoplasia* 1990; 7: 231-234.
- HANSEN MH, CAVENEE WK. Tumor suppressors: Recessive mutations that lead to cancer. *Cell* 1988; 53: 172-173.
- ROSENBERG SA. The immunotherapy and gene therapy of cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10: 180-199.
- SOBEL ME. Metastasis suppressor genes. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 267-276.
- WEINBERG RA. The retinoblastoma gene and cell growth control. *Trends Biochem Sci* 1990; 15: 199-202.

Epidemiología y prevención

J. González Enríquez y N. Ascunce Elizaga

Epidemiología*

El método epidemiológico ha contribuido de forma destacada a la prevención y el control del cáncer. El estudio de la incidencia y la mortalidad de las diferentes localizaciones del cáncer y de su distribución según las características de las personas y de las poblaciones estudiadas genera hipótesis sobre los factores que determinan el riesgo de adquirir cáncer. Dichos factores pueden ser el objeto de estudios epidemiológicos de carácter analítico (estudios de casos y controles, estudios de cohortes), que permiten cuantificar con precisión el riesgo de enfermar asociado a un factor determinado, o bien de estudios experimentales, que permiten establecer la carcinogenicidad de un factor dado.

Descripción del problema del cáncer

Alrededor del 40% de los países del mundo poseen información sobre la mortalidad por cáncer, mientras que sólo el 15% dispone de información fiable sobre la incidencia del cáncer.

A partir de los resultados de incidencia obtenidos por los registros de cáncer de base poblacional existentes en el mundo y de los datos de mortalidad mundial disponibles, se puede estimar que se producen más de 6 millones de casos nuevos de cáncer al año (exceptuando los cánceres de piel diferentes del melanoma).

El cáncer de mayor incidencia mundial, considerando ambos sexos, es el de estómago, con más del 10% de los casos, seguido del de pulmón, mama y colon-recto. Esta distribución presenta una gran variabilidad según el nivel de desarrollo económico de las poblaciones.

Igualmente, se puede estimar que se producen más de 4 millones de muertes anuales por cáncer en el mundo, constituyendo la causa de una de cada 10 muertes anuales producidas y la tercera causa de muerte mundial.

La incidencia global del cáncer es extremadamente variable entre distintas regiones del mundo. En el grupo de edad de 35-64 años, la incidencia del cáncer de esófago obtenida en el registro de máxima incidencia mundial es 300 veces superior a la obtenida en el registro de mínima incidencia mundial. Esta relación entre incidencias máximas y mínimas obtenidas en el mundo es de 200 en el cáncer de piel, 100 en el cáncer de hígado, 35 en el de pulmón y 7 en el de mama.

Esta gran variación se debe a la existencia de diferencias genéticas y/o ambientales. Así, el incremento de un 200% de la mortalidad por cáncer de pulmón observado en los varones españoles en los últimos 30 años (tabla 8.3), el cual ha tenido un impacto decisivo sobre la evolución de la mortalidad global por cáncer en España, se explica fundamentalmente por la alta prevalencia de consumo de tabaco mantenida por este grupo de población en las últimas décadas.

Se ha obtenido valiosa información acerca de las influencias ambientales, estudiando poblaciones de emigrantes (p. ej., japoneses establecidos en EE.UU.). A pesar de las dificultades metodológicas de estos estudios, la conclusión más destacada es que los factores ambientales son máximos determinantes del riesgo de cáncer y explican gran parte de la variación internacional, étnica y racial observada en las tasas de incidencia de cáncer.

TABLA 8.3. Mortalidad por tumores malignos en España. Tasas brutas por 100.000 habitantes (1960-1989)

Año	Todas las localizaciones			Tráquea, bronquios, pulmón			Mama (mujeres)
	Total	Varones	Mujeres	Total	Varones	Mujeres	
1960	115,9	124,2	108,2	10,8	17,2	4,7	9,9
1965	127,6	140,1	115,8	12,5	20,7	4,7	11,6
1970	138,2	149,6	126,6	15,5	25,0	5,8	13,0
1975	147,6	170,1	126,0	19,5	33,8	5,9	16,3
1980	155,6	185,0	127,3	23,4	41,4	6,2	19,0
1985	172,4	212,3	133,9	29,5	53,4	6,5	21,9
1989	192,9	241,1	146,4	35,0	64,8	6,4	26,7

Tomada de MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO. Indicadores de salud. Segunda Evaluación en España del Programa Regional Europeo Salud Para Todos. Madrid, 1993.

El cáncer constituye un problema especialmente relevante en los países económicamente desarrollados. En ellos se ha logrado controlar otras causas de muerte, y una gran proporción de la población tiene una edad superior a 65 años, grupo de edad en el que se presenta el máximo riesgo de cáncer. De hecho, la edad es el factor que más determina el riesgo de cáncer, aunque desgraciadamente se trata de un factor no controlable. Es el caso de la Unión Europea, en la que se producen más de 1.000.000 de casos nuevos de cáncer al año y 800.000 muertes por esta causa. Uno de cada 4 ciudadanos europeos muere por este motivo.

España se sitúa entre los países de la Unión Europea con baja incidencia y mortalidad por cáncer, pero los tumores malignos constituyen la segunda causa de muerte. Los datos nacionales de mortalidad correspondientes a 1989 en España señalan 75.000 muertes por tumores malignos, con una tasa bruta de mortalidad de 192,9 por 100.000 habitantes (tabla 8.3). El número de muertes producidas por esta causa en varones (46.019) supera al observado en mujeres (28.986), con tasas de mortalidad de 241,1 y 146,4, respectivamente. Las muertes por cáncer representan el 23% de todas las muertes. Esto significa que una de cada 4 muertes en varones y una de cada 5 en mujeres se deben al cáncer. Éste se ha situado recientemente en España por delante de las enfermedades cardiovasculares como causa de años potenciales de vida perdidos (APVP), debido a que numerosas localizaciones tumorales afectan a población infantil y adultos jóvenes, con una alta esperanza de vida. Así, a los tumores se deben el 28% de los APVP por todas las causas de muerte.

El cáncer de pulmón representa el 26,9% de las muertes por cáncer en varones. Le siguen el cáncer de estómago (9%), próstata (8,9%), colon (5,6%) y vejiga (5,5%). En la mujer, el cáncer de mama representa el 18% de las muertes por cáncer. Le siguen el cáncer de estómago (9,8%), colon (9%), útero (6,2%) e hígado (5,8) (fig. 8.1).

La incidencia global de cáncer en España es aproximadamente un 15% menor que la incidencia media en la Unión Europea. Entre los tumores más frecuentes, existe un grupo cuya incidencia en España está muy por debajo de la media europea. En este grupo se incluyen los cánceres de mama, colon-recto, páncreas, piel, linfomas y cuello de útero. En cambio, es superior a la media europea la incidencia en España del cáncer de estómago (aunque se viene produciendo un importante descenso), hígado y SNC.

De los resultados de incidencia obtenidos por los registros de cáncer de base poblacional existentes en España y los da-

*J. González Enríquez

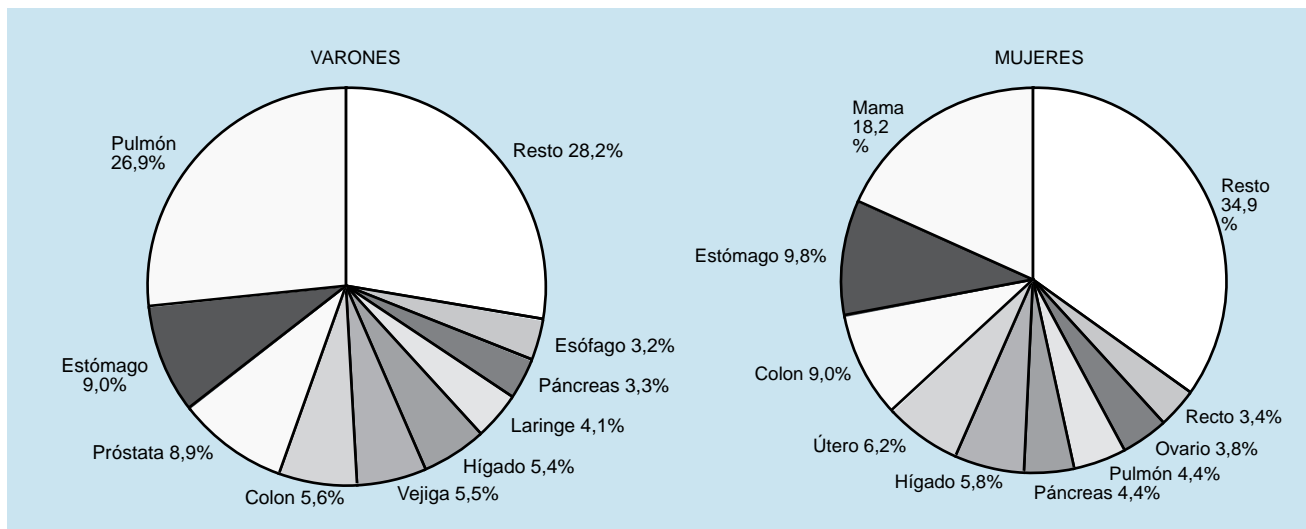


Fig. 8.1. Mortalidad proporcional por tumores malignos en España (1989). (Tomada del INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA. Defunciones según la causa de muerte 1989. Madrid, 1992.)

tos nacionales de mortalidad disponibles, se puede estimar que se producen más de 125.000 casos nuevos de cáncer al año. La probabilidad de que un varón desarrolle algún tipo de tumor maligno antes de los 75 años es aproximadamente del 25%. Esta probabilidad es de alrededor del 17% en las mujeres.

La mortalidad por cáncer en España tiene una distribución predominantemente periférica. Las provincias del norte y del sudoeste de la península tienen una mortalidad elevada por cáncer en varones, mientras que las del interior y las mediterráneas presentan la menor mortalidad, excepto en Cataluña y Baleares. En las mujeres la distribución es semejante, siendo mayor el riesgo en el norte y en la zona septentrional de Castilla-León.

Identificación de factores de riesgo

Ya se han referido los factores de riesgo (véase Factores etiológicos). Entre ellos el más importante es el consumo de tabaco, al que se atribuyen del 25 al 40% de las muertes por cáncer. Esto significa que cabría esperar una reducción de tal magnitud en la mortalidad si fuéramos capaces de hacer desaparecer la exposición de la población a este factor. Igualmente, el 10-70% de la mortalidad por cáncer se atribuye a factores relacionados con la dieta, el 2-4% al consumo de alcohol, el 2-8% a la exposición a carcinógenos en el medio laboral, el 3% a factores geofísicos, entre los que se encuentra la radiación solar, y porcentajes menores a otros factores.

El tabaco es el paradigma del factor causal en la epidemiología del cáncer. Muchas de las más de 5.000 sustancias aisladas en el tabaco en estado natural, durante su combustión en la fase de partículas del humo o diluidas en la fase gaseosa, se han identificado como potentes carcinógenos. El más amplio estudio prospectivo sobre el riesgo del consumo de tabaco ha sido realizado por la Asociación Americana del Cáncer. El Estudio de Prevención del Cáncer II ha logrado el seguimiento durante 4 años de 1.200.000 norteamericanos mayores de 35 años. Los últimos resultados ofrecidos señalan que el riesgo de muerte en los varones fumadores con respecto a los no fumadores es 27 veces mayor por cáncer de labio, cavidad bucal y faringe, 22 veces mayor por cáncer de pulmón y 10 veces mayor por cáncer de laringe. Los riesgos obtenidos para las mujeres fumadoras en estas localizaciones tumorales son, respectivamente, 6, 12 y 18 veces mayores que en las no fumadoras. El 80% de las muertes por cáncer de pulmón en España se deben al tabaquismo. Asimismo, el 75% de las muertes en varones producidas por tu-

mores de labio, boca, faringe, laringe y esófago son atribuibles al consumo de tabaco. Más de 18.000 muertes anuales por cáncer ocurridas en España se atribuyen a este factor.

El control del tabaquismo, el factor aislado conocido con mayor impacto sobre la incidencia global de cáncer y, a la vez, un factor sensible a la intervención preventiva con los instrumentos y actividades conocidas, constituye una gran prioridad. El consejo médico decidido y perseverante para dejar de fumar ha demostrado ser una de las medidas más útiles y eficientes para ganar años y calidad de vida en el conjunto de la población. La información continuada a la población constituye un valioso recurso para facilitar a los ciudadanos la adopción de decisiones saludables.

Bibliografía especial

- GONZÁLEZ ENRÍQUEZ J, RODRÍGUEZ ARTALEJO F. Epidemiología y control del cáncer en España. En: ESTAPE J, BURGOS I (eds). Medicina general y cáncer. Barcelona, Ediciones Doyma, 1991; 33-54.
- GONZÁLEZ ENRÍQUEZ J, RODRÍGUEZ ARTALEJO F, MARTÍN MORENO JM, BANE-GAS BANEGAS JR, VILLAR ÁLVAREZ F. Muertes atribuibles al consumo de tabaco en España. Med Clin (Barc) 1989; 92: 15-18.
- MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO. Cáncer en España. Madrid, 1993.
- PARKIN DM, MUIR CS, WHELAN SL, GAO YT, FERLAY J, POWELL J. Cancer incidence in five continents, vol. VI. IARC Scientific Publications n.º 120. Lyon, IARC, 1992.
- U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Reducing the health consequences of smoking: 25 years of progress. A report of the Surgeon General 1989. Rockville, Center for Disease Control, 1989.

Prevención del cáncer*

El cáncer se ha convertido en un problema sanitario de primer orden, con el agravante de que tanto su incidencia como su mortalidad aumentan a pesar de los grandes progresos diagnósticos y terapéuticos alcanzados en los últimos años.

Es obvio que hay que dedicar todos los esfuerzos posibles para poder reducir el alcance de esta enfermedad y considerar estas actuaciones como prioritarias en toda política sanitaria. La lucha contra el cáncer es un problema que debe abordarse en su conjunto y de forma interdisciplinaria, como un compromiso que nuestra sociedad debe asumir. No obstante, desde el sector sanitario es necesario promover inicia-

*N. Ascunce Elizaga

tivas comunitarias, para lo cual los propios profesionales de la salud deben conocer y fomentar las actividades necesarias poniéndolas en práctica desde su relación profesional y personal con la población a la que atienden.

Prevención primaria

La prevención primaria se define en términos de salud pública como una prevención etiológica, es decir, actuaciones que conducen a la reducción de la incidencia de casos de cáncer.

Existe acuerdo general sobre el hecho de que la mayoría de los cánceres se producen por factores exógenos; por tanto, aunque no es posible dejar de considerar el importante papel que desempeña la predisposición genética, se puede afirmar que el cáncer es evitable. Éste es el principio fundamental que debe primar en la planificación de medidas de control, y debe considerarse una prioridad sanitaria el desarrollo de todas las medidas posibles que lleven a la eliminación de estos factores causales.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que muchos de estos factores están ligados a estilos de vida muy arraigados en sociedades desarrolladas y, por lo tanto, difíciles de modificar a corto plazo.

En la **tabla 8.4** se expone la proporción de muertes por cáncer que pueden atribuirse a factores conocidos. Aunque las estimaciones son muy variables según diferentes estudios epidemiológicos, es evidente el importante número de muertes que se evitarían con el control de estos factores.

Tabaco

Ya se ha señalado su incidencia (véase Epidemiología).

Alimentación

Existen numerosos estudios que apoyan la hipótesis de que el exceso de calorías y grasa en la dieta guarda relación causal con los cánceres de próstata, endometrio, colon y mama. El consumo excesivo de alcohol incrementa la incidencia de neoplasias en la cavidad oral, la faringe y el hígado.

Por otra parte, es conocido el efecto protector del consumo de alimentos ricos en fibra y vitaminas A, C y E.

El cambio en los hábitos alimentarios es un objetivo difícil de conseguir si no se instruyen además medidas legislativas que apoyen la fabricación y distribución de aquellos alimentos que se pretende introducir, situación que por ahora no se produce. No obstante, la educación sanitaria individual y colectiva constituye también en este caso una actividad que se debe realizar en todos los ámbitos posibles.

Exposición ocupacional y ambiental

El cáncer ocupacional es altamente prevenible si realmente se lleva a cabo una política de higiene industrial acorde con este fin, que incluya todo tipo de medidas de protección

TABLA 8.4. Porcentajes de muertes por cáncer atribuidas a diferentes factores

Factores	Estimación media (%)	Variación en las estimaciones
Tabaco	30	25 a 40
Alcohol	3	2 a 4
Alimentación	35	10 a 70
Aditivos alimentarios	<1	-5 a 2
Prácticas sexuales y reproductoras	7	1 a 13
Ocupación	4	2 a 8
Contaminación	2	<1 a 5
Productos industriales	<1	<1 a 2
Medicina y procedimientos médicos	1	0,5 a 3
Factores geofísicos	3	2 a 4
Infeción	10	1 a ?

Tomada de DOLL y PETO, 1981.

individual de los trabajadores, así como sustitución progresiva de todos los compuestos industriales ya demostrados como cancerígenos.

En este campo es indudable la necesidad de implantación de medidas de carácter legislativo que protejan a los trabajadores de este tipo de exposiciones.

Desde el punto de vista ambiental, también deben considerarse prioritarias las medidas legislativas: control de emisión de gases, residuos industriales, etc. Son muchos los intentos y progresos que se han realizado en los últimos años, incorporándose en este momento medidas de carácter comunitario que todos los países deben tener en cuenta.

Infecciones

Numerosos agentes infecciosos empiezan a relacionarse con la aparición de algunos tipos de cáncer. La infección por el virus de la hepatitis B desempeña un papel importante en el desarrollo del cáncer hepático y, por tanto, es susceptible de control a través de programas de inmunización contra esta enfermedad. Los papilomavirus y otros agentes de transmisión sexual también desempeñarían un papel significativo en el desarrollo de cáncer cervical y de pene.

Cribado y detección precoz

Aunque desde el punto de vista de la salud pública las medidas de prevención primaria deben considerarse con carácter prioritario, dado que el período de latencia de la mayoría de los cánceres es muy prolongado, aunque aquéllas tengan gran efectividad sólo a largo plazo se obtendrán resultados significativos. Por otra parte, todavía hay algunos tipos de cáncer cuyas causas no son bien conocidas. Por este motivo, las medidas de prevención primaria han de completarse con actividades de diagnóstico precoz que, siempre que sea posible, deben implementarse con carácter poblacional y frente a procesos patológicos determinados. Si se realizan de forma correcta, garantizan el diagnóstico del tumor en estadios precoces y, por tanto, posibilitan su curación con tratamientos por otra parte menos agresivos.

Cáncer de mama

La realización de mamografías periódicas a partir de los 45-50 años reduce la mortalidad por este tumor al menos en un 30%. Por otra parte, las mujeres que son diagnosticadas en estadios precoces tienen una supervivencia mayor con importantes mejoras en su calidad de vida.

Con estos antecedentes, se han puesto en marcha programas de detección precoz del cáncer de mama de carácter poblacional, que fomentan y posibilitan la realización de mamografías bianuales a las mujeres de 50 a 65 años.

En este sentido están trabajando varias Comunidades Autónomas de España. En Navarra se está finalizando la segunda ronda de exploraciones, que se han llevado a cabo en más de 50.000 mujeres de estas edades. Con un 85% de participación en el programa se ha logrado cambiar drásticamente la situación de este cáncer en dicha población, diagnosticándose el 70% de los tumores con menos de 2 cm.

Cáncer de colon y recto

Por su frecuencia, estos tumores serían candidatos para la aplicación de estos tipos de programas. Sin embargo, en la actualidad no se cuenta con una técnica que permita diferenciar con alta probabilidad de acierto a las personas que padecen la enfermedad de las que no la tienen. Los ensayos que se han realizado con la detección de sangre oculta en heces no muestran una disminución significativa de la mortalidad y, por tanto, no pueden recomendarse de forma extensiva a la población.

Cáncer de cuello de útero

Este tumor, para el que sí se dispone de técnicas de detección adecuadas que desde un punto de vista individual ase-

guran un gran beneficio, presenta una baja frecuencia en España. Implantar un programa de detección precoz de cáncer de cuello de útero con carácter poblacional implicaría dedicar un enorme volumen de recursos para conseguir, desde el punto de vista comunitario, un beneficio mínimo. La rentabilidad social de este programa sería extremadamente baja.

Bibliografía especial

BORRÁS JM, CIURANA R, MARZO M. Cribado del cáncer de mama. Med Clin (Barc) 1994; 102 (supl 1): 75-79.

BORRÁS JM, IGLESIAS X. Cribado del cáncer de cuello uterino. Med Clin (Barc) 1994; 102 (supl 1): 80-84.

DOLL R, PETO R. The causes of cancer. Quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. JNCI 1981; 66: 1.191-1.308.

ESTAPÉ J. Europa contra el cáncer. Med Clin (Barc) 1989; 92: 351-356.

SALLERAS L. La medicina clínica preventiva: el futuro de la prevención. Med Clin (Barc) 1994; 102 (supl 1): 5-12.

Diagnóstico de extensión y estrategia terapéutica

J. Estapé Rodríguez, M. Daniels Mestres, N. Viñolas Segarra, J.J. Grau de Castro y E. Díaz Rubio

Plan terapéutico general*

Los medios fundamentales que integran la oncología multidisciplinaria, tanto en el diagnóstico como en el tratamiento del paciente individual, son los comités de tumores, el diagnóstico de extensión y los protocolos.

Comités de tumores

La misión fundamental de los comités de tumores es determinar en cada paciente el mejor diagnóstico y tratamiento posible. Su primera responsabilidad es la redacción de protocolos diagnósticos y terapéuticos, en los que se refleje la actitud adecuada ante cada etapa evolutiva. Después asegurarán el diagnóstico citológico y/o histológico.

Los integrantes de tales comités son el oncólogo médico, el cirujano, el radioterapeuta, el patólogo, el radiólogo y el especialista según el tipo de cáncer.

Diagnóstico de extensión del cáncer

Tras años de tareas separadas, la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) y el *American Joint Committee on Cancer* acordaron en 1987, un método común de evaluación de la extensión de los tumores malignos mediante el sistema TNM [tumor, ganglio (*node*), metástasis] y los estadios tumorales.

El sistema TNM se basa en que la supervivencia depende de la extensión inicial del proceso (los pacientes con cáncer localizado sobreviven más que aquellos con cáncer extendido). Para describir la extensión anatómica se valoran tres parámetros: la extensión del tumor primario (T), los ganglios linfáticos regionales (N) y las metástasis (M).

Los subíndices indican la extensión de la enfermedad (T_0 , T_1 , T_2 , T_3 , T_4 ; N_0 , N_1 , N_2 , N_3 ; M_0 , M_1). Para facilitar la tabulación y el análisis estadístico es posible condensar estas categorías en estadios (0, I, II, III y IV).

Reglas de aplicación del sistema TNM

1. El TNM sólo se aplica cuando existe el diagnóstico histológico inequívoco.

2. El TNM (que es clínico y preterapéutico) se completa con el pTNM (sistema TNM patológico, es decir, clasificación histopatológica quirúrgica), según las observaciones quirúrgicas y los exámenes macroscópicos y microscópicos de las muestras tumorales.

3. El TNM permite objetivar la efectividad diagnóstica; al correlacionarlas con el pTNM, el clínico observa aciertos y errores. Una consecuencia básica es evitar intervenciones quirúrgicas inútiles (la cirugía exploradora sin extirpación tumoral acorta la supervivencia de los pacientes). El clínico está obligado a investigar continuamente la sensibilidad y especificidad de los estudios preterapéuticos, para mejorarlos. No obstante, debe quedar bien claro que el tratamiento definitivo y la extensión real del proceso depende del pTNM, establecido cuando ya se dispone de toda la información.

4. Se clasifica como T_0 cuando no hay evidencia de tumor primario (es el caso de cáncer de origen desconocido); T_x cuando no puede determinarse su extensión, y T_{is} el carcinoma *in situ*. Términos parecidos se aplican a N_0 , N_x , M_0 y M_x (véase más adelante). El pTNM se precede siempre de una p: p T_1 , p N_2 , p M_1 , etc. El grado histológico se clasifica del modo siguiente: G_x cuando no puede establecerse; G_1 , bien diferenciado; G_2 , moderadamente diferenciado; G_3 , pobremente diferenciado, y G_4 , indiferenciado.

Situaciones peculiares

Cáncer de origen desconocido (COD). Es una modalidad de cáncer avanzado (M_1), frecuente (10% de todos los cánceres), en el que aparecen metástasis sin que se localice el tumor primitivo que las ha producido. Se interpreta como: a) regresión o curación espontánea del tumor primitivo; b) tamaño muy pequeño de éste que escapa a la detección, y c) prolongación del período subclínico del tumor primitivo. En los casos en que éste consigue identificarse más tarde (15% de los casos en vida del paciente, y el resto en la autopsia), se advierte una distribución distinta a la habitual. Así, el 75% de los casos se hallan en la región subdiafragmática. En ésta, el páncreas causa el 20% de las muertes por COD (mientras que es sólo causa de muerte en el 1,5% de todos los cánceres). Le siguen el hígado y el estómago, mientras que la próstata y el colon, localizaciones en general muy frecuentes de los cánceres, constituyen en pocas ocasiones la causa de un COD. En la región supradiafragmática (25% de los COD), el pulmón y el tiroides son los más frecuentes, mientras que la mama (que provoca el 25% de las muertes por cáncer bien diagnosticado) sólo representa el 3% de los COD.

Los COD se detectan en fase avanzada (M_1) y, por tanto, tienen un mal pronóstico. La supervivencia mediana de estos pacientes es de 3-4 meses (al año vive el 25% de los pacientes y a los 5 años menos del 10%). Aquí no importa tanto el parámetro T como el M, ya presente. Por ello, tras un breve período de búsqueda del tumor primario debe iniciarse la quimioterapia, a la que se asocia la radioterapia en los localizados en cabeza y cuello.

Tumor de extensión indeterminada (T_x). Es el tumor típico del fumador con citología positiva para cáncer en el esputo y

*J. Estapé Rodríguez

con radiología negativa. No se trata de un COD, pues no hay metástasis y se conoce el órgano donde reside el tumor, sino de un T_x, puesto que hay tumor, pero no es mensurable. La actitud terapéutica es muy difícil. Por lo general, se debe extremar la vigilancia periódica, puesto que en pocos meses (y ésta es otra diferencia con respecto al COD) suele evidenciarse el tumor pulmonar. La tomografía computarizada (TC) facilita el diagnóstico en esta situación clínica.

Protocolo y ensayo clínico

El protocolo es la recapitulación escrita de las normas diagnósticas y terapéuticas elaboradas por un equipo médico. El ensayo clínico de nuevos métodos de tratamiento es un experimento en seres humanos diseñado con gran precisión y respeto ético para valorar beneficios terapéuticos potenciales. Todo ensayo clínico exige una rigurosa metodología, que se concreta en un protocolo. El ensayo clínico, sin el que las terapéuticas no habrían avanzado, impone una gran responsabilidad: en primer lugar, el paciente puede sufrir un riesgo inesperado (p. ej., un efecto secundario grave imprevisto); en segundo lugar, las conclusiones publicadas, en caso de ser erróneas, pueden ocasionar grandes perjuicios a muchos pacientes, puesto que pueden ser adoptadas por otros médicos.

El desarrollo y la amplia aceptación del ensayo clínico es uno de los avances conceptuales más destacados en las terapéuticas experimentales de la segunda mitad del siglo xx. Para asegurar la homogeneidad y reproducibilidad de la investigación clínica el protocolo debe recoger:

1. *Introducción y premisas científicas.* Comprende las razones fundamentales para llevar a cabo el estudio en cuestión y las bases científicas (bibliografía y experiencia propia) que lo justifican. Se aclarará si el estudio actual pretende confirmar hechos anteriores o si se trata de una progresión lógica a partir de la experiencia disponible.

2. *Objetivos.* Se dirigirán a cuestiones clínicas relevantes definidas en términos concretos: identificar un tratamiento activo, o el mejor tratamiento, o el mejor para los distintos subgrupos pronósticos, etc.

3. *Selección de pacientes.* Comprende los criterios de inclusión y de exclusión. En los primeros se consignan: diagnóstico citológico y/o patológico, localizaciones tumorales, estadios, estado general de los pacientes, tratamiento previo (indicar si sólo se aceptan pacientes sin tratamiento previo o no), funciones renal y hepática, estado de la médula ósea, ECG y límite de edad de los pacientes. Los criterios de exclusión incluyen las diferentes contraindicaciones, incompatibilidades e inconvenientes, enfermedades asociadas y otros factores, como residencia del paciente demasiado alejada del hospital, etc.

4. *Diseño del estudio* (con un esquema de éste). Un diagrama esquemático con la sinopsis del ensayo facilita la comprensión global del ensayo.

5. *Exposición detallada del tratamiento.* Debe incluir dosis, vías de administración, periodicidad, número de tratamientos previstos, reducciones de dosis según toxicidad y presentación de los fármacos (formulación, obtención y preparación). Tratamiento de soporte, especialmente ante la infección (exposición detallada de los antibióticos previstos) y la aplasia (transfusión de plaquetas o concentrados de hemáties) e indicaciones para el ingreso del paciente y medios de aislamiento si convienen.

6. *Actitudes ante la respuesta, el fracaso y la toxicidad.* Si la respuesta es completa se pasará, o no, según los casos, a un tratamiento de mantenimiento. Si es parcial, se añadirán otras tandas del mismo tratamiento o bien se variará o completará con cirugía y/o radioterapia. En caso de fracaso, se cambiará de tratamiento. En casos de enfermedad muy avanzada, se desistirá. Debe contarse con un impreso e instrucciones para comunicar las reacciones adversas del medicamento.

7. *Datos clínicos y de laboratorio.* Comprende los datos que deben recogerse antes del inicio del ensayo y los co-

respondientes a los controles evolutivos, la valoración de la respuesta y de la terapéutica (exploración física, instrumental, técnicas de imagen, pruebas hematológicas y bioquímicas) junto a los específicos para el control de cada citostático.

8. *Criterios de respuesta.* Remisión completa: normalización de los hallazgos clínicos, biológicos y radiológicos. Remisión parcial o incompleta: disminución, aunque con persistencia, de los signos y síntomas, sin que ninguno de ellos progrese. Estabilización: ni mejoría ni progreso. Fracaso: progresión de la enfermedad.

9. *Consideraciones estadísticas.* Son imprescindibles: a) requisitos para el registro de pacientes y su estratificación en grupos pronósticos homogéneos y normas para la aleatorización o para el control histórico; b) determinación del número necesario de pacientes para que se puedan demostrar los objetivos planteados; c) realización de los análisis estadísticos intermedios, y d) análisis final del significado de los resultados.

10. *Consentimiento.* Puede ser verbal o escrito, obligatorio, discrecional o no obligatorio. Varía según las legislaciones de los países y de la información previa del diagnóstico.

11. *Hojas de recogida de datos.* Documentos escritos que reflejan los datos del protocolo que deben recogerse obligatoriamente para su tabulación. Deben ser simples, manejables e inteligibles.

12. *Bibliografía.* Recopilación actualizada del material científico en el que se basa el ensayo en cuestión.

13. *Coordinador del estudio y números de teléfono.* Deben especificarse para las consultas necesarias en caso de urgencia (p. ej., ante la toxicidad inesperada).

Fases del ensayo

Todo ensayo consta de cuatro fases:

Fase I. Punto de unión entre las etapas preclínica y clínica, con tres objetivos: establecer la dosis máxima tolerada en seres humanos, así como la farmacocinética del citostático y su actividad antitumoral indiciaria. Los candidatos son voluntarios sanos (para la investigación farmacológica) o pacientes con neoplasias resistentes a las terapias efectivas, con funcionalismo orgánico conservado y supervivencia previsible al menos de 2 meses. Un problema fundamental es determinar la escala de dosis en seres humanos, a partir de la dosis experimental. En la **tabla 8.5** se indica la escala de dosis en los ensayos de fase I.

Fase II. Sirve para establecer la actividad de un citostático que ha superado la fase I o la de un método inédito de aplicación o la de una nueva combinación de citostáticos. Se exige un número determinado de pacientes para descartar el error alfa o falso positivo y el beta o falso negativo. Según GEHAN, para valorar la eficacia de un citostático con una supuesta efectividad mínima del 20% (80% de fallos) se precisan 14 pacientes homogéneos consecutivos. En efecto, la probabilidad de obtener 14 fallos consecutivos es igual a $0,8^{14} = 0,044$ (error beta inferior al 5%).

TABLA 8.5. Escala de la dosis en los ensayos de fase I

Dosis inicial (mg/m ²)	Aumento con respecto a la dosis precedente (%)
n	-
2 n	100
3,3 n	67
5 n	50
7 n	40
9 n	30-35
12 n	30-35
16 n	30-35

Tomada de CLARYSEE A, KENYS Y, MATHE G. Se basa en un esquema propuesto en el siglo XII por un matemático italiano, LEONARDO PISANO (más conocido como FIBONACCI).

Fase III. Su objetivo fundamental es la identificación de la respuesta a una terapéutica, dictaminando si supera a una anterior. Requiere muchos casos, por lo que suelen llevarla a cabo grupos cooperativos. Su condición *sine qua non* es la comparabilidad, por lo que los grupos de pacientes se planificarán de modo que los tratamientos comparados constituyan el único factor conocido capaz de modificar las respuestas y las supervivencias. La inclusión de pacientes se realiza: a) por el método histórico comparativo (a partir de una fecha determinada se aplica un nuevo tratamiento a un número X de pacientes, los cuales se comparan con un grupo formado por pacientes tratados antes por la misma institución hospitalaria), o b) por el método aleatorizado (ambos grupos se comparan simultáneamente, recibiendo una opción terapéutica u otra según las tablas dispuestas al azar).

Fase IV. Se trata de la utilización general del nuevo citostático o de la nueva estrategia, una vez determinadas las dosis, la toxicidad y las indicaciones.

Aspectos éticos

El ensayo de fase I suele plantear dos problemas. Por un lado, la utilización de voluntarios sanos se enfrenta con el hecho de que la remuneración –reclamo para las clases económicas bajas– compromete la libertad de aceptación. Por otro lado, en esta fase suele darse un porcentaje muy bajo de respuestas positivas a los nuevos fármacos. En cuanto a la fase III, los partidarios del método histórico no consideran ético someter a la mitad de los pacientes a un tratamiento que, mientras no se demuestre lo contrario, es inferior al utilizado hasta entonces. Tan compleja ha resultado siempre la cuestión de la ética que en 1965 los médicos recabaron la opinión de los expertos en leyes. El Tribunal Supremo norteamericano opinó que la ley es conservadora y protectora (“el hombre jamás debe desempeñar el papel de Dios con las vidas humanas”), pero añadió que la ley reconoce el derecho a la experimentación clínica. El aspecto decisivo se centra en el consentimiento, sin que medie la coacción. El candidato será consciente de los riesgos a los que se expone. Estas cuestiones se abordan con mayor amplitud en la sección 1 (véase Ética médica).

Grupos cooperativos

Se iniciaron en 1955 para el tratamiento de las leucemias agudas y algunos tumores sólidos. Mediante protocolos comunes se suman casos homogéneos procedentes de diversos hospitales. La metodología estadística exige muchos enfermos. Un hospital aislado no puede contribuir a la investigación clínica aleatorizada. El grupo cooperativo requiere: a) un proceso de recogida de datos, su registro e interpretación estadística; b) un proceso de control de calidad, y c) personal suficiente (para el proceso de datos, el cálculo estadístico y la labor administrativa). En España, en 1973, inició sus actividades el grupo PETHEMA (Programa para el Estudio de la Terapéutica de las Hemopatías Malignas de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia). Hasta 1993 ha desarrollado 33 protocolos, incluyendo hasta la actualidad más de 5.000 pacientes.

Conexiones con la medicina extrahospitalaria

El progreso de la oncología se debe en buena parte al médico general, cuyo protagonismo aumenta, tal como recoge el programa Europa contra el Cáncer, de la Unión Europea. Este programa se inició en 1986, cuando los 12 estados miembros de la Unión Europea coordinaron la lucha contra el cáncer. El programa Europa contra el Cáncer tiene como medios principales la prevención primaria y secundaria, la información y educación pública, la formación sanitaria y la investigación. Entre otros muchos logros ha elaborado un código que difunde y propone actitudes preventivas para la población e incluye normas generales de salud. La **tabla 8.6** contiene las recomendaciones del código europeo.

TABLA 8.6. Código europeo contra el cáncer

<ol style="list-style-type: none"> 1. No fume. Fumador: deje de fumar lo antes posible y no fume delante de otras personas 2. Sea moderado en su consumo de bebidas alcohólicas 3. Evite la exposición excesiva al sol 4. Respete las instrucciones sobre seguridad en el trabajo durante la producción, manipulación o utilización de cualquier sustancia cancerígena <p><i>Su salud mejorará si sigue las dos normas siguientes que, además, reducen el riesgo de padecer ciertos tipos de cáncer:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Coma a menudo frutas, verduras frescas y cereales con alto contenido en fibra 6. Evite el exceso de peso y limite el consumo de grasas <p><i>Más tipos de cáncer podrían curarse si se detectaran antes</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 7. Consulte al médico en caso de evolución anormal: cambio de aspecto de un lunar, un bulto o una cicatriz anormal 8. Consulte a su médico en caso de trastornos persistentes, como tos, ronquera, cambio en sus hábitos intestinales o pérdida de peso injustificada <p><i>Para las mujeres</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 9. Hágase regularmente un frotis de cuello uterino 10. Vigile sus senos regularmente y, si es posible, hágase una mamografía a intervalos regulares a partir de los 50 años

Terapéuticas oncológicas

La estrategia de la terapéutica oncológica moderna es multidisciplinaria. La cirugía es el tratamiento más utilizado y curativo, pero como consecuencia de los grandes avances de la radioterapia y la quimioterapia, la cirugía se ha vuelto más conservadora porque cuenta con tratamientos complementarios, siendo en muchas situaciones las asociaciones terapéuticas cirugía-radioterapia-quimioterapia tanto o más efectivas que la cirugía agresiva sola del pasado. La coordinación de la moderna terapéutica oncológica, de tipo multidisciplinario, la realizan los comités de tumores. Éstos plantean la modalidad terapéutica adecuada en cada paciente, para lo cual se requiere analizar los diagnósticos histológico y de extensión, la historia natural del tipo de cáncer que presenta el enfermo y el pronóstico de cada una de las situaciones anatomoclínicas, así como el estado general del paciente, sus enfermedades anteriores y sus condicionamientos psicológicos.

Cuando la enfermedad está localizada, el objetivo fundamental es erradicar la enfermedad, pero si ya se ha extendido, cabría el tratamiento local paliativo combinado con otras terapias.

Tanto la radioterapia como la quimioterapia desempeñan un papel importante en los tratamientos prequirúrgicos y en los posquirúrgicos en la enfermedad localizada.

Finalmente, en los pacientes con metástasis son las terapéuticas médicas las que ocupan el protagonismo, mientras que la cirugía y la radioterapia son complementarias.

Cirugía oncológica

Cirugía en el momento del diagnóstico

Atendiendo a sus objetivos, cabe distinguir diversas modalidades quirúrgicas.

Cirugía diagnóstica

El tratamiento oncológico depende en gran medida del diagnóstico histológico, que sólo se puede establecer mediante biopsia. Esto es fácil en tumores externos, pero más complicado en neoplasias internas, si bien la ecografía y la TC, así como otras técnicas combinadas con la punción biopsia y la citología aspirativa con aguja fina, han permitido mejorar la situación previa.

La laparotomía exploradora es imprescindible para el diagnóstico de la naturaleza de la mayoría de los cánceres

de la cavidad abdominal, así como en el diagnóstico de extensión de los linfomas y del cáncer de ovario.

La toracotomía exploradora se reserva para la sospecha de cáncer de pulmón no confirmada, tras agotar todos los medios diagnósticos incruentos.

Cirugía radical o curativa

Su objetivo es la extirpación total y definitiva del tumor localizado y de su drenaje linfático regional, con la intención de lograr la curación. Ésta se obtiene en aproximadamente el 60% de los pacientes con diagnóstico clínico precoz (es decir, con tumores T₁, T₂ o T₃), de preferencia sin adenopatías y, desde luego, sin metástasis.

Cirugía paliativa

Está dirigida a la eliminación del tumor (inextirpable por otra parte) que provoca complicaciones concretas (cuadros algícos y compresivos no solucionables por otros medios).

Cirugía de las recidivas

Está indicada en los siguientes casos: *a*) para establecer la naturaleza de la nueva lesión; *b*) para obtener material con el fin de determinar receptores hormonales en cáncer de mama; *c*) para extirpar masas recidivantes en cánceres de crecimiento lento, y *d*) como parte de una segunda laparotomía (*second look*), ya sea porque se haya establecido previamente como control evolutivo o ante sospechas de recidiva (p. ej., elevación de marcadores tumorales sin evidencia clínica de recidiva), sobre todo en casos de cáncer de colon y de ovario.

Cirugía de las metástasis

Es una modalidad en expansión, merced a los resultados (en especial en las metástasis hepáticas, pulmonares y cerebrales) que sugieren la posibilidad de obtener la curación en casos extendidos. Está indicada cuando hay una sola metástasis en una localización quirúrgicamente accesible. El problema fundamental reside en asegurar la ausencia de otras metástasis y en completar con quimioterapia postoperatoria el tratamiento quirúrgico, puesto que la evidencia macroscópica de una sola metástasis no excluye la existencia de afectación subclínica de otros órganos.

Cirugía del futuro

Se vislumbran tres nuevas posibilidades:

1. *Cirugía como tratamiento coadyuvante.* Sería el caso del osteosarcoma (véase más adelante). La reducción tumoral prequirúrgica posibilita luego una cirugía menos agresiva. También puede ser útil para extirpar masas residuales tras radioterapia o quimioterapia.

2. *Cirugía como inmunoterapia.* La inmunodepresión depende de la masa tumoral. Su extirpación, aun en casos avanzados, puede ser el mejor medio para posibilitar la inmunocompetencia. Cabe, pues, ensayar la cirugía citorreductora en este sentido.

3. *Cirugía radioinmunoguiada.* La administración de anticuerpos monoclonales antes de la cirugía permitirá que el cirujano localice, mediante un detector gamma portátil, focos que hayan escapado a las técnicas radiológicas prequirúrgicas. Este procedimiento se halla aún en sus inicios, pero ofrece posibilidades para el futuro.

Radioterapia

Las radiaciones ionizantes producen interacciones con los átomos y las moléculas del organismo, lo cual origina una ionización que se traduce en efectos biológicos.

Son producidas por fuentes de energía de gran voltaje y concentración de la dosis. Actualmente se emplean los megavoltajes: bomba de cobalto, con irradiación gamma generada por el ⁶⁰C (2 MeV), el acelerador lineal (4-10 MeV) y el

betatrón (20 MeV). Los principales tipos de irradiación ionizantes son las ondas electromagnéticas (rayos X y gamma) y las partículas subatómicas (alfa, beta, electrones, neutrones, protones y mesones pi).

Técnicas fundamentales

Son dos las técnicas radioterápicas principales: la *braquiterapia*, en la que la fuente de irradiación se coloca en la proximidad del tumor o dentro del volumen tumoral y la *teleterapia*, en cuyo caso la fuente de energía se halla a distancia del enfermo. Para planificar un tratamiento es imprescindible conocer la localización, la forma y el tamaño del tumor; para ello, la TC y la radiología convencional son imprescindibles, al igual que el simulador (aparato de rayos X dotado de un cabezal capaz de efectuar idénticos desplazamientos que la auténtica fuente de irradiación).

Las unidades utilizadas en radioterapia son: el roentgen (R), que se mide por la capacidad de la radiación de ionizar el aire, y el rad, que representa la cantidad de radiación absorbida por un tejido (1 rad equivale al depósito de 100 erg/g de tejido irradiado); actualmente, la dosis absorbida se mide en J/kg: 1 Gy corresponde a 1 J/kg y equivale a 100 rad, y 1 cGy a 1 rad. Los aparatos y técnicas mencionados han alcanzado el límite de su efectividad, por lo que se requiere la investigación de nuevos sistemas de radioterapia:

1. *Radioterapia con neutrones.* Ha demostrado su eficacia (control local y aumento de la supervivencia) en los cánceres de próstata y de glándulas salivales, mientras que no se ha confirmado en el glioblastoma. Mediante ensayos clínicos se analizan la efectividad y toxicidad de esta técnica.

2. Entre otras técnicas cabe mencionar la *radioinmunoterapia*, mediante anticuerpos monoclonales que conducen núcleos radiactivos contra la célula tumoral; la *radioterapia con protones*, con éxito en el melanoma de coroides, cordomas y condrosarcomas de base de cráneo y médula espinal cervical, y la técnica de Takahashi o *conformal therapy*, en la que mediante simulaciones con ordenadores tridimensionales se evita la irradiación de tejidos sanos de un modo significativo.

Indicaciones de la radioterapia

La modalidad radical persigue la erradicación total y definitiva del tumor. Su aplicación depende de la histología, del TNM y de la relación con la efectividad quirúrgica. La modalidad preoperatoria intenta convertir en operables cánceres irsecables, y la postoperatoria tiene importancia fundamental en el tratamiento conservador del cáncer de mama. La radioterapia intraoperatoria, tras la resección de la tumor

TABLA 8.7. Principales efectos secundarios de la radioterapia

Reacciones agudas	
Irradiación supradiafragmática	Sequedad de boca, pérdida del gusto de los alimentos, sequedad o descamación cutánea, disfagia, depilación (especialmente cervical), leucopenia y trombocitopenia
Irradiación infrafragmática	Náuseas y vómitos, apatía, diarrea, anorexia, leucopenia y trombocitopenia
Reacciones subagudas	Neumonitis, signo de Lhermitte transitorio o permanente, amenorrea, disminución de la libido y hepatitis
Reacciones tardías	Fibrosis pulmonar, fibrosis mediastínica, pericarditis, hipotiroidismo, mielitis transversa, nefritis, carcinogénesis, esclerosis cutánea y complicaciones óseas (niños)

ración macroscópica, pretende la esterilización de posibles focos remanentes o el tratamiento complementario sobre estructuras inaccesibles a la cirugía. Se ha ensayado con diferentes resultados en tumores del aparato digestivo, de la vejiga urinaria, del pulmón y otros. Por último, la radioterapia paliativa es muy eficaz para combatir complicaciones locales que ocasionan dolor o compresión.

Efectos secundarios

En la [tabla 8.7](#) se indican los principales efectos secundarios de la radioterapia de acuerdo con el momento de su aparición y el tipo de irradiación administrada.

Hormonoterapia*

Es un tratamiento paliativo eficaz en cánceres hormonodependientes. En 1896 BEATSON comprobó que algunos carcinomas mamarios respondían a la castración. HUGGINS y CLARK observaron, en 1941, que el aumento de tamaño de la próstata del perro era hormonodependiente: tanto la orquiectomía como la administración de estrógenos reducían el tamaño de la glándula hipertrofiada. Durante años la noción de hormonodependencia se basó en conceptos empíricos, ya que un tumor se consideraba hormonosensible cuando su crecimiento se bloqueaba temporal o definitivamente con la administración de hormonas. Pero desde 1960 se sabe que las hormonas actúan sobre células diana a través de los receptores citoplasmáticos. Además, se han desarrollado nuevas sustancias de síntesis, análogas a las hormonas utilizadas, pero más eficaces y menos tóxicas. La hormonoterapia en la especie humana resulta eficaz en los siguientes tumores: cánceres de mama (en ambos sexos) y de próstata (máximos exponentes de la hormonodependencia), así como los de endometrio, tiroides y riñón (que son sensibles, pero en menor grado que los anteriores) y el melanoma, hepatocarcinoma, cáncer de vejiga y ovario (de sensibilidad marginal).

Receptores hormonales. Descubiertos en los años sesenta, se trata de proteínas citoplasmáticas con capacidad de unión a la molécula hormonal. Su distribución celular es variable. Los receptores para glucocorticoides se distribuyen prácticamente por todos los órganos. Los correspondientes a otras hormonas esteroideas (andrógenos, progestágenos, estrógenos y prolactina) se encuentran de forma menos generalizada.

Su evaluación es muy importante en el cáncer de mama. La positividad de receptores de estrógenos y de progesterona orienta la estrategia terapéutica; la respuesta al tratamiento se relaciona con la cantidad de receptores positivos.

Mecanismo de acción de la terapéutica hormonal. El efecto de la hormonoterapia se produce a partir de diversos mecanismos: impedir o reducir la síntesis de hormonas favorecedoras del crecimiento tumoral, antagonizar sus efectos, interferir su acción sobre la célula diana e interactuar en los procesos de regulación interhormonal.

Las hormonas esteroideas, tras liberarse de su proteína transportadora, penetran en el citoplasma y se unen a un receptor específico, formando el complejo receptor-hormona. Éste, al activarse, pasa al núcleo, donde interacciona con el DNA, el cual, a través de un RNA mensajero, induce diversas reacciones en el citoplasma (síntesis de proteínas, de receptores hormonales y de factores de crecimiento, entre otras).

Modalidades de hormonoterapia

Terapéutica ablativa (cirugía endocrina). Se basa en la extirpación de órganos endocrinos para disminuir la canti-

dad de la sustancia hormonal inductora. Se practican diversas técnicas:

Ovariectomía. Reduce la cantidad de estrógenos. Se ha utilizado en el tratamiento del carcinoma de mama metastásico en mujeres premenopáusicas o como profilaxis después del tratamiento primario. Puede ser quirúrgica o radioterápica.

Orquiectomía. Pretende conseguir la reducción de andrógenos. Ha sido durante años el tratamiento de elección en el cáncer de próstata avanzado. En la actualidad se ha sustituido por el tratamiento médico con análogos de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), capaces de provocar una orquiectomía química.

Suprarrenalectomía. Tratamiento utilizado en el cáncer de mama avanzado en pacientes posmenopáusicas, para suprimir los estrógenos producidos en las glándulas suprarrenales o los elaborados por conversión de los andrógenos. En la actualidad se cuenta con fármacos capaces de producir la adrenalectomía química con resultados similares.

Hipofisectomía. Se efectúa mediante cirugía, radioterapia o con tratamiento médico. La hipofisectomía quirúrgica presenta una tasa de mortalidad del 5%, por lo que se prefiere efectuar la neuroadenólisis hipofisaria química, que tiene su indicación actual como tratamiento antiálgico, especialmente en pacientes con metástasis óseas de neoplasia de mama.

Terapéutica aditiva (tratamiento médico). Se basa en la administración de sustancias exógenas para que se produzca una modificación de la homeostasia tumoral. Entre otras sustancias destacan:

Estrógenos. Se utilizan en el tratamiento del cáncer de próstata y en el de mama de la mujer posmenopáusica (en cierta forma es una paradoja, dada la relación entre cáncer de mama y exposición continua a estrógenos, no equilibrada por la presencia de otras hormonas como los progestágenos). A pequeñas dosis estimulan el crecimiento de los tumores mamarios y a altas dosis pueden inhibirlo. El más utilizado es el dietilestilbestrol.

Andrógenos. Por su acción opuesta a los estrógenos se han empleado en el tratamiento de pacientes posmenopáusicas con carcinoma de mama. Ocasionan efectos secundarios de tipo virilizante y un escaso número de respuestas, por lo que su uso ha quedado postergado.

Progestágenos. Su mecanismo de acción es múltiple: a) disminuyen los valores circulantes de estrógenos; b) reducen la formación del compuesto estrógeno-receptor en el citoplasma, y c) inhiben la síntesis de ácidos nucleicos en el núcleo. Los más usados son la medroxiprogesterona y el acetato de megestrol. Se administran como tratamiento en cánceres de mama y de endometrio y en el adenocarcinoma renal.

Glucocorticoides. Están indicados en las hemopatías malignas, en pacientes en fase avanzada, con la finalidad de mejorar su estado general y como antieméticos durante la administración de quimioterapia.

Antiestrógenos. Son un grupo de sustancias que impiden la acción de los estrógenos. Poseen un mecanismo de acción diverso: a) se unen a los receptores estrogénicos, lo que impide la acción de los estrógenos en la célula diana e interfiere el crecimiento tumoral; b) bloquean las células en la fase G₁; c) aumentan el número de receptores de progesterona, y d) impiden la separación de los estrógenos circulantes de las proteínas transportadoras. El tamoxifeno es el único que se utiliza en la clínica humana. En la actualidad se investigan preparados más potentes.

Antiprolactinémicos. La prolactina también puede favorecer el desarrollo del carcinoma de mama. Sobre este hecho se han ensayado diversos antiprolactinémicos L-DOPA y bromocriptina). Los resultados obtenidos han sido de escaso interés.

Antiandrógenos. Resultan efectivos en el tratamiento del cáncer de próstata metastásico al inhibir la síntesis de testosterona a partir de determinados esteroides precursores. Son el complemento adecuado a otras modalidades terapéuticas (análogos de la LHRH, orquiectomía).

*M. Daniels Mestres

Inhibidores de la esteroidogénesis suprarrenal (aminoglucotímida). Producen una adrenalectomía química y bloquean la génesis de estrógenos, impidiendo el paso del colesterol a pregnenolona. No tienen resistencia cruzada con los antiestrógenos, por lo que se administran como tratamiento de segunda línea en el cáncer de mama avanzado.

Agonistas de la LHRH. Se trata de sustancias análogas al factor liberador de la hormona luteinizante hipofisaria. El acetato de leupronelina provoca una disminución de los valores séricos de testosterona equiparable a la producida por la castración quirúrgica. Se utilizan de forma generalizada en el tratamiento del carcinoma de próstata. En el carcinoma de mama se ha iniciado su uso con el fin de producir una castración química, consiguiendo resultados similares a la ovariectomía.

Inmunoterapia*

La inmunoterapia se divide en activa y pasiva. La primera actúa por estimulación de la inmunidad antitumoral del huésped, ya sea celular o humoral. Este efecto se puede conseguir de forma específica (mediante vacunas antitumorales) o inespecífica (con sustancias como BCG, levamisol, *Corynebacterium*). La inmunoterapia pasiva consiste en la administración de agentes biológicos activos con propiedades antitumorales como los anticuerpos.

En las décadas de los sesenta y los setenta se efectuaron ensayos clínicos de inmunostimulación inespecífica, sobre todo con BCG, o específica, mediante vacunas autógenas o alogénicas, con malos resultados. Sin embargo, al mismo tiempo se produjeron grandes avances en el conocimiento de las citocinas (p. ej., interferón, interleucina 2), que son proteínas sintetizadas por las células mononucleadas del sistema inmune y que tienen propiedades sobre otras células del mismo sistema.

Interferones

Estas sustancias, descubiertas en 1957, son producidas como respuesta a la infección vírica y parecen proteger a las células frente a ésta. Se han identificado tres tipos de interferón humano: el alfa, producido por los leucocitos; el beta por fibroblastos, y el gamma por los linfocitos T.

El interferón ha conseguido un buen número de respuestas en enfermedades hematológicas. Así, el 90% de los pacientes afectados de tricoleucemia responden (la mayoría de forma parcial) a su administración, al igual que el 80% de los afectados de leucemia mieloide crónica, el 50% de los enfermos con linfomas no hodgkinianos de bajo grado de malignidad y algunos casos de linfomas T cutáneos. Se ha demostrado también cierta actividad en la leucemia linfática crónica no tratada previamente en el mieloma múltiple.

El mecanismo de acción de los interferones no está claro; se cree que intervienen diversos factores: un efecto antiproliferativo directo, una inducción o un aumento de los mecanismos citotóxicos del huésped y un incremento de la expresión de antígenos de membrana en las células tumorales, lo que facilita el posterior reconocimiento por parte del huésped.

Interleucina 2

La interleucina 2 (IL-2) es una linfocina producida por los linfocitos T activados, cuya principal función es estimular su crecimiento. También activa el mecanismo lítico de las células LAK (células asesinas activadas por linfocinas, *lymphokine activated killer cells*) y parece estimular las células T citolíticas. Aparte de esta acción antitumoral, la IL-2 tiene otras acciones indirectas, como favorecer la producción de anti-

cuerpos o, mediante la interacción con otras células, favorecer la síntesis de sustancias dotadas de acción antitumoral como el interferón gamma y el factor de necrosis tumoral. La administración de IL-2 ha producido respuestas positivas en pacientes con cáncer renal (5-10% de respuestas completas y 10-15% de remisiones parciales), melanoma y linfomas no hodgkinianos.

Células LAK

ROSENBERG et al descubrieron una técnica para generar células linfoides de ratones y seres humanos que, tras la incubación con IL-2, eran capaces de lisar las células tumorales pero no las normales. El precursor es un linfocito nulo, diferente a las células NK (células asesinas naturales, *natural killer cell*) y a los linfocitos T citotóxicos, que ofrece marcadores típicos de las células NK. La administración aislada de estas células ha sido ineficaz. En estudios posteriores se ha demostrado que su reinfusión junto con IL-2 producía respuestas objetivas en algunos pacientes con cáncer avanzado. La mayor experiencia con estos tratamientos se ha obtenido en pacientes con cáncer renal y melanoma, en los que se han obtenido aproximadamente un 10% de remisiones completas y alrededor de un 20% de remisiones parciales.

Linfocitos infiltrantes de tumores

ROSENBERG et al han descrito recientemente una subpoblación de linfocitos denominados linfocitos infiltrantes de tumores (LIT), que se hallan en los tumores en crecimiento. Se trata de una población celular constituida de forma predominante por linfocitos T y su actividad parece ser de 50-100 veces más potente que la de las células LAK. Los estudios son aún muy recientes para conocer los resultados.

Factor de necrosis tumoral

Se han obtenido dos tipos de factores de necrosis tumoral (TNF) denominados alfa y beta, producidos por monocitos y linfocitos, respectivamente. Ambas moléculas tienen *in vitro* un efecto citostático y citotóxico frente a gran variedad de tumores humanos. Los ensayos clínicos en la fase I son muy recientes y la actividad del TNF es mínima.

Anticuerpos monoclonales

Son específicos para un único antígeno, se pueden producir en grandes cantidades y, además, se pueden acoplar a otras sustancias, como citostáticos, isótopos o toxinas. Los ensayos clínicos con anticuerpos monoclonales aislados han producido en general respuestas mínimas. Los mejores resultados se han obtenido en pacientes con linfoma de estirpe B en tratamiento con anticuerpos monoclonales antiidiotipo. El uso de anticuerpos anti-TAC para el tratamiento de leucemias o linfomas de células T ha proporcionado resultados esperanzadores.

Vacunas antitumorales

La mayoría de los estudios realizados con inmunoterapia específica en pacientes con enfermedades hematológicas han sido desfavorables. En tumores sólidos existen algunos estudios recientes con resultados esperanzadores. En un estudio aleatorizado en pacientes con cáncer de colon en estadios Dukes B₂ y C tras cirugía, se observó un menor número de recidivas en los que recibieron inmunoterapia activa específica con células tumorales autógenas junto a BCG con respecto al grupo control.

Inmunoterapia activa inespecífica

En general, la inmunoterapia activa inespecífica ha sido ineficaz en el tratamiento de los pacientes con cáncer avan-

*N. Viñolas Segarra

zado. Quizás el ejemplo más claro de beneficio obtenido mediante inmunoterapia sistémica inespecífica ha sido la adición a la quimioterapia de levamisol complementario en los pacientes con cáncer de colon, en los que se ha demostrado una mejoría de la supervivencia.

La administración local o regional de estas sustancias parece lograr respuestas. Un ejemplo lo constituye la regresión obtenida en las metástasis cutáneas del melanoma tras la inyección local de diversos productos (BCG, dinitroclorobenceno, etc.). También la instilación local de BCG después de la extirpación de un cáncer superficial de vejiga urinaria disminuye la posibilidad de recidivas en esta localización.

En resumen, los estudios efectuados en esta década sugieren que los modificadores de la respuesta biológica pueden tener un lugar en el tratamiento del cáncer. Entre las nuevas estrategias se halla la combinación de varias de estas sustancias entre sí o con otras modalidades terapéuticas, con la finalidad de mejorar su efectividad.

Quimioterapia*

La quimioterapia consiste en la administración de fármacos que tienen por objetivo impedir la reproducción de las células cancerosas. Dichos fármacos, denominados citostáticos, se clasifican en varios grupos: agentes alquilantes, anti-metabolitos, antibióticos antitumorales, derivados de plantas y quimioterapia específica.

Agentes alquilantes

Los alquilantes son compuestos químicos que interfieren en la división celular al inhibir la replicación del DNA estableciendo sólidos puentes de unión entre los átomos N⁷ de la guanina y N³ de adenina y guanina de ambas hebras del DNA (fig. 8.2).

Comprenden los siguientes grupos: alquilantes bifuncionales, derivados de la mostaza nitrogenada (HN₂), derivados del platino y alquilantes monofuncionales.

Alquilantes bifuncionales

Contienen en su fórmula el radical N (CH₂CH₂Cl)₂-di(2-cloroetil)metilamina. Derivan de la mostaza nitrogenada o HN₂, primer citostático efectivo. Por su toxicidad se recurrió a la química médica para alterar su estructura e intentar obtener fármacos más selectivos y menos tóxicos. Así, mediante el empleo de un aminoácido como molécula conductora surgió en 1953 la fenilalanina de la biscloroetilamina (*melitalán*), que aún es fundamental en el tratamiento del mieloma y de segunda línea en el cáncer de ovario. Su buena absorción oral permite la administración de comprimidos. Sus efectos secundarios consisten en náuseas, vómitos y mielodepresión.

La preparación de alquilantes de baja reactividad que requieren para su activación el concurso del tejido tumoral dio origen a la *ciclofosfamida*, producida a partir de la biscloroetilamina. Este fármaco se hidroliza en el tejido tumoral y se convierte en diversos grupos alquilantes, pero el hígado también la transforma, con lo que, si bien es un fármaco de baja toxicidad, produce náuseas y vómitos, alopecia, hipoplasia, amenorrea y cistitis, que puede llegar a ser hemorrágica. La *ifosfamida* (isómero del anterior) provoca también cistitis con mayor frecuencia y gravedad. La cistitis hemorrágica se debe a la formación de acroleína, que irrita la mucosa urinaria (debe prevenirse con acetilcisteína). La ciclofosfamida es activa, en mayor o menor grado, en casi todas las hemopatías malignas y tumores sólidos, por lo que, dada su toxicidad moderada y por lo general reversible, forma parte de numerosas pautas de quimioterapia. La ifosfamida es activa en

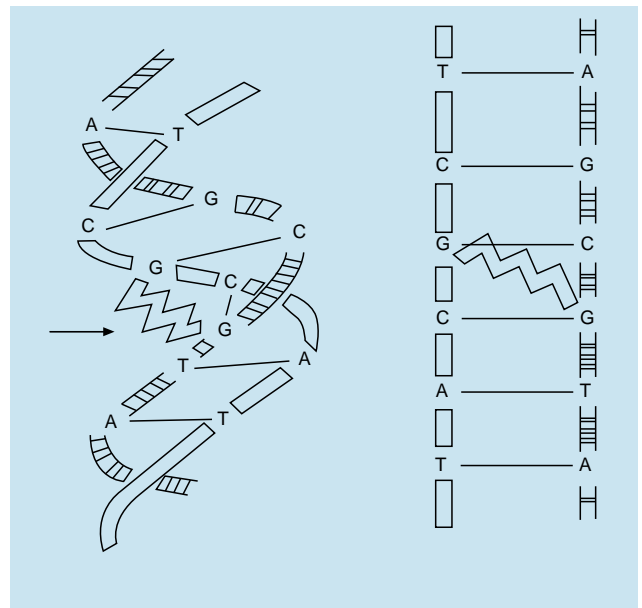


Fig. 8.2. DNA: quimioterapia. Como demostraron BROOKES y LAWLEY, el principal lugar de acción de los agentes alquilantes es sobre el átomo (N⁷) de la guanina del DNA y, en menor grado, sobre el N³ de la adenina. A: adenina. G: guanina. C: citosina y T: timina.

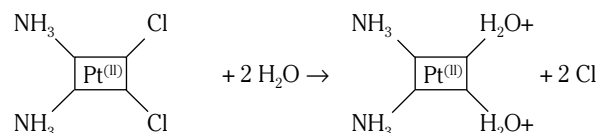
los linfomas no hodgkinianos, en el cáncer de pulmón y en los sarcomas de partes blandas.

Entre los derivados de las N-alquil-N-nitrosoureas destacan el BCNU [1,3 bis (2-cloroetil)-1-nitrosourea] y el CCNU [1-(2-cloroetil)-3-ciclohexil-1-nitrosourea], capaces de atravesar la barrera hematoencefálica y alcanzar valores farmacológicos elevados en el LCR merced a su liposolubilidad, falta de ionización y bajo peso molecular. Están indicadas en tumores y metástasis cerebrales, en linfomas y, el CCNU, en el cáncer de colon. Pueden provocar náuseas y vómitos, mielodepresión retardada (plaquetopenia hacia la sexta semana de la administración), colestasis, hiperazoemia y fibrosis pulmonar.

Entre los ésteres sulfónicos destaca el *busulfán*, activo en la leucemia mieloide crónica y en la policitemia *vera*. Como derivados etilenímicos cabe citar el *TEM* (trietilenmelamina), el *tiotepa* y el *oncotiotepa*, únicos alquilantes con 3 grupos alquilo activos. El más utilizado es el último, efectivo en la terapia intravesical del cáncer de vejiga superficial. El *cloram-bucilo* es activo en la leucemia linfática crónica.

Alquilantes derivados del platino

A partir de la demostración realizada por ROSENBERG en 1965 de que una corriente eléctrica transmitida por electrodos del platino inhibía el crecimiento de *Escherichia coli* en un medio de cultivo líquido, se ensayó la actividad antiproliferativa celular de varios derivados. El más efectivo fue el cisplatinodiaminodichloruro (CPDD). Su mecanismo de acción es semejante al de la alquilación. En solución acuosa se produce la siguiente reacción:



Así, se forma un complejo acuoso que reacciona con el DNA. El CPDD es muy activo en el cáncer testicular (se obtiene un 63% de respuestas positivas), en el de cabeza y cuello (41%), y el de ovario (37%). Forma parte de numerosas pautas de quimioterapia. Su administración requiere una compleja regulación de la diuresis. Es muy tóxico, produce náu-

*J. Estapé Rodríguez

seas y vómitos intensos (del 30 al 100% de los pacientes, aunque hoy en día se controlan con los modernos antieméticos), nefrotoxicidad (28-36%), ototoxicidad (9-24%) y anemia (25%).

Otro derivado del platino, el *carboplatino*, tiene una actividad semejante, aunque menos contrastada en los ensayos clínicos. El carboplatino carece de la toxicidad del CPDD, pero produce anemia y trombocitopenia persistentes.

Alquilantes monofuncionales

Procarbazina. Aunque su mecanismo de acción ha sido muy estudiado, apenas se conoce. En algunos aspectos (p. ej., la interferencia con el DNA por producción de radicales hidroxilos) se asemeja a los alquilantes, pero en otros (como la falta de resistencia cruzada con los alquilantes) se diferencia. Produce náuseas y vómitos intensos, mielodepresión, alopecia, erupción cutánea y prurito (agravados por la ingestión de alcohol, que debe prohibirse durante su administración). Es muy activa en la enfermedad de Hodgkin.

DTIC. La dimetilnitrosimidazolcarboxamida es básicamente un inhibidor del DNA, pero no se conoce con exactitud su mecanismo de acción. Provoca náuseas y vómitos, diarrea, depresión medular, alopecia e insuficiencia renal. Su principal indicación es el melanoma, aunque con una eficacia limitada. Forma parte de la pauta ABVD (con adriamicina, bleomicina y vinblastina) activa en el linfoma de Hodgkin.

Hexametilmelamina. Consta de un anillo triacénico de 6 miembros simétricos, a los que se unen 3 grupos dimetilamínicos. Es probable que actúe por alquilación. Es mielotóxica, produce náuseas y vómitos intensos, así como neurotoxicidad (alucinaciones, neuropatía periférica). Es activa en el cáncer de ovario.

Antimetabolitos

Los antimetabolitos son sustancias similares a los metabolitos naturales, pero en los que se han introducido uno o dos cambios en su estructura química. La célula los utiliza indistintamente, pero el antimetabolito induce la denominada síntesis letal de bases purínicas o pirimidínicas. Comprenden tres grupos:

Antifólicos

El ácido fólico se reduce en la célula a ácido dihidrofólico y después a tetrahidrofólico. Un antimetabolito, el *metotrexato*, interfiere en ambas etapas de conversión. Su acción es exclusiva sobre la fase S del ciclo celular. El metotrexato tiene un amplio espectro de acción y es eficaz en la mayoría de los cánceres. Se puede aplicar por vía oral, intramuscular, intravenosa e intrarraquídea. Produce estomatitis ulceronecrotica, pancitopenia dependiente de la dosis, fibrosis pulmonar (a veces cuadros agudos) y toxicidad renal y hepática.

Sus principales indicaciones son la leucemia aguda linfoblástica (profilaxis intratecal, mantenimiento de la remisión completa), el linfoma de Burkitt, el corioepitelioma y como quimioterapia complementaria del cáncer de mama, del osteosarcoma y del cáncer de cabeza y cuello.

Antagonistas de las purinas

Interfieren en la formación de las bases purínicas adenina y guanina. Los más utilizados son la *6-mercaptopurina* y la *6-tioguanina*, que impiden, respectivamente, la incorporación de adenina y de guanina a los ácidos nucleicos. Su espectro de acción es muy limitado. La 6-mercaptopurina se utiliza en la terapia de inducción de la remisión de la leucemia aguda mieloblástica. Provocan erupción cutánea, toxicidad digestiva, depresión medular, colestasis e inmunodepresión.

Antipirimidínicos

En 1954 RUTMAN observó en cánceres hepáticos experimentales que el uracilo se utilizaba más en la síntesis de ácidos nucleicos que en el hígado normal. A partir de este he-

cho, HEIDENBERGER reemplazó un átomo de hidrógeno del carbono 5 del uracilo por un átomo de flúor, lo que originó varios antimetabolitos antipirimidínicos: *5-fluorouracilo*, *5-fluorodesoxiuridina*, *5-fluorouridina* y *UFT (ftorafur-uracilo)*. El más utilizado es el 5-fluorouracilo, fármaco ciclodependiente, fase independiente (véase más adelante), que se puede administrar por cualquier vía y que provoca náuseas y vómitos, diarrea, mielodepresión, alopecia, dermatosis, hiperpigmentación local y ataxia cerebelosa. Es eficaz en el cáncer del aparato digestivo y, por vía tópica, en el cáncer cutáneo; forma parte de numerosas pautas poliquimioterápicas, destacando en las de los cánceres de mama y cabeza y cuello.

El arabinósido de citosina es un análogo de la desoxicitidina cuya acción se ejerce en la fase S. Produce estomatitis y úlceras digestivas, náuseas y vómitos, diarrea y mielodepresión. Es activo en leucemias agudas y linfomas.

Antibióticos antitumorales

Son productos de origen microbiano (aunque luego se obtengan por medios sintéticos) que inhiben el crecimiento tumoral. Existen dos grupos:

Antibióticos que interfieren o reaccionan con el DNA

Son los siguientes:

Actinomicina D. Aislada de cultivos de *Streptomyces antibioticus* consta de un anillo de fenoxazona unido a 2 polipéptidos. Se intercala con el DNA, al que bloquea y anula para la síntesis de nuevos ácidos nucleicos. Ejerce su acción en varias fases del ciclo celular. Es activa en el tumor de Wilms avanzado, produciendo remisión transitoria en el 40% de los pacientes. En los casos iniciales de dicho tumor, la proporción de curaciones por nefrectomía más radioterapia del lecho tumoral pasa del 40 a alrededor del 90% cuando se añade actinomicina D preoperatoria y postoperatoria. Resulta efectiva (sola o asociada a otros citostáticos) en el rabdomiosarcoma embrionario, el sarcoma de Ewing y otros tumores infantiles. También es activa en tumores testiculares. Provoca náuseas y vómitos intensos, diarrea, estomatitis, fiebre, depresión medular y alopecia.

Mitomicina C. Se aisló de un cultivo de *Streptomyces cespitosus*. Actúa como los alquilantes, a través de su anillo de aziridina y su grupo uretano, aunque por otra parte es similar a los derivados antraciclínicos por su grupo quinona. Su indicación fundamental es el cáncer gástrico localmente avanzado. En 134 pacientes distribuidos de forma aleatorizada entre abstención y mitomicina C tras la cirugía, GRAU et al (1993) obtuvieron una supervivencia libre de enfermedad significativamente superior ($p < 0,025$) en el grupo tratado (fig. 8.3). También es efectiva en el cáncer gástrico diseminado y en el cáncer de mama (asociado a vindesina). Produce mielodepresión acumulativa y diferida, alopecia, úlceras bucales y de la mucosa digestiva y síndrome urémico hemolítico. Éste ocurre en el 4-15% de los casos y es dependiente de la dosis; para evitarlo no conviene superar la dosis total de 60 mg.

Derivados antraciclínicos. La *daunorubicina* es activa en leucemias agudas, es cardiotóxica y provoca aplasia. Su derivado *adriamicina* es efectivo en la mayoría de los tumores sólidos y las hemopatías malignas.

Los derivados antraciclínicos se intercalan entre las cadenas de DNA, bloqueándolo; asimismo, inhiben la síntesis de RNA y proteínas. Actúan en varias fases del ciclo celular. Su eliminación es predominantemente biliar, por lo que su dosificación se debe adaptar a las cifras de bilirrubina. En cuanto a la cardiotoxicidad, aumenta significativamente a partir de la dosis total de 560 mg/m², que no debe sobrepasarse (será de 450 mg/m² si el paciente ha recibido radioterapia sobre el área cardíaca).

La *4'-epidoxorubicina* no es menos cardiotóxica, pero permite una dosis mayor que la adriamicina. La *idarubicina* tiene actividad en la leucemia aguda mieloblástica, el brote blástico de la leucemia mieloide crónica y en los linfomas no hodgkinianos.

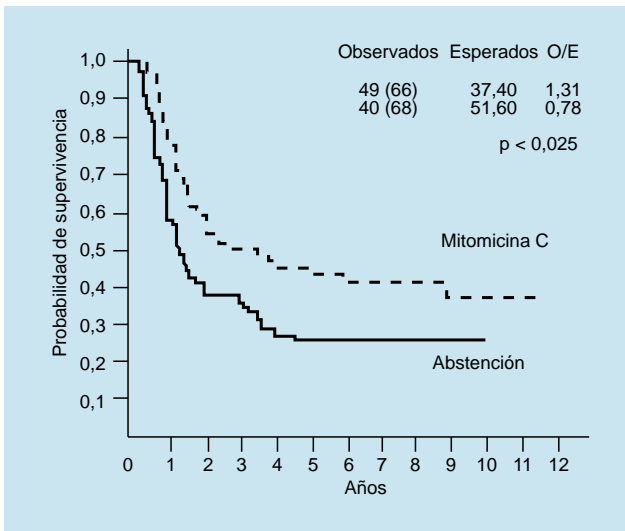


Fig. 8.3. El cáncer gástrico localmente avanzado se puede beneficiar de la quimioterapia complementaria con mitomicina C si se compara con la abstención terapéutica. (Tomada de GRAU J J y ESTAPÉ J et al. Hospital Clínico y Provincial de Barcelona.)

La *mitoxantrona* tiene una estructura similar a las antraciclina y idéntico mecanismo de acción. Su toxicidad limitante de la dosis es la granulocitopenia, que se recupera a los 14 días de administración. Ocasiona náuseas, vómitos y colestasis. Es activa en cáncer de mama, leucemias y linfomas.

La *bleomicina* procede de una cepa de *Streptomyces verticillus*. Provoca roturas en la cadena simple y en la doble hélice del DNA, en especial en sus fases guanínicas. Sus efectos secundarios son: fiebre y erupción cutánea (de aparición temprana), prurito, pigmentación cutánea, alopecia, fibrosis pulmonar y esclerosis subcutánea. No es mielotóxica. Es activa en tumores cutáneos, linfomas y en el cáncer testicular.

Antibióticos varios

De los citostáticos que componen este grupo sólo interesa destacar la *streptozocina*, derivada de *Streptomyces achromogenes*. Inhibe la síntesis del DNA y pasa la barrera hematoencefálica (por lo que algunos la clasifican con las nitrosoureas); produce náuseas y vómitos de aparición temprana (1-2 h tras su administración), hepatotoxicidad transitoria, anemia, leucopenia, hipoglucemia y nefrotoxicidad. Es activa en el cáncer de páncreas (endocrino) y en el tumor carcinóide.

Derivados de plantas

Diversos alcaloides derivados de plantas tienen una actividad anticancerosa. Entre ellos destacan los siguientes:

Epidofilotoxinas (VM-26 y VP-16). Son derivados semisintéticos del podofilino. Interaccionan con la topoisomerasa II, enzima nuclear del DNA, con detención del ciclo mitótico en G₂ y posterior muerte celular, tras la máxima acción en la fase S.

El VM-26 cruza la barrera hematoencefálica. Es activo en los linfomas, tumores cerebrales y epitelomas de la vejiga urinaria. Causa depresión medular y en sus primeras administraciones se han observado casos de shock anafiláctico.

El VP-16 es activo tanto por vía oral como intravenosa. Produce náuseas y vómitos, alopecia y depresión medular. Es muy eficaz en el cáncer de pulmón indiferenciado de células pequeñas y en el de testículo, así como en la leucemia aguda monocítica.

Alcaloides de la Vinca pervinca. Provocan la disrupción de los microtúbulos como resultado de su unión a la tubulina, subunidad proteica del microtúbulo. La célula se detiene en metafase.

La *vincristina* causa alopecia, necrosis intensa en caso de extravasación local, neurotoxicidad periférica, síndrome seudoclusivo, atonía vesical e hiponatremia. No es mielotóxica.

Es fundamental en el tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica. Forma parte de numerosas pautas poliquimioterápicas empleadas en los linfomas no hodgkinianos, la enfermedad de Hodgkin y tumores sólidos infantiles (Wilms, neuroblastoma y rhabdomyosarcoma).

La *vinblastina* provoca náuseas y vómitos, astenia y mielo-depresión. Es activa en la enfermedad de Hodgkin, los cánceres de testículo, cabeza y cuello y en el adenocarcinoma renal.

La *vindesina* produce menos aplasia que la vinblastina pero más que la vincristina y es menos neurotóxica que la vincristina pero más que la vinblastina. Es activa en el cáncer de pulmón (de células escamosas) y en el esófago.

Derivados del tejo. *Taxol*. Aislado del *Taxus brevifolia*, está compuesto por un anillo oxetano unido al taxono. Interfiere en el microtúbulo pero en sentido contrario a los derivados de la *Vinca*: el taxol estabiliza los microtúbulos, lo cual interfiere con la división celular y con las actividades normales de la célula en las que participan los microtúbulos.

Si bien no provoca aplasia, produce reacciones de hipersensibilidad tipo I, además de dolor abdominal, angiedema, diaforesis, eritema generalizado y prurito. Ha demostrado eficacia clínica frente a cáncer de ovario resistente, mama, mieloma, pulmón no de célula pequeña y adenocarcinoma de origen desconocido.

Quimioterapia específica

Intenta la reconversión de las células malignas en benignas. Este concepto constituye la base de la aplicación de la *L-asparaginasa*. Algunas células leucémicas se caracterizan por su déficit intracelular de L-asparagina, por lo que dependen, a diferencia de las células normales, de la L-asparagina extracelular. Ésta es inactivada por la L-asparaginasa, que produce su desaminación. Hoy en día, este citostático se incluye en las pautas de inducción de la leucemia linfoblástica aguda, aunque el impacto conceptual y el estímulo investigador que ha ocasionado son superiores a su actividad terapéutica. Con todo, la idea de reconducir las células malignas hacia la normalidad recibe su máximo impulso en la quimio-prevenición (véase el apartado Avances y nuevas perspectivas en quimioterapia).

Bases y aplicaciones de la quimioterapia antineoplásica

La poliquimioterapia (empleo de varios citostáticos al mismo tiempo) ha sustituido y superado a la monoquimioterapia. Asimismo, la quimioterapia complementaria o posquirúrgica puede completarse mediante la quimioterapia neoadyuvante o prequirúrgica. Otras nuevas estrategias de aplicación intentan evitar la resistencia a los citostáticos alternando pautas sin resistencia cruzada (quimioterapia alternante) o dirigiendo directamente la perfusión medicamentosa al órgano o sistema afecto (quimioterapia intracavitaria).

Bases experimentales

Las bases de la quimioterapia antineoplásica son las siguientes:

Aportaciones de SKIPPER. Los citostáticos siguen la cinética de primer orden (destruyen una fracción constante de células, con independencia de su número). Así, en el mejor de los casos, un hipotético fármaco capaz de matar el 99% de las células dejaría, al menos, una célula viva en el caso de actuar sobre 100 células. Por otra parte, dicho autor también demostró que una sola célula leucémica es capaz de reproducir todo el proceso leucémico. Por esta razón, un solo citostático jamás puede curar un proceso neoplásico, sino que *debe asociarse como mínimo a otro*.

El índice de supervivencia en el animal de experimentación es indirectamente proporcional al número de células

neoplásicas injertadas: a mayor número de células, menos supervivencia. Por otra parte, la fracción de crecimiento tumoral no se mantiene constante, sino que tiende a disminuir, según el modelo de crecimiento gomperciano: los tumores siguen un modelo de crecimiento exponencial retrasado. Por tanto, la quimioterapia *debe administrarse cuanto antes*.

Aportaciones de BRUCE. Los citostáticos son más activos frente a las células con un índice de proliferación elevado que sobre las que se encuentran en reposo mitótico. Deben utilizarse en *tandas breves y discontinuas, a dosis bastante elevadas*, para actuar con preferencia sobre la población celular maligna, cuya actividad proliferativa es mayor que la de las células normales.

Dosis máxima tolerada (DMT). Las dosis excesivamente bajas son inefectivas; por el contrario, las muy elevadas resultan demasiado tóxicas. Se utiliza el concepto de DMT, estudiada para cada medicamento, que es la que produce el máximo efecto tumoral posible con una morbilidad reversible.

Citostáticos y ciclo celular. Puesto que interfieren en células en ciclo mitótico, todos los citostáticos son ciclodependientes; pero, además, unos son fase-dependientes o fase-específicos (sólo afectan las células que se encuentran en una fase determinada del ciclo), mientras que otros son fase-independientes o fase inespecíficos (actúan en más de una fase).

Poliquimioterapia. Según los criterios de CARTER, los citostáticos combinables deben presentar las siguientes características: *a)* poseer un mecanismo de acción y una toxicidad distintos; *b)* todos se deben utilizar a su DMT, y *c)* se elegirán aquellos que desde el punto de vista experimental hayan demostrado su sinergia (potenciación de efectividad). En lo posible se combinan los citostáticos fase-dependientes con los fase-independientes.

Quimioterapia complementaria. Debe administrarse siempre que a los 5 años del diagnóstico, y sólo con tratamiento local, vivan menos del 50% de los pacientes con un cáncer determinado (sólo cuando se tenga una pauta quimioterápica efectiva). Su objetivo básico es eliminar las metástasis subclínicas o indetectables en el momento del primer tratamiento.

Las condiciones del empleo de la quimioterapia complementaria son: *a)* aplicación inmediata tras el tratamiento local de erradicación, ya que cuanto menor es el número de células metastásicas indetectables, mayores son su capacidad proliferativa y efectividad quimioterápica; *b)* utilización inexcusable de citostáticos que hayan demostrado previamente su efectividad en tumores macroscópicos de la misma estirpe histológica del que se va a tratar (en efecto, el único medio de valorar la efectividad de la quimioterapia complementaria es la comprobación de la supervivencia libre de enfermedad).

La quimioterapia complementaria tiene su mayor efectividad en el osteosarcoma, el cáncer de mama –axila positiva– de las pacientes premenopáusicas, el cáncer gástrico localmente avanzado, el cáncer de colon (Dukes B₂, C₁ y C₂) y en diversos tumores infantiles. En la **figura 8.4** se exponen los resultados de los autores con la quimioterapia complementaria del cáncer de colon.

Quimioterapia neoadyuvante. En la línea de los conceptos anteriores, y en contraste con la quimioterapia complementaria, la neoadyuvante se inicia antes de la cirugía (cuando hay aún menos probabilidad de que existan células indetectables a distancia). La presencia del tumor local no extirpado permite una experiencia clínica única: la valoración *in vivo* de la efectividad de la quimioterapia. La estrategia global de la quimioterapia neoadyuvante es la siguiente: tras unos ciclos de quimioterapia se procede a la extirpación quirúrgica del tumor. Luego se acompaña o no de quimioterapia complementaria, diseñada según el modelo de respuesta observado durante la quimioterapia neoadyuvante. Se ensaya en el cáncer de mama, en osteosarcomas (tratamiento conservador de la extremidad afecta), tumores de cabeza y cuello y en el cáncer de pulmón de células no pequeñas. En un grupo de 49 pacientes con cáncer de pulmón de células esca-

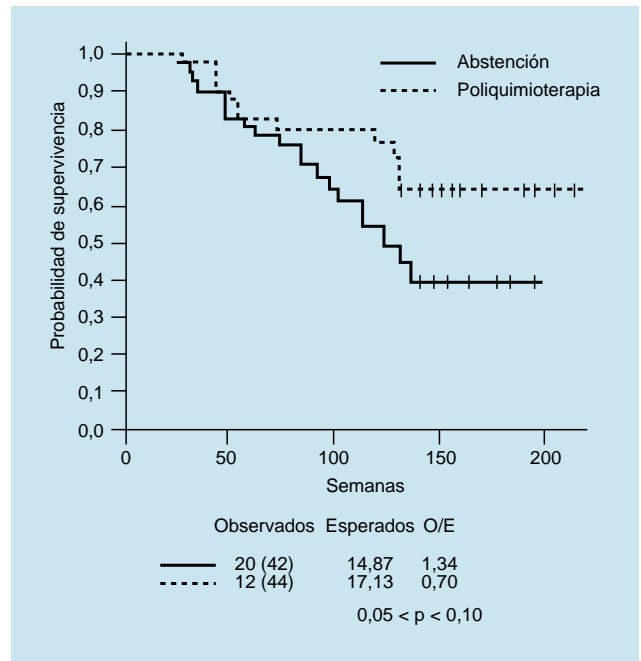


Fig. 8.4. La quimioterapia complementaria en el cáncer de colon ha proporcionado resultados cercanos a la significación estadística en comparación con el grupo de abstención. (Tomada de GRAU J J y ESTAPÉ J et al. Hospital Clínico y Provincial de Barcelona.)

mosas localmente avanzado obtuvimos (con la asociación de quimioterapia-radioterapia-quimioterapia) 5 remisiones completas y 21 parciales (53%), con una supervivencia media global de 11 meses. Tres pacientes sobreviven sin recidiva tras un seguimiento máximo de 43 meses.

Quimioterapia alternante. En un mismo cáncer hay diferencias celulares (antigénicas, bioquímicas, etc.) como expresión de la presencia de subpoblaciones celulares con distinta sensibilidad a la quimioterapia. Este concepto, denominado de la heterogeneidad celular, dio origen a una nueva estrategia, la quimioterapia alternante, que consiste en alternar dos pautas con citostáticos distintos y sin resistencia cruzada, administrada lo más rápidamente posible. Ha resultado efectiva en la enfermedad de Hodgkin y en el mieloma.

Tratamientos locales

Se trata de otra vía para aumentar la eficacia, disminuir la toxicidad y superar la resistencia. Aparte de la quimioterapia intratecal (véase Leucemias agudas) se aplican las siguientes modalidades.

Quimioterapia intrarterial. Su mayor exponente es el tratamiento de metástasis hepáticas inextirpables. Se basa en que las ramas de la arteria hepática proporcionan el 95% del flujo sanguíneo al tumor, mientras que el 75% del flujo sanguíneo hacia el hígado no patológico procede de la vena porta. La quimioterapia intrarterial de la arteria hepática actúa, por tanto, mucho más sobre el tumor que sobre el tejido hepático sano. Mediante esta modalidad se aumenta 400 veces la concentración del medicamento en el tumor, si se compara con su administración por vía sistémica.

La tecnología moderna posibilita la quimioterapia intrarterial ambulatoria, mediante una bomba de infusión subcutánea continua, con dos compartimientos: uno contiene fluorocarbono líquido, y el otro, el citostático. La presión que ejerce el volumen de disolución del fármaco comprime al fluorocarbono que se expande. Entonces ejerce una presión continua que impulsa la salida del fármaco por la arteria gastroduodenal a la hepática. Antes del tratamiento es imprescindible realizar una angiografía percutánea selectiva para observar la anatomía de la arteria hepática y sus afluentes.

El citostático más utilizado es el 5-fluorouracilo. Con la administración de este fármaco por vía sistémica responde el 18% de los pacientes, con una supervivencia media de hasta 24 meses. Incluso, según NIDERHUBER (iniciador de este método en 1979), la causa de muerte en la mayoría de los pacientes que responden reside más en el desarrollo de metástasis extrahepáticas que en el crecimiento tumoral intrahepático.

Quimioterapia intrapericárdica. El mejor tratamiento para los derrames pericárdicos de origen neoplásico parece ser la instilación intrapericárdica de tetraciclina. GRAU et al publicaron una serie de 11 pacientes con derrame pericárdico maligno de orígenes diversos tratados con oxitetraciclina mediante instilaciones a través de un catéter intrapericárdico. Tras el vaciado del contenido pericárdico se instiló 0,5-1 g de oxitetraciclina, que se repitió hasta un máximo de 6 días o hasta que el drenaje pericárdico fue inferior a 30 mL/día. La dosis media por paciente fue de 3 g, variando entre 1,5 y 6 g. Todos los pacientes respondieron al tratamiento. La mediana de respuesta fue de 9 meses y en ningún caso se repitió el derrame pericárdico. La tolerancia del tratamiento en cuanto a dolor local durante la administración de tetraciclina o la hipertermia farmacológica fue excelente. Los autores opinan que la mayor eficacia de este tratamiento intracavitario se obtiene cuando se mantiene la tetraciclina 24 h seguidas en el saco pericárdico sin evacuación de su contenido.

Quimioterapia intrapleural. El derrame pleural metastásico requiere un tratamiento urgente. Las neoplasias que lo causan con mayor frecuencia son las de pulmón y de mama. Uno de los tratamientos ensayados es la instilación de citostáticos en la cavidad pleural, tanto para esclerosar y fusionar ambas hojas pleurales como para conseguir un efecto antitumoral directo. Se han utilizado diversos citostáticos: adriamicina, bleomicina y 5-fluorouracilo, pero sólo responde el 30% de los pacientes y la supervivencia es determinada fundamentalmente por el curso de la neoplasia de base.

En un ensayo con dos fármacos al mismo tiempo (oncotiropa y 5-fluorouracilo) respondió el 33% de los pacientes, con una supervivencia de 2,5 meses y una remisión completa en una paciente con cáncer de mama.

Quimioterapia intraperitoneal. Estudios farmacocinéticos detectan diferencias de concentración entre la cavidad peritoneal y el plasma tras la administración de diversos citostáticos. Esto se debe a que cuando las moléculas del citostático tienen un elevado peso molecular y escasa liposolubilidad, el peritoneo actúa como una barrera de difusión que enlentece el aclaramiento intraperitoneal. Esta técnica es más efectiva sobre nódulos de menos de 2 cm de diámetro que en masas mayores. Se investiga en especial en el cáncer de ovario y en el mesotelioma peritoneal. En estos casos, el citostático más utilizado es el CPDD.

Avances y nuevas perspectivas en quimioterapia

1. Combinaciones de citostáticos con anticuerpos monoclonales (AcMo). Mediante el desarrollo de AcMo que reconocen determinantes antigénicos en la superficie de las células neoplásicas pero no en la de las células normales, y combinándolos con un citostático, éste puede ser conducido exclusivamente hacia las células malignas, provocando su destrucción. Se han hecho ensayos en el ratón, en el que la combinación de AcMo y adriamicina ha demostrado una gran efectividad en cánceres de pulmón, mama y colon. No obstante, sólo se han tratado formas localizadas y con poca masa tumoral. Se intenta comprobar si también es activa en tumores diseminados para luego proseguir su evaluación en seres humanos.

2. Utilización de liposomas afines a células tumorales (evitando la toxicidad) como conductores de citostáticos.

3. En el terreno de la biología molecular se abren perspectivas para el diseño de fármacos capaces de actuar por mecanismos diversos: *a)* suprimir la actividad de algunos oncogenes; *b)* inhibir los procesos de reparación celular; *c)* inducir la muerte celular programada (apoptosis) de las células tumorales; *d)* bloquear los receptores hormonales; *e)* combinar diversas citocinas, y *f)* combinar la quimioterapia con la inmunoterapia.

4. Quimioprevención. Con ella se intenta inhibir el proceso de la carcinogénesis en las situaciones preneoplásicas mediante sustancias químicas.

La primera tarea es identificar a los individuos con alto riesgo de desarrollar un cáncer. Se trata de individuos con afecciones preneoplásicas o pacientes cancerosos previos curados pero con riesgo de desarrollar una segunda neoplasia o grupos de riesgo en general. Los medicamentos más investigados en este sentido son los siguientes: *a)* en el pulmón: ácido fólico, vitamina B₁₂, caroteno, retinol y ácido retinoico; *b)* en la cavidad oral: caroteno y ácido retinoico; *c)* en la piel: caroteno, retinol y ácido retinoico; *d)* en el cuello uterino: ácido fólico; *e)* en el colon: vitaminas C y E, fibra, calcio y caroteno, y *f)* en la mama: tamoxifeno. En un estudio que se está desarrollando se reclutarán 16.000 mujeres con riesgo elevado de cáncer de mama y se comparará la eficacia del tamoxifeno para prevenirlo frente a la abstención terapéutica.

Hospital de día en oncología

El hospital de día en oncología representa una estructura intermedia entre la hospitalización y la atención ambulatoria, donde se practica el control evolutivo de la enfermedad y se aplica el 90% de la quimioterapia antineoplásica. En el hospital de día colaboran oncólogos, enfermeras, psicólogos y personal administrativo. Consta de un área de tratamiento, bombas de perfusión (con sistema de alarma, programación de la

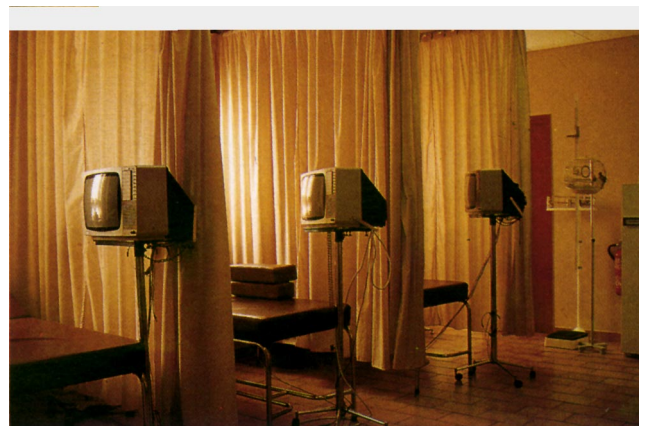


Fig. 8.5. Hospital de día del Hospital Clínico y Provincial de Barcelona. A. Sala de estar para grupos de psicoterapia e información a familiares. B. Sala terapéutica.

perfusión, etc.), cámara de flujo laminar para la preparación de citostáticos sin riesgo para enfermería, despachos y salas de espera. Dada la acumulación de pacientes con diagnósticos, situaciones evolutivas y grados de información del diagnóstico sumamente distintos, junto con los familiares que asumen de formas diferentes la situación, debe extremarse la atención psicológica y ambiental (en la [fig. 8.5](#) se recogen detalles del hospital de día en oncología del Hospital Clínico y Provincial de Barcelona). Su rentabilidad económica, psicológica y técnica es notable. En dicho hospital de día se aplican más de 4.000 tratamientos al año. La aceptación de esta estructura es del 95% entre los pacientes y sus familiares.

Efectos secundarios de los citostáticos*

La quimioterapia antineoplásica produce efectos secundarios o colaterales por dos motivos: por sus características físico-químicas (como es el caso de la polineuritis inducida por el ion platino del cisplatino) y por su efecto citolítico, inseparable de su actividad antineoplásica (sería el caso de la mielodepresión). En los últimos años han mejorado notablemente la prevención y el tratamiento de estos efectos secundarios, facilitando la difusión de tratamientos poliquimioterápicos y la elevación de su dosis máxima en un intento de incrementar las tasas de curación y de mejorar la calidad de vida en pacientes con tumores quimiosensibles. Las novedades más notables han sido la reducción de la emesis con la introducción en el mercado de antieméticos mucho más potentes a los ya existentes y sin apenas efectos secundarios (ondansetrón, granisetron, etc.) y la reducción de la mortalidad por infección secundaria a aplasia con los *factores de crecimiento*, junto a antibióticos más potentes y de mayor espectro.

En la [tabla 8.8](#) se especifican los efectos secundarios más habituales con los citostáticos de uso clínico común y su tratamiento más característico.

Sobre la médula ósea se produce mielodepresión, pues las células hematopoyéticas están en constante renovación, lo que las hace muy vulnerables a los citostáticos. Por el contrario, las células sanguíneas circulantes no se reproducirán, y eso explica el retraso en la aparición de alteraciones en el hemograma. La médula ósea tiene unas reservas de precursores de leucocitos que duran 10 días, motivo por el cual la leucopenia no se observa en sangre periférica hasta el décimo día después de aplicar la dosis de tratamiento y dura hasta 14-21 días, aunque esto difiere según el tipo de tratamiento. Ésta es la razón por la que se espera ese tiempo para administrar la siguiente tanda de quimioterapia. Antes de cualquier ciclo se realizará un recuento leucocitario con fórmula granulocitaria. Si las cifras de leucocitos o de granulocitos son normales, el paciente recibirá el 100% de la dosis prevista. Si las cifras de leucocitos están entre $2-3,9 \times 10^9/L$ o las de granulocitos entre $1-1,9 \times 10^9/L$ se administrará el 50% de la dosis. Si las cifras son inferiores a las citadas, no será posible administrar la nueva tanda y se realizará un nuevo hemograma al cabo de una semana ([tabla 8.9](#)).

La trombocitopenia también se manifiesta a los 10-14 días de la administración de la quimioterapia, pero no se debe a que existan reservas medulares sino a que la vida media de las plaquetas es de 8-10 días. Si el recuento de plaquetas es superior a $100 \times 10^9/L$ se administrará el 100% de la dosis. Entre $75-99 \times 10^9/L$ se administrará el 25% de la dosis. Si las cifras son inferiores, se retrasará la tanda una semana y se repetirá de nuevo la analítica ([tabla 8.9](#)).

La anemia es menos frecuente y se detecta más tarde que la leucopenia y la trombocitopenia, ya que los hematíes permanecen 120 días en la sangre periférica. Cuando ésta se manifiesta se siguen las normas de la [tabla 8.9](#) y se realiza una transfusión de concentrados de hematíes.

TABLA 8.8. Principales efectos secundarios de la quimioterapia

Efectos	Tratamiento
Mielodepresión	
Leucopenia	Factores del crecimiento*
Trombocitopenia	Transfusión*
Anemia	Transfusión*
Cutáneos	
Pigmentación	Glucocorticoides*
Exantema	Glucocorticoides
Melanoniquia	Nada
Alopecia	Consejos
Gastrointestinales	
Mucositis	Sucralfato
Vómitos	Glucocorticoides más ondansetrón o metoclopramida
Diarrea	Codeína
Cardíacos	
Miocarditis	Prevención
Pulmonares	
Fibrosis	Evitar oxigenoterapia
Renales	
Glomerulonefritis	Prevención
Nefritis intersticial	Hidratación. Manitol
Cistitis	Hidratación. Mesna
Neurológicos	
Síndrome cerebeloso	Prevención
Polineuritis	Análogo de ACTH
Íleo paralítico	Domperidona
Ototoxicidad	Prevención

* En casos graves.

Algunos citostáticos, como la bleomicina, la vincristina y la vindesina, producen escasa o nula mielodepresión. Otros (las nitrosoureas y la mitomicina C) causan mielodepresión diferida, que se manifiesta en sangre periférica a las 4-6 semanas, motivo por el cual se administran cada 6-8 semanas.

El tratamiento de la granulocitopenia con fiebre consiste en administrar antibióticos de amplio espectro (véase Tratamiento de soporte, más adelante) y factores estimulantes de crecimiento de colonias granulocíticas (G-CSF) y de colonias granulocíticas y monocíticas (GM-CSF). El G-CSF o filgrastim, se administra por vía subcutánea, $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ hasta conseguir 2 días consecutivos una cifra periférica de granulocitos de $2,0 \times 10^9/L$. El GM-CSF o molgramostim se puede administrar con la misma pauta que filgrastim pero a dosis de $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$. Ante una trombocitopenia o anemia grave se transfundirá concentrado de plaquetas y/o hematíes según corresponda.

El efecto secundario observado con mayor frecuencia sobre la piel es la pigmentación violácea por bleomicina, que afecta los codos y las rodillas y, en ocasiones, es dolorosa. Otras veces, afecta las palmas de las manos con edema e impotencia funcional. Adopta un color rojo vinoso que evoluciona en unos días a pigmentación melánica, que desaparece al cabo de varias semanas. Suele mejorar con glucocorticoides y al suspenderse la bleomicina. Otros citostáticos, como el cisplatino, pueden ocasionar urticaria pruriginosa que mejora con antihistamínicos y glucocorticoides; se debe a un fenómeno de hipersensibilidad retardada, al igual que la urticaria producida por otros medicamentos. Algunos citostáticos como el 5-fluorouracilo y el metotrexato producen fotosensibilización. Por ello es prudente aconsejar a los pacientes que no tomen baños de sol o que se protejan con cremas hidratantes con factores de protección potentes mientras dure el tratamiento. Si a pesar de ello se presenta este fenómeno, se administrarán antihistamínicos por vía oral y glucocorticoides.

En las uñas pueden aparecer semilunas negras o líneas horizontales o verticales (melanoniquia) por citostáticos como la mitomicina C y la adriamicina. Sin embargo, no ocasionan molestias y desaparecen con el tiempo. El médico deberá tranquilizar a los pacientes con esta información.

La alopecia es uno de los efectos más notables e indeseables de la quimioterapia. Se produce por el freno del creci-

* J. J. Grau de Castro

TABLA 8.9. Cambio de dosis de los citostáticos según las cifras hematológicas

Dosis	Leucocitos	Granulocitos	Plaquetas	Hemoglobina
100%	$\geq 4 \times 10^9/L$	$\geq 9 \times 10^9/L$	$\geq 100 \times 10^9/L$	$\geq 10 \text{ g/dL}$
50%	$2,3,9 \times 10^9/L$	$1,1,9 \times 10^9/L$	$75-99 \times 10^9/L$	$8-9,9 \text{ g/dL}$
Retrasar tanda	$< 2 \times 10^9/L$	$< 1 \times 10^9/L$	$< 75 \times 10^9/L$	$< 8 \text{ g/dL}$

miento de las células de la raíz del folículo piloso. La alopecia puede ser parcial o total. Se observa sobre todo con adriamicina, etopósido, ciclofosfamida y nitrosoureas, aunque también con otros muchos citostáticos, especialmente cuando se administran en perfusión continua durante varios días. Se informará a los pacientes sobre la necesidad de que lleven el pelo muy corto, lavarlos poco (una vez a la semana), mejor con agua fría que caliente, con un champú suave, frotando con cuidado y peinándolo con un peine de púas muy separadas o un cepillo suave. De esta forma resultará menos traumatizado y se caerá menos. La pérdida del cabello se inicia a las 3 semanas de la primera dosis y se recupera casi siempre al finalizar la quimioterapia, brotando con más fuerza que el anterior, aunque no siempre del mismo color (pueden aparecer más canas). En las mujeres es aconsejable que se coloquen una peluca que imite su pelo natural antes que comience la pérdida. Con ello se evitan traumas psicológicos mayores mientras dura el tratamiento.

Las mucosas tienen células en constante reproducción, por lo que se afectan por la quimioterapia. Cabe destacar el efecto sobre las mucosas bucal, esofágica e intestinal. En la boca aparece a los 4-7 días de la administración de los citostáticos un eritema algo doloroso, que por el traumatismo que representa el paso del alimento se lacera y aparecen úlceras o aftas que duran hasta 14-21 días. Son muy dolorosas y pueden impedir la ingestión de alimentos. Esto ocurre con el metotrexato o el 5-fluorouracilo, pero también con la adriamicina.

Ante los primeros síntomas se debe iniciar el tratamiento con glucocorticoides, analgésicos, anestésicos locales (hemisuccinato de hidrocortisona, 2,5 mg/4-6 h disuelto en la boca), colutorios (hexetidina, 100 mg/4-6 h en solución hidroalcohólica, agua oxigenada en agua al 50%) o reparadores de las mucosas como la carboxolona o el ácido cisretinoico en solución. La medida más eficaz parece ser la prevención con buena higiene bucal y sucralfato, 1 g/6h en solución oral desde 4 días antes hasta 10-12 días después de la quimioterapia.

También se indicará un régimen dietético basado en líquidos hipercalóricos, papillas o alimentos triturados, a temperatura templada. Contra la mucositis por metotrexato se administrará ácido fólico (12 mg/6 h durante 36 h) por vía oral o parenteral.

La esofagitis tiene características parecidas a las de la radioterapia y también se puede asociar a candidiasis; por ello, se tratará con dieta, antiácidos y nistatina.

Por su acción sobre la mucosa gástrica y también sobre los centros del vómito del SNC, la mayoría de los citostáticos producen náuseas y vómitos. Algunos citostáticos tienen un alto poder emetizante, como el cisplatino o el DTIC, y requieren tratamiento antiemético intenso. Otros son poco emetizantes, como el metotrexato y el 5-fluorouracilo. Su tratamiento incluirá uno o varios antieméticos con mecanismos de acción diferente para potenciar su eficacia. Generalmente se usan combinaciones de metoclopramida (20 mg/3-4 h) oral o parenteral con glucocorticoides (prednisolona, dexametasona) u otros (tiethylperazina, clorpromazina, antihistamínicos, diazepam). Recientemente se han comercializado diversos antagonistas de la serotonina que tienen gran poder antiemético y apenas efectos secundarios. Actúan mejor si se asocian a glucocorticoides. A veces son ineficaces en vómitos aplazados que aparecen a los 3-4 días de una quimioterapia muy emetógena (cisplatino). Los de mayor difusión hasta la fecha son el *ondansetrón* (8 mg/8 h por vía oral o intravenosa) y *granisetron* (3 mg/día por vía intravenosa), pero están en investigación nuevos derivados más potentes y baratos.

Algunos derivados del 5-fluorouracilo pueden producir irritación e incluso úlceras en el intestino delgado. Inicialmente se observan diarreas pastosas y luego líquidas, que pueden ser hemorrágicas. Se evitarán ajustando las dosis o eliminando el citostático, junto con dietas de agua y sales para procurar la hidratación oral y antidiarreicos como la codeína (30 mg/6 h).

La miocarditis tóxica es un efecto secundario producido por la adriamicina y la daunorubicina. Cuando aparece suele producir insuficiencia cardíaca grave, que responde mal al tratamiento y tiene una evolución mortal en pocos meses. Se debe prevenir evitando sobrepasar la dosis de 550 mg/m² de adriamicina y de 600 mg/m² de daunorubicina. Además, siempre que sea posible debe evitarse su administración en pacientes ancianos o con cardiopatía previa. Los antraciclínicos como mitoxantrona y 4-epiadriamicina parecen ser algo menos cardiotoxicos pero está en discusión si su actividad antitumoral es idéntica a la de la adriamicina o inferior.

En el pulmón, el metotrexato y la mitomicina C pueden producir neumonitis aguda. Se presenta a los pocos días de la administración del tratamiento y puede confundirse con una neumonía bacteriana, aunque los síntomas son muy solapados. Se trata con glucocorticoides. Su presentación es muy rara, por lo que no suele ser problema en la clínica diaria. Más frecuente es la fibrosis intersticial, de aparición lenta y progresiva, tras tratamientos con bleomicina (a dosis total superior a 500 mg) o busulfán (en tratamientos prolongados de 1-3 años). Ocasiona disnea, tos seca y estertores basales bilaterales, restallantes. En la radiografía de tórax se observa un patrón intersticial en ambas bases pulmonares. Se trata con glucocorticoides y evitando las sobreinfecciones respiratorias, aunque una vez instaurada raramente mejora. La oxigenoterapia, sobre todo con concentraciones superiores al 35%, forma radicales libres con la bleomicina en el espacio intersticial pulmonar y empeora su toxicidad. Por tanto, está contraindicada su administración en caso de toxicidad pulmonar por bleomicina.

El riñón puede lesionarse por el cisplatino, que ocasiona nefritis intersticial, con elevación de la creatinina y reducción del filtrado glomerular. Se previene con una hidratación previa y otra posterior de forma adecuada. Se debe monitorizar la creatinina sérica antes de cada tanda de cisplatino y mantener al paciente bien hidratado. Es mejor asociarlo al diurético proximal manitol al 20%, 250 mL antes y después del cisplatino. Si existen problemas, puede sustituirse éste por otro derivado menos tóxico pero con un espectro de acción similar, como es el carboplatino. La mitomicina C lesiona el endotelio del glomérulo renal. Por ello debe evitarse en pacientes con nefropatías previas y monitorizar la creatinina, que ha de ser normal antes de cada tanda de tratamiento. La dosis máxima acumulada no debe superar los 60 mg. Si se sobrepasa esta dosis, es probable la aparición de un síndrome urémico-hemolítico, que suele ser irreversible.

En las vías urinarias ciertos citostáticos como la ifosfamida o la ciclofosfamida pueden producir cistitis hemorrágica. Si el médico de cabecera la detecta, debe indicar la ingesta abundante de líquidos y medicamentos reductores de radicales libres como el mesna (dosis del 20-30% de la dosis de ifosfamida si se administra por vía intravenosa o del 40% si se administra por vía oral). Se vigilará el efecto anemizante de la hematuria que puede llegar a requerir transfusión sanguínea.

Sobre el SNC el 5-fluorouracilo o su derivado ftorafur pueden producir síntomas como ataxia e incoordinación. Suelen deberse a la irritación cerebelosa y desaparecen rápida-

mente al suspender estos medicamentos. Fármacos como el cisplatino, la vincristina o la vindesina pueden causar polineuritis, que se manifiesta por parestias distales en las extremidades inferiores y a veces en las superiores. Si progresa, puede ocasionar abolición de reflejos (aquileo) y de la motricidad. Actualmente se están probando con éxito sustancias derivadas de la ACTH que intervienen en la reparación de las fibras nerviosas lesionadas, en un intento de prevenir la neuropatía por cisplatino. Una de ellas es el denominado Org 2766, aún no comercializado. También pueden reducirse administrando la dosis de cisplatino en perfusión continua durante 4-5 días.

En el intestino puede producirse (aunque raras veces) íleo paralítico, especialmente por vinblastina, que desaparece al suspender el fármaco. La mejoría puede acelerarse mediante estimulantes del peristaltismo como domperidona, 10 mg/8 h por vía oral durante varios días.

La polineuritis afecta sobre todo a los pacientes más ancianos y a los que padecen alguna lesión nerviosa por otras enfermedades, como la diabetes mellitus; es rebelde al tratamiento, aunque pueden administrarse polivitamínicos del grupo B.

La hipoacusia es actualmente el efecto tóxico limitante de la administración de cisplatino. Es frecuente, dependiente de la dosis y no se puede prevenir ni tiene tratamiento. Deben realizarse audiometrías antes de cada tanda de cisplatino y, si existe pérdida auditiva previa, en especial en el lenguaje hablado (entre los 2.000-4.000 ciclos/seg), suspender el cisplatino o sustituirlo por un derivado menos tóxico, el carboplatino.

Bibliografía especial

- BIETE SOLÁ A (ed). Radioterapia en el tratamiento del cáncer. Monografías Clínicas en Oncología, vol 7, Barcelona, Ediciones Doyma, 1990.
- DÍAZ RUBIO E (ed). Efectos secundarios de la quimioterapia antineoplásica. Barcelona, Ediciones Doyma, 1988.
- FOON KA. Biological response modifiers: The new immunotherapy. *Cancer Res* 1989; 49: 1.621-1.639.
- GRAU JJ, ESTAPÉ J, PALOMBO H, ROCA M, DANIELS M, TARRAGÓ E et al. Intracavitary oxytetracycline in malignant pericardial tamponade. *Oncology* 1992; 49: 489-491.
- ROSENBERG SA. Principles of surgical oncology. En: DE VITA VT, HELLMAN S, ROSENBERG SA (eds). *Cancer. Principles and practice of oncology*. Filadelfia, Lippincott, 1982; 93-102.
- ROSENBERG SA. Principles and applications of biology therapy. En: DE VITA VT, HELLMAN S, ROSENBERG SA (eds). *Cancer. Principles and practice of oncology*. Filadelfia, Lippincott, 1982; 293-324.
- UICC: INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER. TNM classification of malignant tumors. Berlín, Springer, 1989.
- UICC. Manual de Oncología clínica, 5.ª ed. Barcelona, Ediciones Doyma, 1983.

Trasplante autólogo de médula ósea en tumores sólidos del adulto*

Bases y definición de la quimioterapia de intensificación

Por el momento, la vía más prometedora para sobrepasar la resistencia celular a la quimioterapia es la utilización de dosis ultraaltas de quimioterapia, como se ha probado en modelos experimentales. La existencia de una relación dosis-respuesta se apoya en las investigaciones preclínicas desarrolladas en modelos *in vitro* e *in vivo*, así como en modelos animales y humanos.

A la utilización de dosis altas de quimioterapia se la denomina *quimioterapia intensiva*, considerándose como tal, según LIVINGSTON, a aquella que obliga en el 100% de los casos al ingreso del paciente con el fin de llevar a cabo cuidados de soporte –principalmente hematológicos– a fin de acortar o prevenir la intensidad y la duración de los efectos secundarios.

Es evidente que, en general, la quimioterapia intensiva en los tumores sólidos, al menos en varios de ellos, permite conseguir una mayor tasa de respuestas totales y de respuestas completas, pero dada la toxicidad del tratamiento, el alto coste y la tecnología empleada, el objetivo final de este tratamiento debe ser exclusivamente el aumento de la supervivencia.

Resultados

La quimioterapia intensiva, seguida de rescate medular con trasplante de médula ósea (TMO), se inició hace ya más de 30 años, y en la actualidad tiene unas indicaciones claras y precisas en la mayoría de los tumores hematológicos. Sin embargo, su introducción en el campo de los tumores sólidos es muy reciente y se encuentra aún en fase experimental. La obtención de células progenitoras hematopoyéticas de la médula ósea del propio paciente, su criopreservación y su ulterior reinfusión tras la quimioterapia a altas dosis es una técnica denominada trasplante autólogo de médula ósea (ATMO). En los últimos años se ha desarrollado el trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas circulantes que consiste en la infusión de dichas células obtenidas de la sangre periférica de los pacientes, mediante métodos de citoaféresis con separadores celulares (véase capítulo sobre trasplante de médula ósea, sección de Hematología). Su objetivo fundamental es aumentar la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad o, lo que puede ser lo mismo, las curaciones. Por lo tanto, la quimioterapia intensiva debe realizarse en las situaciones más favorables, es decir, en pacientes con tumores quimiosensibles que se encuentran en respuesta completa o parcial muy importante, o como modalidad adyuvante para aumentar el porcentaje de pacientes curados. Jamás debe utilizarse en enfermos refractarios o en recaída, excepto en el caso de tumores quimiocurables. A continuación se hace referencia al estado actual de la quimioterapia intensiva con TMO en los tumores sólidos, siguiendo las recomendaciones formuladas por la Conferencia Internacional de Consenso sobre Quimioterapia Intensiva con Células Progenitoras Periféricas, celebrada en Lyon en junio de 1993, y por las llevadas a cabo por un grupo de expertos del Ministerio de Sanidad.

Cáncer de mama

Cáncer de mama avanzado. Los primeros estudios con quimioterapia intensiva se llevaron a cabo en pacientes refractarios o en recaída tras haber recibido varios esquemas de quimioterapia estándar previos. Estos estudios, realizados con agentes alquilantes (habitualmente 2 o 3 en combinación), pusieron de manifiesto la posibilidad de obtener un porcentaje elevado de respuestas parciales e incluso de respuestas completas. Sin embargo, estas últimas fueron escasas, de corta duración y sin traducción en la supervivencia. Estos ensayos fueron el paso previo para el inicio de otros nuevos ensayos, esta vez en mujeres con enfermedad metastásica que no habían recibido previamente quimioterapia de ningún tipo, excepto adyuvante. En una primera etapa, la quimioterapia intensiva con TMO se realizó como tratamiento de inicio en un solo ciclo, lográndose una elevada tasa de respuestas completas con algunas supervivencias de larga duración. Más recientemente, con el objeto de realizar la quimioterapia intensiva cuando la carga tumoral sea la más baja posible, se ha llevado a cabo una quimioterapia de inducción con un esquema clásico, por ejemplo, 3-4 ciclos de FAC o FEC (5-fluorouracilo, doxorubicina o epirubicina, ciclofosfamida), seguido de quimioterapia intensiva de consolidación con TMO en los casos que obtienen una respuesta completa o parcial importante. Los tipos de quimioterapia intensiva de consolidación más experimentados son: CVP (ciclofosfamida, etopósido, platino) del M.D. Anderson de Houston, CBP (ciclofosfamida, BCNU y platino) de la Universidad de Durham, CT (ciclofosfamida, tiotepa) de la Universidad de Chicago y del Johns Hopkins y, CCBT (ciclofosfamida, carbopla-

*E. Díaz Rubio

tino y tiotepa) del Dana Farber de Boston. Con esta secuencia de tratamiento es posible sobrepasar el 50% de respuestas completas, con un 20% de supervivientes de larga duración. Estas cifras, aunque altamente interesantes, no han permitido cambiar la curva de supervivencia global de todas las enfermas; por consiguiente, dada la toxicidad del tratamiento, éste debe todavía considerarse experimental, requiriéndose estudios de fase III aleatorizados que permitan establecer conclusiones definitivas.

Cáncer localmente avanzado (estadio III) y cáncer inflamatorio. Se trata de dos subgrupos de especial mal pronóstico, con una supervivencia a los 5 años que oscila entre el 20 y el 40%. En estos casos, la experiencia con quimioterapia intensiva y TMO es muy limitada, pero altamente indicativa ya que los resultados preliminares indican un 60% de largas supervivencias libres de enfermedad. Sin duda, se requiere una experiencia más dilatada para establecer su seguridad y eficacia.

Estadios I y II con más de 10 ganglios axilares positivos. Estas pacientes tienen muy mal pronóstico, de modo que con el tratamiento convencional la supervivencia a los 10 años oscila entre el 9 y el 34%. La utilización de una quimioterapia de consolidación con quimioterapia intensiva y TMO es bastante reciente por lo que los resultados son aún preliminares, aunque muy esperanzadores dado que más del 80% permanecen vivas sin tumor al cabo de los 3 años. Los estudios de fase III emprendidos por grupos americanos, como el CALGB, ECOG y SWOG, serán sin duda esclarecedores al respecto.

Carcinoma de células pequeñas del pulmón

El carcinoma de células pequeñas del pulmón es un tumor quimiosensible en el que es posible obtener más de un 90% de respuestas objetivas, de las cuales hasta el 30% son completas, especialmente en los casos de enfermedad limitada. Sin embargo, la supervivencia media es menor de 2 años y sólo el 20% de los casos en estadio limitado obtienen largas supervivencias. Por el momento no existen estudios que demuestren que la quimioterapia intensiva con TMO aumente la supervivencia libre de enfermedad, a pesar de incrementarse el número de respuestas completas, por lo que por el momento este tratamiento debe considerarse absolutamente experimental.

Cáncer de ovario

La quimioterapia de asociación con cisplatino y ciclofosfamida, o carboplatino y ciclofosfamida con adriamicina o sin ella, permite conseguir en el cáncer de ovario en estadios III y IV un 75% de respuestas objetivas, el 30-40% de las cuales son completas. De estas últimas, el 50% muestra una respuesta completa de tipo histológico (comprobada por segunda laparotomía), y de ellas, a su vez, el 50% presenta una supervivencia prolongada. Los estudios preliminares de quimioterapia intensiva con TMO han mostrado resultados muy alentadores en términos de largas supervivencias, especialmente en las mujeres que presentaban enfermedad menor de 2 cm tras la segunda laparotomía. Estas pacientes, así como aquellas que de entrada presentan enfermedad mayor de 2 cm,

deben ser sin duda objeto de investigación con quimioterapia intensiva y TMO; por el momento no existe recomendación estándar de tipo alguno en este tumor.

Tumores malignos de células germinales, no seminomatosos, del testículo

Estos tumores, habitualmente diseminados, pueden ser curados hasta en el 80% de los casos con combinaciones de quimioterapia que incluyen cisplatino. Sin embargo, en los pacientes que no responden a la quimioterapia o que recurren, un tratamiento de segunda línea sólo consigue rescatar el 20-30%, por lo que en principio son candidatos ideales para una quimioterapia intensiva con TMO. La respuesta a la quimioterapia inicial depende en gran medida de diversos factores pronósticos, por lo que los enfermos son clasificados en pacientes de buen pronóstico y mal pronóstico (tumor mediastínico, marcadores muy elevados, metástasis hepáticas, óseas y del SNC, nódulos pulmonares mayores de 3 cm, más de 10 nódulos pulmonares, masa abdominal palpable). En los pacientes de mal pronóstico la quimioterapia intensiva con TMO integrada en la primera línea de tratamiento es controvertida, sin que se disponga de suficientes evidencias para sostenerlo como tratamiento estándar. La utilidad de la quimioterapia intensiva como terapéutica de rescate en las recaídas no refractarias puede conseguir un 30-40% de largas supervivencias libres de enfermedad, cifra que desciende al 10-15% cuando los pacientes son refractarios (progresión de la enfermedad durante el tratamiento convencional con combinaciones de cisplatino). Estos resultados, prometedores, son sin embargo por el momento insuficientes, y se requieren nuevos estudios aleatorizados para extraer conclusiones definitivas.

Gliomas

El tratamiento clásico de los tumores cerebrales, tipo gliomas de alto grado, con cirugía no consigue aumentar la supervivencia, la cual llega a ser sólo de 1 año cuando se añade radioterapia. Estos resultados pueden ser mejorados, pero sólo muy modestamente con la adición de quimioterapia, sobre todo con BCNU. La utilización de quimioterapia intensiva con BCNU y TMO como tratamiento adyuvante o neoadyuvante aumenta de forma notable el índice de respuestas parciales, pero no así el de respuestas completas, únicas válidas para aumentar la supervivencia. La utilización de varios fármacos en la quimioterapia intensiva no ha mejorado los resultados, y sí en cambio ha aumentado notablemente la toxicidad. Por todo ello, la quimioterapia intensiva en el campo de los gliomas es exclusivamente experimental.

Bibliografía especial

- ARMITAGE JO, ANTMAN KH. High-dose cancer therapy: Pharmacology, hematopoietins, stem cells. Baltimore, Williams and Wilkins, 1992.
GARCÍA-CONDE J, SOLANO C. Trasplante autólogo de médula ósea en tumores sólidos. Bases biológicas y resultados terapéuticos. En: DÍAZ-RUBIO E (ed). Barcelona, Ediciones Doyma, 1992; 19-48.

Tratamiento de soporte

J. García-Conde, T. Estapé Madinabeitia y F.J. Dorta Delgado

La mayoría de los pacientes con cáncer requieren cuidados y tratamientos paliativos y de soporte en el curso de su enfermedad. Éstos representan actuaciones médicas, de enfermería y de atención social destinadas a controlar los síntomas y a mantener o restablecer una adecuada conducta psicológica, todo ello en el contexto de una organización social y familiar que tiene como finalidad conseguir el bienestar del paciente y su mejor calidad de vida.

Los tratamiento de soporte se utilizan fundamentalmente para controlar los efectos adversos de la terapéutica oncológica específica (quimioterapia, radioterapia y cirugía), las manifestaciones clínicas expresivas de ciertas localizaciones y las debidas a la progresión del tumor.

La medicina paliativa representa el estudio y tratamiento de los pacientes con enfermedad considerablemente avanzada, activa y progresiva, con pronóstico limitado en relación

con la duración de la vida y cuya finalidad fundamental es la calidad de vida. Por este motivo, los objetivos son: el control de los síntomas, el apoyo emocional y la comunicación desarrollados por un equipo interdisciplinario que atienda los diversos aspectos que presentan los enfermos y su entorno.

A continuación se estudian las áreas más importantes de actuación.

Tratamiento de los trastornos nutritivos y digestivos*

Anorexia, caquexia y desnutrición

Son un tipo de alteraciones frecuentes en el paciente con cáncer y dependen del tipo de tumor, de su extensión y de la respuesta al tratamiento. El adelgazamiento es una de las principales causas de consulta por cáncer, de forma particular en los tumores gástricos y pancreáticos. Los pacientes con malnutrición y adelgazamiento tienen peor respuesta al tratamiento, mayores complicaciones y menor supervivencia. La pérdida de peso se origina por: *a)* alteraciones de la *ingesta*: anorexia, alteraciones del gusto y del olfato, sensaciones de malestar y debilidad, manifestaciones digestivas por progresión del tumor (náuseas, vómitos, diarrea u obstrucción intestinal) o por el efecto que puede causar la quimioterapia o la radioterapia (náuseas y vómitos, mucositis o xerostomía), y *b)* aumento del *gasto energético* por los efectos metabólicos que el tumor ejerce sobre el metabolismo del paciente. Más del 50% de los enfermos con cáncer avanzado, en régimen ambulatorio, tienen pérdida de peso con anorexia, que representa un síntoma muy frustrante. Ciertas citocinas, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), el interferón gamma (IFN- γ) y las interleucinas (IL) 6 y 1, desempeñan un papel importante en el mecanismo de esta alteración al interferir en el metabolismo hepático, aumentar la gluconeogénesis, inhibir enzimas lipogénicas o mediante la liberación de sustancias como la bombesina y la serotonina que originan síndromes paraneoplásicos que cursan con anorexia.

El tratamiento de soporte nutricional comprende *dietas particulares* (en casos de resección gástrica, intestinal, insuficiencia pancreática, enteritis postirradiación y estenosis esofágica) y formas de alimentación enteral y parenteral que deben indicarse tras una valoración clínica, biológica y funcional en situaciones con pérdida de peso superior al 5%, disminución de la ingesta y malabsorción grave. Estos tratamientos mejoran el estado clínico pero no influyen sobre la supervivencia del paciente.

La alimentación *enteral* está indicada en pacientes que no pueden ingerir un aporte adecuado de nutrientes, pero conservan intacta la función del tubo digestivo. Sus indicaciones son la cirugía radical orofaríngea, las estenosis esofágicas parciales o la malabsorción moderada. Los preparados utilizados tienen un contenido calórico y una osmolaridad elevados y, por este motivo, causan en ocasiones diarrea. La alimentación *parenteral* se utiliza en pacientes en los que por alteraciones del tubo digestivo no es posible una nutrición adecuada (mucositis, fístulas intestinales y síndrome del intestino corto). El acceso es la vía venosa central, yugular externa o subclavia; las soluciones contienen aminoácidos, glucosa, lípidos, vitaminas, oligoelementos, minerales y agua. Su administración requiere un riguroso control hidroelectrolítico, del equilibrio ácido-básico y de las constantes metabólicas. Estas medidas no están indicadas en los pacientes terminales con caquexia acusada por ser ineficaces y por inducir complicaciones metabólicas potencialmente graves.

Alteraciones bucodentarias

La boca es un órgano que presenta frecuentes complicaciones tras el tratamiento del cáncer, tanto por radioterapia (aplicada en tumores de cabeza y cuello), como por quimioterapia, que origina mucositis en el 40% de los pacientes.

Es importante una higiene cuidadosa de la boca y de las prótesis dentarias, así como la prevención y el tratamiento de irritaciones e infecciones de origen bacteriano y fúngico, que pueden ser, en pacientes neutropénicos e inmunodeprimidos, la puerta de entrada de la sepsis. La radioterapia provoca mucositis, asialia, alteraciones del gusto y osteorradionecrosis.

Para el tratamiento y la prevención de la mucositis se utilizan soluciones antisépticas de hexetidina y clorhexidina al 0,12%, o se combina en una fórmula ácido acetilsalicílico (500 mg), CO₃HNAg (9,5 g), oxitetraciclina (250 mg), nistatina (5 mL, 100.000 U/mL), y agua c.s.p. 250 mL. Las mucositis por quimioterapia aparecen a los 5-7 días después de la administración de los fármacos y desaparecen en 2-3 semanas. La candidiasis oral es la infección más frecuente. La aparición de gingivitis de comienzo agudo con vesículas en la mucosa y en la lengua sugieren infección por el virus del herpes simple, que se trata eficazmente con aciclovir. La xerostomía requiere la protección de la dentadura, la reducción de la ingesta de azúcares, el estímulo del flujo salival mediante chicles (sin azúcar de sabor a menta o canela). Para prevenir las caries se aconseja una limpieza frecuente mediante pastas dentífricas con flúor. La osteorradionecrosis debe evitarse con la práctica de extracciones de piezas dentarias en mal estado y con una cuidadosa técnica de irradiación que no supere los 60 Gy.

Náuseas y vómitos

La quimioterapia produce náuseas y vómitos hasta en un 100% de los casos (cisplatino, DTIC, mostaza nitrogenada, ciclofosfamida). Varía según la forma de administración (bolo o perfusión) y la dosis. La emesis inmediata se inicia a las 2 h y puede continuarse tardíamente durante 4 días, como sucede con el cisplatino, o aparecer a las 9-18 h después de su administración, en el caso de la ciclofosfamida. Además de los vómitos *inmediatos* y *tardíos*, cabe considerar los *anticipados*, que preceden a la administración de quimioterapia en pacientes que habían presentado vómitos en ciclos anteriores. Representan un fenómeno de respuesta condicionada a situaciones relacionadas con el tratamiento y requieren una terapéutica conductista de desensibilización, que debe asociarse a un tratamiento antiemético más eficaz.

La terapia antiemética controla el 90% de los vómitos y la inclusión de ansiolíticos reduce la ansiedad y la acatisia. El programa de tratamiento cuando se utilizan combinaciones de cisplatino a dosis superiores a 90 mg/m² comprende: metoclopramida, 3 mg/kg por vía intravenosa 30 min antes y 90 min después de la administración de cisplatino; dexametasona, 20 mg 30 min antes de iniciar la quimioterapia, y lorazepam 1 mg/12 h comenzando la noche antes de la perfusión de quimioterapia.

Para la profilaxis del vómito retardado se prolonga este tratamiento durante 5 días, a dosis inferiores y por vía oral. En los tratamientos que no incluyen cisplatino, además de los fármacos antieméticos anteriores es útil la tietilperazina. La metoclopramida puede causar manifestaciones extrapiramidales que se controlan con biperideno. Existen nuevos antieméticos con efecto antagonista del receptor 5-HT₃, que son eficaces y no tienen efectos extrapiramidales.

Alteraciones del tránsito intestinal

Se deben a la progresión de la enfermedad, a los efectos tóxicos de la quimioterapia y a los efectos secundarios de tratamientos sintomáticos, como el estreñimiento producido por la morfina.

* J. García-Conde

El tratamiento de la diarrea debe orientarse tanto a su control como a las alteraciones hidroelectrolíticas que se derivan. El estreñimiento es una de las manifestaciones más molestas para los pacientes y su control requiere una combinación adecuada de enemas de limpieza, fibra tipo salvado de trigo, acompañada de ingesta abundante de agua y lactulosa.

Tratamiento de las infecciones

El paciente con cáncer corre un riesgo elevado de adquirir infecciones, lo cual se debe a los siguientes factores: *a)* neutropenia y alteraciones cualitativas de los fagocitos; *b)* alteraciones de la inmunidad celular o humoral; *c)* lesiones de la barrera cutaneomucosa; *d)* anomalías obstructivas, y *e)* cambios en la flora microbiana. Las infecciones se producen por bacterias, virus, hongos, protozoos y parásitos y son más frecuentes y graves que en la población normal. El tipo de germen, la situación y características del tumor y el grado de neutropenia (superior o inferior a $1 \times 10^9/L$) son criterios que definen la actitud que se ha de seguir.

Infecciones en pacientes neutropénicos

En este grupo de enfermos cabe considerar los siguientes aspectos:

1. Ante dos elevaciones térmicas superiores a $38^\circ C$ o una superior a $38,5^\circ C$ debe iniciarse la administración empírica de antibióticos de amplio espectro, tras la demostración clínica y microbiológica.

2. Se deben efectuar hemocultivos en tres muestras de sangre separadas 20 min en su extracción. Asimismo, deben practicarse cultivos de orina y extensión de los orificios naturales y de cualquier lesión que pueda constituir el foco de la sepsis.

3. Los gérmenes identificados con mayor frecuencia en las bacteriemias son: *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp, *Proteus* sp, *Enterobacter* sp, *Pseudomonas* sp y *Staphylococcus aureus*.

La administración temprana y empírica de antibióticos controla el 60-90% de los episodios infecciosos en neutropenias previsibles de larga duración. La pauta más utilizada comprende una cefalosporina (ceftazidima) y un aminoglucósido (amikacina). Cuando el germen es un grampositivo (estafilococo) se utiliza la vancomicina. En pacientes con fiebre después de 5-7 días se añade amfotericina B de forma empírica, por el riesgo elevado de infecciones micóticas.

En las neutropenias febriles sin foco infeccioso de corta duración se utilizan las quinolonas (ciprofloxacino).

Los factores estimuladores de colonias granulocíticas (G-CSF) y granulocíticas-monocíticas (GM-CSF) se utilizan en las siguientes situaciones: *a)* para poder administrar la dosis completa de un protocolo de quimioterapia cuando en el ciclo anterior se originó una neutropenia severa; *b)* en las neutropenias intensas con foco infeccioso, y *c)* para acortar el período de neutropenia en los tratamientos de intensificación con soporte hematopoyético de médula ósea. La dosis es de 5-10 $\mu g/kg/día$ hasta que la cifra de neutrófilos se mantenga durante 3 días superior a $1 \times 10^9/L$.

Infecciones en pacientes no neutropénicos

Se originan por procesos obstructivos o lesiones cutaneomucosas. Las neumonías, las infecciones urinarias y las del aparato digestivo son las más frecuentes. Los gérmenes suelen ser patógenos nosocomiales, adquiridos en las exploraciones o estancias hospitalarias. Los pacientes intervenidos de esplenectomía y los que tienen alteraciones del sistema inmunitario deben ser controlados ante la aparición de fiebre. Las infecciones pulmonares por gérmenes oportunistas ocasionan fiebre, disnea progresiva y tos no productiva, con infiltrados intersticiales difusos en los casos producidos por *Pneumocystis carinii* o citomegalovirus o condensaciones lo-

bulares o multilobulares cuando la causa es *Legionella* sp, *Nocardia* sp o *Mycobacterium* sp. El lavado broncoalveolar permite efectuar el diagnóstico en la mayoría de las ocasiones. Los fármacos utilizados en estos procesos son: cotrimoxazol, en los casos de neumonía por *P. carinii*, la eritromicina, en las neumonías causadas por *Legionella* sp, y el aciclovir, en las infecciones causadas por el virus del herpes simple.

Los pacientes que presentan una sepsis deben recibir empíricamente combinaciones antibióticas de amplio espectro similares a las utilizadas en pacientes neutropénicos. Dada la gran frecuencia de infecciones por neumococos, si existe una alteración de la inmunidad humoral se utilizará penicilina G sódica (2-4 millones de U/4 h por vía intravenosa). La asociación de aminoglucósidos está basada en la posibilidad de infecciones por *Haemophilus* sp resistentes o *Klebsiella pneumoniae*.

Los pacientes con infecciones, sin alteraciones inmunitarias y con control de la enfermedad tumoral deben tratarse con las terapéuticas habituales para los procesos más frecuentes, como son las infecciones urinarias y las de las vías respiratorias altas.

Tratamiento del dolor

El dolor crónico afecta al 40-95% de los pacientes con cáncer en etapas intermedias y avanzadas de la enfermedad. En la mayoría de los casos el dolor puede ser controlado y para ello es necesario una correcta interpretación fisiopatológica, una minuciosa exploración y la aplicación de los analgésicos adecuados, a dosis y ritmo correctos. El dolor, más que un síntoma físico, es "una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a lesiones tisulares, reales o posibles, o bien descritas como si estas lesiones existiesen" (Asociación Internacional para el Estudio del Dolor). Ello implica aspectos emocionales, sociales, espirituales y económicos en torno a los que gira la vida de estos pacientes y que SAUNDER define como "dolor total".

Para tratar adecuadamente el dolor del paciente con cáncer es necesario definir: *a)* el tipo fisiopatológico (somático, visceral y de desafrenciación); *b)* el carácter (agudo o crónico); *c)* la relación con el tumor y su evolución con los tratamientos; *d)* su localización (ósea, neurológica, etc.); *e)* el dolor por debilidad, y *f)* el dolor preexistente al proceso tumoral.

Los analgésicos, correctamente administrados, controlan el 90% de los episodios de dolor en los pacientes con cáncer. Se pueden clasificar en dos grupos: los analgésicos *no opiáceos*, (paracetamol, ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos) y los analgésicos *opiáceos* tanto débiles (codeína) como fuertes (agonistas tipo morfina, agonistas-antagonistas tipo butorfenol y agonistas parciales tipo buprenorfina). Su empleo depende de la intensidad y tipo de dolor. La OMS recomienda utilizar una administración secuencial (escalera analgésica) expuesta en la [figura 8.6](#) sobre la base de tres fármacos, ácido acetilsalicílico o paracetamol, codeína y morfina a dosis y ritmo indicados en la [tabla 8.10](#). A estos fármacos pueden añadirse otros, que corresponden a sustancias heterogéneas, que aumentan el efecto analgésico de los opiáceos (analgésicos coadyuvantes) ([tabla 8.11](#)).

Los fármacos agonistas-antagonistas tipo pentazocina no deben utilizarse por sus efectos psicomiméticos y sobre el centro respiratorio. También bloquean los receptores de la morfina y su administración conjunta provoca la reaparición del dolor y las manifestaciones de abstinencia.

La morfina oral es el fármaco fundamental para el tratamiento del dolor intenso. Se administra en solución cada 4 h o como sulfato de morfina MST[®]continuous en comprimidos cada 12 h. Ambos preparados tienen igual potencia y eficacia y en la mayoría de los pacientes se controla el dolor con menos de 30 mg/4 h, aunque algunos requieren más de 200 mg. La dosis al iniciar un tratamiento con morfina *continus*

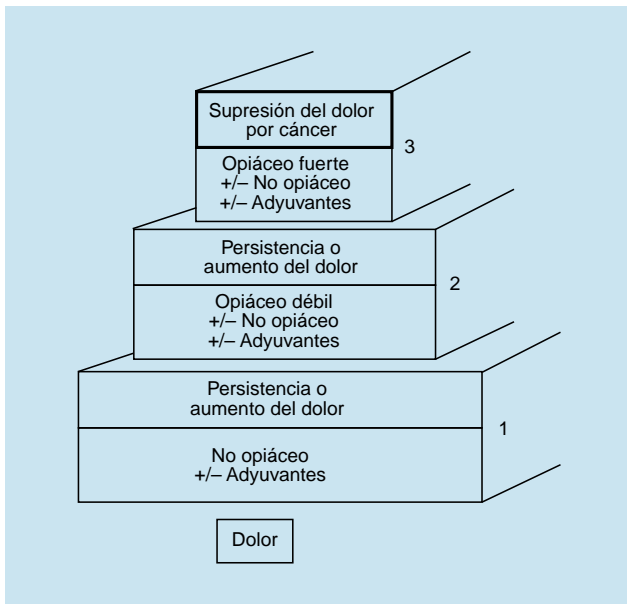


Fig. 8.6. Administración secuencial de analgésicos en pacientes con cáncer, recomendada por la OMS. +/-: posibilidad de añadir.

debe ser de 20-30 mg/12 h y, si es insuficiente, elevarse en un 100% (si se administra a dosis bajas) o en un 50% (si se requieren dosis más altas), ya que el efecto analgésico es una función logarítmica de la dosis del opiáceo. Los fenómenos de tolerancia se corrigen añadiendo las dosis necesarias. Cuando éstas son elevadas debe sospecharse la progresión de la enfermedad. La administración intravenosa de morfina debe reservarse para los casos limitados (15%) con intolerancia a la vía oral o bien cuando el intervalo entre las dosis es muy corto. El síndrome de abstinencia por supresión brusca de la morfina es raro y se controla administrando 1/4 de la dosis recibida por el paciente. Debe prestarse una particular atención a los efectos secundarios de la morfina, como náuseas, vómitos, somnolencia, confusión y, sobre todo, el estreñimiento.

La terapéutica adyuvante asociada a analgésicos comprende el ácido acetilsalicílico para los dolores óseos, la dexametasona, que reduce el edema vasogénico en las metástasis cerebrales y epidurales, y amitriptilina y carbamazepina, que aumentan el efecto analgésico de la 5-hidroxitriptamina (5-HT) y son útiles en dolores de desafiencia.

La administración *intratecal* y epidural de opiáceos tiene como base la acción de éstos sobre receptores específicos (μ) localizados en la médula espinal y a lo largo del SNC. Dosis de morfina de 0,5-16 mg producen analgesia, incluso en casos de plexopatía lumbosacra en los cánceres de colon y genitourinarios. La indicación de las terapéuticas quirúrgicas del dolor, como la rizotomía y la cordotomía, no está completamente definida y tiene en ocasiones efectos pasajeros.

TABLA 8.11. Tratamientos analgésicos coadyuvantes en oncología

Tipos de dolor	Coanalgesia
Dolor óseo	Ácido acetilsalicílico, 600 mg/4 h
Hipertensión craneal	Dexametasona, 4 mg/6 h
Compresión neurológica	Dexametasona, 4 mg/6 h Dosis inicial de 100 mg
Neuralgia postherpética	Amitriptilina, 50-100 mg/24 h
Dolor lancinante	Valproato sódico, 200 mg/8-12 h Carbamazepina, 200 mg/8-12 h
Distensión gástrica	Metoclopramida, 10 mg/4 h
Tenesmo rectal o vesical	Clorpromazina, 10-25 mg/4-8 h
Espasmo muscular	Diazepam, 10 mg

Transfusiones en anemia y trombocitopenia

En el paciente oncológico existe una gran variedad de situaciones, inducidas por el tumor o por la terapéutica, que requieren tratamiento sustitutivo con hemoderivados. Estos tratamientos permiten controlar defectos selectivos, aplicar terapéuticas citostáticas intensivas o estimular las células germinales mediante la administración de factores de crecimiento (eritropoyetina, GM-CSF o G-CSF). La indicación de la transfusión debe basarse en la identificación de la alteración y de su mecanismo y en la aplicación de la fracción de sangre correspondiente, evitando las transfusiones innecesarias que sólo exponen al paciente a los riesgos de estos tratamientos.

Anemia. Las alteraciones más frecuentes en el paciente con cáncer son la hemorragia y el trastorno de la reutilización del hierro. Se deben administrar concentrados de hemáties cuando haya signos de hipoxia o la hemoglobina sea igual o inferior a 6-7 g/dL. Una unidad de concentrado de hemáties produce en un adulto una elevación de la hemoglobina de 1-1,5 g/dL y del 3-4% del hematócrito. La administración de sangre total no está indicada e incluso en la hemorragia masiva podría sustituirse por concentrados de hemáties y soluciones coloidales (véase también Tratamiento de soporte en la leucemia aguda). La eritropoyetina es eficaz en las anemias crónicas producidas por cisplatino.

Trombocitopenia. Es necesario discernir si la causa de la trombocitopenia es central o periférica. La hemorragia espontánea no suele aparecer cuando la cifra de plaquetas se halla por encima de $40 \times 10^9/L$, salvo que exista trombocitopenia asociada o se administren fármacos antiagregantes como el ácido acetilsalicílico. Con cifras de plaquetas inferiores a $5 \times 10^9/L$ pueden producirse hemorragias graves y hay un alto riesgo de sufrir una hemorragia cerebral. En estas situaciones se debe evitar la vía intramuscular para administrar la medicación. La transfusión profiláctica de plaquetas está indicada en pacientes con trombocitopenia inferior a $20 \times 10^9/L$, cuya duración se prevea limitada y sea secundaria a la producción disminuida. En la trombocitopenia inmune la

TABLA 8.10. Analgésicos utilizados en el tratamiento del dolor oncológico

Fármacos	Dosis inicial por vía oral (mg)	Intervalo (h)	Dosis máxima (g)	Efectos secundarios
No opiáceos				
Ácido acetilsalicílico	650	4-6	4	Gastrointestinales, antiagregantes
Paracetamol	650	4-6	6	Toxicidad hepática
Opiáceos débiles				
Codeína	30	4-6	360 mg	Estreñimiento, náuseas y vómitos
Opiáceos fuertes				
Morfina	10	4	> 1	Estreñimiento, náuseas y vómitos
Morfina MST continus®	30	12	> 1	Confusión

transfusión de plaquetas tiene escaso valor y en la trombocitopenia crónica se suele reservar para el tratamiento de los episodios hemorrágicos. Para que una transfusión de plaquetas sea eficaz, se debe administrar una unidad por cada 10 kg de peso, que debe contener al menos 3×10^{11} plaquetas. En un adulto debe incrementar el recuento plaquetar del paciente en $5 \times 10^9/L$. El rendimiento plaquetario es menor en presencia de fiebre, infección, hemorragia, esplenomegalia o bien si se desarrollan anticuerpos frente a antígenos del sistema HLA o específicos de plaqueta. En estos casos está indicada la utilización de plaquetas de un solo donante.

Bibliografía especial

TCHEKMEDYIAN NS. Clinical approaches to nutritional support in cancer. *Curr Opin Oncol* 1993; 5: 633-638.

Información y aspectos psicológicos*

La vinculación de la enfermedad cancerosa con el estado de ánimo del paciente es conocida desde Hipócrates. No obstante, hasta las primeras curaciones del cáncer, la psicopatología no empezó a preocuparse por este tema. La aplicación de nuevas terapéuticas y el consecuente aumento de la supervivencia incrementaron el interés por el estado emocional del enfermo, su familia y el personal sanitario que lo asiste (enfoque *psicosocial*), así como por los factores psicológicos o conductuales que pudieran desencadenar o influir en esta enfermedad (enfoque *psicobiológico*). También se inició la discusión acerca de si se debía o no informar al paciente de su verdadero diagnóstico y pronóstico. El auténtico catalizador de este debate fue EE.UU., donde las presiones legales hicieron que en 1950 apareciera la Ley del Derecho a la Información del Enfermo. Ésta establece que el paciente debe estar informado de su diagnóstico, pronóstico, tratamiento y sus consecuencias. Los demás países comenzaron a plantearse la actitud más adecuada frente a este tema. Hoy todavía no existe un consenso, excepto en Suecia, donde se ha adoptado el modelo norteamericano. En otros países se aceptan soluciones más pragmáticas (sólo informar del diagnóstico cuando ello beneficie al paciente). En el sur de Europa tiene una gran influencia la familia del enfermo, que suele querer "protegerlo" de aquello que juzgan insoportable para él. Por esta razón, los familiares insisten en su petición de no informarle. En cuanto a los propios pacientes, las actitudes son muy variadas. Algunos exigen conocer "toda la verdad", mientras que otros no preguntan acerca de su enfermedad, a pesar de estar ingresados en servicios de oncología. La psicología, hoy por hoy, no ha encontrado argumentos científicos que apoyen la conveniencia o no de informar al enfermo. Las diferencias individuales y de personalidad determinan que no podamos decantarnos por una actitud u otra. Seguramente, el médico debe adaptarse a cada caso individual, sobre todo mientras el cáncer siga siendo una enfermedad tabú. A veces se observa en los enfermos el mecanismo de *negación*. Mediante éste, se aparta de la mente todo aquello que evidencie o recuerde la posibilidad de padecer una enfermedad grave. La negación debe ser respetada, y es mejor no intentar obligar al paciente a enfrentarse a una situación que él mismo rehúye. Autores ingleses, a pesar de defender la información plena del diagnóstico de cáncer, aceptan la negación, a la que denominan *evitación positiva*, y recomiendan que, al detectarla, lo mejor es potenciarla.

En el Servicio de Coordinación Oncológica del Hospital Clínico y Provincial de Barcelona, de 167 pacientes interrogados acerca de su diagnóstico, sólo 25 (15%) reconocieron que tenían cáncer. Los restantes se agruparon en torno a diagnósticos alternativos como tumor, inflamación, quiste, pólipo, etc.

Aparte del tema de la información, la psicología se ha aproximado a la oncología por otros aspectos. A mediados de los años sesenta se crearon en Inglaterra los primeros equipos multidisciplinarios para el tratamiento de enfermedades neoplásicas. Estos grupos incorporaron al psicólogo en el tratamiento de soporte, esquema también aplicado a los cuidados paliativos de enfermos incurables. La terapéutica psicológica y la investigación en este campo han adquirido importancia hasta derivar en una nueva subespecialidad, la *psicooncología*. En EE.UU. ya se cuenta con enseñanzas específicas de posgrado con prácticas enmarcadas en hospitales oncológicos, cuyo pionero es el Memorial Hospital de Nueva York.

Las alteraciones emocionales más frecuentes en oncología son las del área afectiva (ansiedad y depresión), aunque algunas investigaciones sobre personalidad muestran al enfermo neoplásico como negador de dificultades. Estos estudios revelan puntuaciones especialmente bajas en depresión y en neurosis. Otros problemas psicológicos están asociados a los efectos secundarios de algunos tratamientos (náuseas y vómitos anticipatorios, alteración de la imagen corporal debida a alopecia o a mastectomía, etc.). La psicooncología, valiéndose de sus propios recursos adaptados a la idiosincrasia del enfermo neoplásico, intenta proporcionar soluciones. Se podría decir que, desde el punto de vista psicológico, el enfoque del paciente oncológico es *global*, ya que la enfermedad repercute en todas sus áreas funcionales (física, psíquica, social, laboral y familiar). Así aparece el concepto (ya utilizado también para otras enfermedades crónicas) de *calidad de vida*. Éste surgió como complemento del parámetro cantidad de vida. Es decir, se plantea si el objetivo es sólo curar o si, además, es necesario valorar en conjunto el bienestar del individuo. Cada componente de la calidad de vida forma una disciplina, a veces independiente. Un ejemplo de ello sería la *función sexual*. Ésta ha sido muy poco estudiada en oncología y no es habitual que se hable sobre ella con el paciente. Los trabajos realizados acerca de este tema demuestran que los individuos con cáncer ven sus relaciones sexuales alteradas a partir de su diagnóstico. En el Servicio de Coordinación Oncológica del Hospital Clínico y Provincial de Barcelona interrogamos al respecto a pacientes en 163 primeras visitas consecutivas. De los 94 pacientes con función sexual activa durante el último año antes de la enfermedad, 24 (25,53%) mantuvieron la misma frecuencia, pero 27 (28,72%) la disminuyeron y 43 (45,74%) la interrumpieron totalmente. Además, todos los parámetros de la función sexual (impulso, excitación y orgasmo), así como la satisfacción obtenida, empeoraron significativamente después del diagnóstico de cáncer. Estas cifras llaman la atención hacia aspectos del enfermo oncológico que no forman habitualmente parte de su historia clínica, pero que son importantes para valorar su estado general y su bienestar.

Bibliografía especial

ESTAPÉ J, PALOMBO H, HERNÁNDEZ E, DANIELS M, ESTAPÉ T, GRAU JJ et al. Cancer diagnosis disclosure in a Spanish hospital. *Ann Oncol* 1992; 3: 451-454.

HOLLAND JC, ROWLAND JH (eds). Handbook of psychooncology. Nueva York, Oxford, Oxford University Press, 1989.

Cuidados paliativos. Tratamiento de los síntomas en la enfermedad terminal*

En el paciente en situación terminal se plantea la necesidad de controlar los síntomas que derivan de la progresión del tumor cuando los tratamientos heroicos de la neoplasia no tienen indicación alguna. Las manifestaciones ya existen-

* T. Estapé Madinabeitia

*F.J. Dorta Delgado

tes, y las nuevas que puedan aparecer, deben ser valoradas cuidadosamente buscando la interpretación fisiopatológica de cada síntoma o signo mediante la exploración completa, con el propósito de lograr el control de los síntomas, más que el del tumor. El paciente no requiere actuaciones técnicas complejas, pero sí más tiempo y dedicación para lograr el control de los síntomas físicos y el mantenimiento de una conducta psicológica adecuada. La finalidad es conseguir una mejor calidad de vida.

La sintomatología que causa el cáncer avanzado es muy dominante y se manifiesta de formas muy diversas según el tipo y la localización del tumor primario y la extensión de la enfermedad metastásica (tabla 8.12).

El dolor es siempre una complicación temible y la que provoca mayor malestar en el paciente con enfermedad avanzada.

El tratamiento con analgésicos exige dos principios básicos:

1. Nunca deben administrarse "a demanda". Hay que establecer una pauta horaria y regular para prevenir la reaparición del dolor.

2. Deben administrarse de forma secuencial, en función de la intensidad y la evolución del dolor, siguiendo las normas establecidas en la escalera analgésica de la OMS (fig. 8.6). En un primer paso se administran analgésicos no opiáceos, tipo ácido acetilsalicílico, de particular interés en el dolor óseo metastásico, paracetamol y antiinflamatorios no esteroideos (ibuprofeno y naproxeno). Cuando estos fármacos son ineficaces se recurre a un opiáceo débil, habitualmente en combinación con un no opiáceo. El representante principal de este grupo es la codeína, en particular su forma de liberación lenta, el tartrato de dihidrocodeína, cada 12 h. El tercer paso es la utilización de los opiáceos fuertes.

Como medicación coanalgésica se incluyen los glucocorticoides, particularmente eficaces en dolores debidos a compresión nerviosa y en dolores relacionados con grandes masas tumorales en espacios limitados (tumores de cabeza y cuello, hipertensión intracraneal, masas intrapélvicas). En los dolores de desaferenciación es eficaz la asociación de amitriptilina o carbamazepina.

En el curso de la enfermedad tumoral la mayoría de los pacientes adelgazan. La causa más frecuente de disminución de la ingestión es la *anorexia*. Ciertas medidas pueden incrementar la apetencia de los alimentos, como la toma de una bebida alcohólica, en forma de aperitivo, antes de las comidas, la alimentación casera fácilmente deglutible y el aporte de ciertos complementos dietéticos. La alimentación parenteral siempre está contraindicada en esta situación. La alimentación enteral mediante sonda nasogástrica en pacientes incapaces de ingerir un aporte adecuado de nutrientes puede suplir la imposibilidad de tragar. En ocasiones hay que recurrir a la administración de estimulantes del apetito, como

dexametasona (2-4 mg/día por vía oral) medroxiprogesterona (300 mg/día) o acetato de megestrol (160 mg/día).

La mayoría de los pacientes presentan náuseas y vómitos en algún momento de esta etapa, secundarios a la existencia de hipercalcemia, hipertensión intracraneal u obstrucción intestinal en tumores abdominales o tras el inicio del tratamiento con morfina. Pueden utilizarse diferentes antieméticos, aunque usualmente es suficiente con la administración de uno de ellos. Unos actúan en la "zona gatillo" del suelo del IV ventrículo, como el haloperidol (0,5-1,5 mg 1 o 2 veces al día, por vía oral, subcutánea o intramuscular) y la clorpromazina (12,5-25 mg/4-8 h por vía intramuscular). Están indicados cuando se requiere sedación o en vómitos de base metabólica. Otros actúan sobre el centro del vómito, como la prometazina (12,5-25 mg/4-6 h), o a nivel periférico, sobre el estómago, como la metoclopramida (10-30 mg antes de las comidas) y la domperidona (10-20 mg antes de las comidas). Si los vómitos persisten puede recurrirse a la administración de dexametasona.

El estreñimiento es una complicación segura del tratamiento con morfina y otros astringentes (medicamentos anticolinérgicos, fenotiazinas, antidepressivos tricíclicos) cuando no se toman las medidas adecuadas para su prevención. Contribuyen a su instauración la inactividad, la alimentación pobre en residuos y la anorexia. Puede causar dolor abdominal (que a veces se trata inadecuadamente, aumentando la dosis de opiáceos), náuseas, vómitos, anorexia o masas abdominales. Debe prevenirse mediante la toma de un laxante estimulante cada 8-12 h. Con frecuencia hay que tratarlo mediante enemas de limpieza más un laxante. Otras veces, es necesaria la extracción manual de un bolo fecal. La prevención, la identificación y el tratamiento precoz de las alteraciones bucodentarias revisten una importancia fundamental en la calidad de vida del paciente en situación terminal. En la mucositis, aunque suele resolverse espontáneamente, los enjuagues con soluciones de hexidina o clorhexidina impiden la sobreinfección de las lesiones. Los enjuagues con agua oxigenada alivian con frecuencia las molestias. La xerostomía, además de dificultar la deglución, provoca un aumento de la flora bacteriana bucal. La limpieza de la dentadura y las encías con soluciones o pastas dentífricas ricas en flúor, así como el uso de chicles sin azúcar con sabor a menta o a canela pueden estimular a las restantes glándulas salivales que aún funcionan. Suele aliviarse también al masticar trozos de hielo, al tomar tónica helada o al masticar trozos de piña tropical. En la candidiasis oral, la más frecuente de las infecciones micóticas de la boca, es beneficioso eliminar los residuos dejando disolver sobre la lengua medio comprimido de 1 g de ácido ascórbico efervescente o masticando un trozo de piña (contiene una enzima proteolítica), al mismo tiempo que se aconsejan enjuagues con nistatina 1.000.000 U/6 h. Es importante, asimismo, lavar o cepillar las dentaduras postizas con nistatina o sumergirlas en soluciones liberadoras de cloro. Puede también administrarse ketoconazol, 200 mg una vez al día, durante 7 días. En las viriasis más comunes de la cavidad oral, las causadas por el herpes simple y el de la varicela-zoster, se muestra eficaz el aciclovir.

El hipo recurrente o persistente puede ser consecuencia de la distensión gástrica por obstrucción del vaciamiento, por menor motilidad gástrica (morfina) o por compresión extrínseca (hepatomegalia, ascitis, tumor abdominal). Con menor frecuencia se debe a uremia, infección o tumor intracraneal. Como medida terapéutica puede utilizarse metoclopramida (10-20 mg/6-8 h) o domperidona (10-20 mg/6-8 h), junto a la maniobra de respirar aire espirado en una bolsa. En los casos rebeldes se administra clorpromazina (25 mg por vía intramuscular y luego oral cada 8 h). El valproato sódico (200-300 mg, 3 veces al día) se ha mostrado eficaz en casos resistentes a la clorpromazina o la metoclopramida.

El insomnio puede estar causado por dolor, ansiedad, depresión, tos, disnea, prurito, utilización de fármacos (diuréticos, glucocorticoides), toma de café o alcohol o suspensión de un hipnótico recibido hasta entonces. Si el problema con-

TABLA 8.12. Incidencia de los síntomas en pacientes con cáncer terminal*

Síntomas	Porcentaje
Dolor	78
Anorexia	76
Pérdida de peso	64
Estreñimiento	52
Sequedad y dolor bucales, mucositis	39
Náuseas	38
Insomnio	37
Depresión-ansiedad	32
Disnea	24
Vómitos	23
Edema periférico	16
Agitación	7
Úlcera cutánea	5
Obstrucción intestinal	4

*En una muestra de 185 pacientes del Hospital de la Candelaria de Tenerife (1993).

tinúa, una vez corregida la causa, hay que administrar un hipnótico. Si existe ansiedad, debe añadirse diazepam. Si hay depresión se añade mianserina. Conviene utilizar benzodiazepinas de corta duración, tipo triazolam (0,25-0,50 mg por la noche). El clometiazol es eficaz en pacientes ancianos o con insuficiencia hepática (400-600 mg antes de acostarse).

La *obstrucción intestinal* suele estar causada por la recurrencia del cáncer abdominal o pelviano. El tradicional "goteo y aspiración" raras veces está justificado en las últimas semanas o días de vida. El paciente puede mantenerse en casa si sigue una serie de normas: comidas reducidas ("un poco de lo que apetezca"), reducción de los cólicos con espasmolíticos, alivio del dolor basal con morfina, control de las náuseas y los vómitos con haloperidol y reblandecimiento del contenido intestinal con un laxante.

La *disnea* aparece en el 34% de los pacientes con cáncer terminal y en el 65% de los que padecen carcinoma bronquial. Está causada comúnmente por derrame pleural o infiltración pulmonar. Otras posibles causas son insuficiencia cardíaca congestiva, embolia pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, anemia o infección. El tratamiento debe ser causal. La morfina en dosis bajas (2,5-10 mg/4 h), reduce la taquipnea y alivia la sensación disneica. La adición de un glucocorticoide a menudo resulta de ayuda.

La *ansiedad* puede reducirse con la información y consejos adecuados. Los ansiolíticos más eficaces son lorazepam (1 mg/6-8 h), clorazepato dipotásico (5-10 mg/6-8 h) y alprazolam (0,5-1 mg/6-8 h).

La *agitación* puede ser resultado sólo de la ansiedad o estar causada por el dolor, el estreñimiento, la retención urina-

ria, los glucocorticoides o la depresión. El consejo y la información pueden ayudar, al igual que la administración de diazepam (5-10 mg/6-8 h), haloperidol (5-10 mg/2 h por vía intramuscular, si la agitación es intensa, o 0,5-5 mg/6-12 h, por vía oral, en el estado de agitación crónica), clorpromazina (25-75 mg al inicio y luego 25-50 mg/8 h, por vía intramuscular) y clometiazol, en perfusión intravenosa, en la agitación terminal. Las crisis convulsivas provocadas por las metástasis cerebrales pueden prevenirse con valproato sódico (200 mg/8 h), que se aumentan en caso necesario. Si hay convulsiones, se administra diazepam (10 mg/min, por vía intravenosa lenta).

La *depresión* responde a la atención y el apoyo al paciente, junto con mianserina en una única dosis nocturna de 30-90 mg. También están indicados los antidepresivos tricíclicos: clorhidrato de clomipramina (25-50 mg por la mañana y al mediodía) y clorhidrato de amitriptilina (25-50 mg por la noche, que puede repetirse a la hora del desayuno).

Bibliografía especial

- GARCÍA-CONDE J, CERVANTES A, PASCUAL A, SOLANO J. Tratamientos y cuidados paliativos en el paciente con cáncer. En: Estapé J, Burgos I, eds. Medicina general y cáncer. Barcelona, Ediciones Doyma, 1991; 93-131.
- FOLEY KM. The treatment of cancer pain. N Engl J Med 1985; 313: 84-95.
- SANZ ORTIZ J. El paciente en situación terminal. Concepto y enfoque asistencial. Neoplasia 1987; 2: 55-57.

Pronóstico del cáncer

J. Estapé Rodríguez

En la historia de la medicina se atribuye desde siempre gran importancia al arte de pronosticar. Con la medicina hipocrática se inicia el pronóstico científico. Los médicos hipocráticos denominaron *progignoskein* al conocimiento del pasado, del presente y del futuro del enfermo, superando la mera predicción, ya que el *progignoskein* se basó en la técnica médica. A dichos médicos les motivaba el prestigio social otorgado al pronóstico acertado, que recibía los adjetivos de *kalai* (bello), *thaumastai* (maravilloso), *lamprá* (brillante), pero sobre todo porque el médico capaz de pronosticar "trataba mejor a sus pacientes". Según la regla hipocrática, "sabiendo pronosticar se sabe a quién, cuándo y cómo hay que prescribir el régimen terapéutico". La esencia del pronóstico consiste, por lo tanto, en establecer la conexión entre el antes (pasado), el ahora (exploración) y el futuro (de la enfermedad y del enfermo). Esto ha permitido, y permite, alcanzar uno de los sueños de la humanidad, la previsión del futuro convertido en conocimiento técnico, es decir, la realización de la consigna más ambiciosa de Auguste Comte: *Voir pour prévoir et prévoir pour pouvoir* (ver para prever y prever para poder).

Durante muchos siglos, en la historia de la medicina oncológica se prestó poca atención al pronóstico. Las posibilidades terapéuticas eran tan escasas que el término cáncer se equiparaba a la renuncia de una auténtica actividad médica más allá del mero diagnóstico. El pronóstico iba implícito. Se calcula que, a principios de siglo, se curaban menos del 5% de los pacientes. Pero, a partir de la década de los cuarenta, la situación fue experimentando cambios sustanciales, debi-

dos a la conjunción de los avances técnicos y científicos. En 1950, el 25-30% de enfermos obtenían curación.

En el Congreso Mundial del Cáncer de 1982, en Seattle, DE VITA presentó los resultados de un estudio del pronóstico del cáncer sobre la base de más de 700.000 pacientes. En dicho estudio, en el que se incluían sólo los casos de cánceres "serios" (es decir, se eliminaban los carcinomas *in situ* y los cánceres cutáneos, excepto el melanoma), se observó que el 45% de los pacientes se curaban a los 5 años del diagnóstico. A los 10 años, la curación era del 38,25%, debido a la capacidad de recidiva después de los 5 años de algunos cánceres (mama, próstata, riñón).

Para establecer el pronóstico en un enfermo concreto éste debe categorizarse atendiendo a los denominados *factores pronósticos*, los cuales se dividen en generales, funcionales, histológicos y anatómicos, terapéuticos y biológicos.

Factores generales

Edad. El pronóstico empeora conforme avanza la edad. Esto no se debe a la índole del tumor (en general menos agresivos en edades avanzadas), sino a que la edad representa una limitación para el empleo de ciertas terapéuticas curativas demasiado intensivas. Precisamente se han iniciado estudios específicos para dilucidar las actitudes diagnósticas y terapéuticas oncológicas en ancianos.

Sexo. En las mujeres se registra un índice menor de cáncer y, en general, con mejor pronóstico.

Diagnóstico preclínico precoz. Se acompaña de un mejor pronóstico, muy particularmente en el cáncer de cuello uterino.

Diagnóstico clínico precoz. Constituye un importante factor pronóstico en sentido favorable y, gracias a él, el número de casos curables es cada vez mayor.

Factores funcionales

El *performance status* o grado de actividad (GA) constituye una medida del estado general del paciente en el momento del diagnóstico que tiene gran interés para decidir el tipo de tratamiento. Se reconocen los siguientes grados: 0, paciente con actividad normal; I, actividad normal con alguna limitación; II, pacientes que requieren permanecer menos del 50% del tiempo diurno descansando; III, pacientes que precisan más del 50% del descanso diurno pero no del 100%, IV, pacientes que no pueden valerse por sí mismos. Así, los pacientes con GA 0, I o II son candidatos al tratamiento radical, los pacientes con grado III, raras veces, y los de grado IV, nunca. La esperanza de vida se correlaciona con el GA. Los pacientes con grado I y II tienen una supervivencia significativamente superior a aquellos con GA III y IV.

Factores histológicos y anatómicos

Extensión anatomoclínica (pTNM o estadio). Es el factor pronóstico más importante y el que rige la terapéutica.

Grado de diferenciación celular. Destaca por su utilidad en el cáncer urológico y en el sarcoma de partes blandas (véanse los apartados correspondientes).

Nivel de invasión. Tiene un especial interés en cánceres de colon, estómago, vejiga urinaria y melanoma (véanse los apartados correspondientes).

Factores terapéuticos

Tratamiento previo. El número de respuestas es mayor, en un paciente dado, tras el primer tratamiento que con los sucesivos.

Respuesta. El pronóstico es mejor en los pacientes en los que se consigue una remisión completa con el primer ciclo de quimioterapia de inducción.

Complicaciones. Las infecciones (sobre todo si son repetidas y ocurren en el período de granulocitopenia posquimioterápica) ensombrecen el pronóstico.

Factores biológicos

Marcadores tumorales (antígeno carcinoembrionario, CEA, Ca 15.3 y Ca 19.9, alfa-fetoproteína, gonadotropina coriónica humana beta, fosfatasa ácida, etc.). Mejoran el control de la enfermedad residual y permiten una detección temprana de las recidivas, con lo cual contribuyen a mejorar el pronóstico.

Receptores de estrógeno y de progesterona. Por lo general, las pacientes con cáncer de mama y receptores positivos tienen mejor pronóstico que las que tienen receptores negativos.

Alteraciones cuantitativas del DNA medidas por citometría de flujo. Las pacientes con cáncer de mama y contenido anómalo de DNA o elevada fracción de células en fase S del ciclo celular corren un mayor riesgo de recidiva.

Expresión de protooncogenes. En el neuroblastoma se observa la ampliación de protooncogenes *n-myc* en los estadios I y II y no en los estadios III y IV. Se han efectuado observaciones semejantes en el cáncer de mama, de pulmón de células pequeñas, de cuello uterino, de vejiga y de próstata.

Para los métodos que se emplean en el estudio del pronóstico, véase Pronóstico en la sección 1.

Bibliografía especial

- ESTAPÉ J, BURGOS I (eds). Medicina general y cáncer. Barcelona, Ediciones Doyma, 1991.
- HERMANEK P, HENSON DE, HUTTER RVP, SOBIN LH (eds). TNM Supplement 1993. A commentary on uniform use. Berlín, Springer, 1993.
- SOLÁ C, ESTAPÉ J. Pronóstico general del cáncer. En: ESTAPÉ J, BURGOS I (eds). Medicina general y cáncer. Barcelona, Ediciones Doyma, 1991; 143-160.

Diagnóstico de extensión y estrategia terapéutica de diversos tumores sólidos

J. Estapé Rodríguez, J.J. Grau de Castro, N. Viñolas Segarra y M. Daniels Mestres

Cáncer de cabeza y cuello

En este apartado se incluyen los tumores malignos originados en la cabeza y el cuello, con excepción de los que se localizan en tiroides, piel y SNC. Se consideran, por tanto, los tumores de la cavidad oral (excepto la porción cutánea del labio), los de la faringe, los de la laringe y los de glándulas salivales.

A los tumores de cabeza y cuello (TCC) se les ha prestado mayor atención quirúrgica y radioterápica que médica. En los últimos años, la situación ha cambiado: se han intensificado las investigaciones con citostáticos y la rehabilitación de los pacientes con defectos y mutilaciones postoperatorias ha recabado más atención y medios. La in-

cidencia de los TCC varía del 5 al 50% de todos los cánceres (caso extremo de la India) según condicionamientos geográficos y socioeconómicos. Los factores etiológicos fundamentales son el tabaco, el alcohol y los virus. Predominan en el sexo masculino y en la sexta y la séptima décadas de la vida. En su gran mayoría son carcinomas de células escamosas.

Diagnóstico de extensión. En la categoría T se emplean diferentes criterios para la clasificación de los TCC: *a)* labio y cavidad oral: tamaño del tumor e invasión; *b)* orofaringe y nasofaringe: número de regiones anatómicas afectadas; *c)* hipofaringe: regiones concretas infiltradas, y *d)* laringe: división en tres regiones, con gran atención a la afección de las cuerdas vocales y a su movilidad.

La categoría N es común para todos los TCC:

N_0 . Los ganglios regionales no se palpan.

N_1 . Metástasis en ganglio único homolateral con 3 cm o menos de diámetro máximo.

N_{2a} . Metástasis en un ganglio homolateral, con diámetro máximo comprendido entre 3 y 6 cm.

N_{2b} . Metástasis en varios ganglios homolaterales, que no sobrepasen los 6 cm de diámetro máximo.

N_{2c} . Metástasis de los ganglios contralaterales o bilaterales, con diámetro máximo no superior a 6 cm.

N_3 . Metástasis en ganglio linfático con un diámetro superior a 6 cm.

La categoría M es también común para todos los TCC (M_0 , M_1 , M_x).

Estrategia terapéutica. Las indicaciones de cirugía, radioterapia y quimioterapia dependen de la estructura anatómica afecta y del alcance de la invasión local. La cirugía es, en líneas generales, el tratamiento de elección, puesto que elimina todo el tumor visible. Pero la radioterapia tiene la capacidad de destruir células indetectables que pueden rebasar los márgenes quirúrgicos, muchas veces limitados por la anatomía de la región. También tiene gran utilidad la radioterapia intersticial con iridio radiactivo, implantable en tumores de la cavidad oral de pequeño tamaño, preservando así la anatomía y el funcionalismo del paciente. En algunos centros se administra radioterapia externa en tumores de hipofaringe, en un intento de preservar la voz. Sin embargo, las tasas de curación son algo inferiores que con cirugía.

Cavidad oral

Labio. Los tumores de pequeño tamaño (T_{1s} , T_1 , T_2) curan tanto con cirugía como con radioterapia. Lo mismo sucede en los intermedios (T_3), aunque en éstos suele completarse el tratamiento local con la disección ganglionar radical. Los tumores localmente avanzados (T_4) son en principio irreseables. Se intentan resear y se previenen las recidivas locales con quimioterapia y radioterapia preoperatorias. Después se lleva a cabo la resección quirúrgica del tumor con reconstrucción de la zona.

Mucosa bucal. Las lesiones de pequeño tamaño curan tanto con cirugía como con radioterapia. A partir del T_2 está indicada la cirugía con reconstrucción.

Suelo de la boca. Se prefiere la radioterapia intersticial.

Lengua. En general se indica hemiglosectomía o glosectomía, según los casos.

Paladar duro. Se requiere casi siempre la escisión ósea.

Amígdalas. En los linfomas se utiliza la radioterapia; en el carcinoma de células escamosas, la cirugía y la radioterapia.

Senos paranasales

Para su tratamiento se combinan cirugía y radioterapia, según la reseabilidad o no reseabilidad de cada caso. En los casos muy avanzados se intenta la radioterapia, seguida, si el tumor es operable, de cirugía.

Faringe

Nasofaringe. Se aplica radioterapia, que incluya ambas regiones cervicales.

Orofaringe. La radioterapia es el tratamiento de elección.

Hipofaringe. En los T_{1s} , T_1 y T_2 está indicada la radioterapia; en T_3 , cirugía (laringectomía y disección ganglionar radical), y en T_4 , radioterapia, sola o asociada a quimioterapia, seguida, si el resultado lo permite, de cirugía.

Laringe

Supraglotis. La cirugía está indicada en todas las categorías de T (laringectomía parcial o total, con disección ganglionar radical, unilateral o bilateral, o sin ella).

Glottis. Los T_1 curan por medio de radioterapia externa, aunque la exéresis de la cuerda vocal afecta resulta igualmente eficaz. Los T_2 y T_3 se someten a laringectomía parcial o total y los T_4 a laringectomía total y faringectomía parcial o total. Esta región no drena a ganglios linfáticos, por lo que en los T_1 y T_2 no se practica disección ganglionar profiláctica. Sin embargo, en tumores más avanzados existe el riesgo de invasión ganglionar por otras vías.

Subglottis. Están indicadas la laringectomía total y la disección ganglionar.

Glándulas salivales

El tratamiento de elección es la resección quirúrgica. La radioterapia está indicada cuando no puede realizarse la extirpación quirúrgica o bien si se sospecha que ésta pudo ser incompleta, en cuyo caso se administra inmediatamente después de la resección. Se pueden alcanzar dosis de 70-75 Gy sobre el lecho tumoral en forma de radiación externa o braquiterapia. Estos tumores, con excepción del linfoma, son resistentes a la quimioterapia. Ésta se reserva para ensayos terapéuticos cuando persista el tumor tras los tratamientos locales o bien metástasis a distancia.

El pronóstico, variable, es en general bueno y depende del tipo histológico, estadio, grado de diferenciación histológica y posibilidades terapéuticas.

Quimioterapia. El tratamiento médico de los TCC ha tenido un gran impulso en los últimos años al mejorar las tasas de curación. Consiste en la aplicación de quimioterapia y/o modificaciones de la respuesta biológica en el tratamiento y en la prevención de las recidivas. La quimioterapia puede administrarse de tres formas diferentes: neoadyuvante, complementaria o paliativa.

La **quimioterapia neoadyuvante** consiste en administrar dos o tres ciclos de poliquimioterapia previos a la cirugía o la radioterapia en pacientes previamente no tratados. El citostático más eficaz es el cisplatino en dosis de 120 mg/m², asociado con bleomicina, a razón de 20 mg/día en perfusión continua de 24 h durante 5 días. Algunos autores prefieren sustituir la bleomicina por 5-fluorouracilo o por metotrexato con resultados similares pero mayor toxicidad, ya que provocan alrededor del 30% de mucositis. En general se consiguen un 80-90% de respuestas, el 20% de las cuales pueden ser completas. Esto facilita la ulterior resección quirúrgica y mejora las respuestas positivas a la radioterapia. Lo más importante es que aumenta la tasa de curaciones de los TCC en la mayoría de las localizaciones.

La **quimioterapia complementaria**, administrada tras resección quirúrgica radical, reduce la tasa de recidivas y mejora la supervivencia. Suelen utilizarse pautas similares a las empleadas como neoadyuvantes.

El **tratamiento paliativo** con quimioterapia en pacientes metastásicos o con recidiva local que no puede tratarse mediante cirugía o radioterapia está cobrando gran interés ya que reduce los síntomas, especialmente el dolor, y mejora la calidad de vida y la supervivencia de estos pacientes. La mayoría de los autores prefieren utilizar una poliquimioterapia que sea bien tolerada con dos o tres citostáticos (como carboplatino más ftorafur) a una monoquimioterapia con metotrexato por vía oral. La administración de modificadores de la respuesta biológica, análogos de la vitamina A como la isotretinoína, puede prevenir recidivas o segundas neoplasias (tan frecuentes en estos tumores), sobre todo en los pacientes potencialmente curados que han dejado de fumar.

Rehabilitación. Los TCC plantean graves problemas postoperatorios. El componente psicológico es más angustiante que en los restantes tumores, por la dificultad para disimular el defecto o la mutilación secundarios a la terapia local. Hace falta un estudio multidisciplinario con participación conjunta del cirujano plástico y del protésico maxilofacial. Otro problema importante es el de los trastornos del lenguaje y de la alimentación.

TABLA 8.13. Porcentajes de supervivencia de los TCC

Tumor	Supervivencia a los 5 años	
	Extensión	Porcentaje
Cavidad oral	T ₁ , T ₂ , N ₀	90
Labio	T ₁ , T ₂ , N ₀	90
Lengua	T ₁ , T ₂ , N ₀	70
Mucosa bucal y encías	T ₁ , T ₂ , N ₀	70
Suelo de la boca	N ₁	35
	T ₁ , T ₂ , N ₀	70
Paladar	N ₁	35
	T ₁ , T ₂ , N ₀	60-70
Amígdalas	N ₁	30-40
	T ₁ , T ₂ , N ₀	40-50
Fosa nasal y senos	T ₃ o N ₁	20
	N ₀	60
Orofaringe	N ₁	40
	T ₂ o N ₁	35
Nasofaringe	T ₄ o N ₁	15
	N ₀	60
Hipofaringe	N ₁	40
	N ₀	35
Seno piriforme	N ₁	15-20
Otras regiones		25
Laringe		
Todos los casos		
Con disección ganglionar profiláctica		60-65
Sin disección ganglionar profiláctica		50
Cuando la disección ganglionar se hace con ganglios ya positivos		30
Glotis	T ₁ o N ₁	80-90
Glándulas salivales		
Parótida sin extensión local		93
Parótida localmente avanzada		41
Todas las glándulas		70

Pronóstico. En la tabla 8.13 se expone la supervivencia de los TCC en diferentes situaciones evolutivas.

Cáncer de vejiga urinaria

Las primeras descripciones de cánceres de vejiga urinaria en obreros que utilizaban profesionalmente colorantes del tipo de las anilinas provienen del siglo XIX. Se presenta entre la quinta y la séptima décadas de la vida. Es más frecuente en el sexo masculino. Representa el 4% de todos los cánceres.

Aparte de las anilinas y aminas aromáticas, otros factores etiológicos son los parásitos (*Schistosoma haematobium*), las infecciones urinarias repetidas y el tabaco. El hecho de que los fumadores desarrollen con mayor frecuencia un cáncer de vejiga urinaria que los no fumadores se debe probablemente a la eliminación de metabolitos contenidos en el tabaco.

El cáncer de vejiga urinaria se caracteriza por su enorme heterogeneidad anatomopatológica (tumores papilares escasamente invasivos, tumores sólidos invasivos y tumores ulcerados con gran poder invasivo) y su homogeneidad histológica (el 97% es de origen epitelial).

Un problema importante en el tratamiento del cáncer de vejiga es la dificultad que implica la distinción entre el papiloma benigno y el tumor epitelial maligno. La OMS ha definido el papiloma como un tumor papilar con un núcleo central de tejido fibrovascular, cubierto de 6 capas de epitelio de células transicionales.

El signo cardinal es la hematuria indolora, manifestación inicial en el 75% de los casos. Cuando hay lesión invasiva, destacan la hematuria dolorosa y la infección, junto al dolor suprapúbico posmiccional.

Diagnóstico de extensión. Se utilizan diversas clasificaciones. JEWETT y STRONG destacaron en 1946 la importancia del estudio anatomopatológico en relación con el pronóstico. En estudios necrópsicos objetivaron que los tumores radicados en la mucosa (estadio A) apenas invadían los ganglios linfáticos, mientras que los estadios C (tumores que infiltran más allá de la capa muscular) lo hacían en el 75% de los casos. A su vez, los estadios C (infiltrantes pero confinados a la mucosa) producían metástasis en el 12% de los pacientes. Después separaron en el estadio B, el B₁ (superficial y generalmente localizado) del B₂ (profundo y a menudo extendido). Otro autor, MARSHALL, añadió a la clasificación de JEWETT y STRONG el estadio 0 (carcinoma *in situ* o intraepitelial). En 1950 surgió la clasificación TNM para el cáncer de vejiga urinaria, que no ha tenido gran aceptación, dada la dificultad para detectar metástasis en fases tempranas. En la tabla 8.14 se exponen las equivalencias entre las tres clasificaciones citadas.

Estrategia terapéutica. Según el diagnóstico de extensión cabe agrupar las indicaciones terapéuticas en las siguientes situaciones:

T_{is}, T₁, 0, A. El tratamiento de elección es la electrorresección, que puede ser curativa en algunos casos. Sin embargo, dado el gran porcentaje de recidivas, después de la electrorresección de todas las tumoraciones visibles se lleva a cabo la administración intracavitaria de diversas sustancias. Aunque existen escasos estudios aleatorizados, al parecer la administración intracavitaria de oncotitepa, mitomicina C y adriamicina es igualmente efectiva, mientras que la administración local de BCG sería superior tanto en la prevención de recidivas como en el intervalo libre de progresión. Los tumores superficiales presentan recidiva en más del 50% de los pacientes y pueden tratarse nuevamente mediante resección transuretral. En algún caso puede plantearse la práctica de cistoureterectomía con derivación ureteral.

T₂, T_{3a}, T_{3b} o B₁, B₂, C. En general se realiza cistectomía radical, con radioterapia previa o sin ella. Sin embargo, el análisis retrospectivo de los pacientes tratados con radioterapia preoperatoria no ha mostrado ventajas respecto a los tratados sólo con cistectomía. En algunos casos se puede realizar cistectomía parcial: a) en tumores localizados en la cúpula en los que puedan extirparse 2-3 cm de tejido normal alrede-

TABLA 8.14. Diversas clasificaciones para el diagnóstico de extensión del cáncer de vejiga urinaria

JEWETT	MARSHALL	TNM clínico	TNM patológico	Afección
A	0	T _{is}	pT _{is}	Carcinoma intraepitelial
B ₁	A	T ₁	pT ₁	El tumor no infiltra más allá de la mucosa
B ₂	B ₁	T ₂	pT ₂	Afección muscular superficial
C	B ₂	T _{3a}	pT ₃	Afección muscular profunda
	C	T _{3b}	pT ₃	Invasión de la grasa perivesical
	D ₁	T ₄	pT ₄	Invasión por contigüidad de órganos vecinos (próstata, útero, vagina o ganglios intrapélvicos)
	D ₂	N ₁ , N ₂ , N ₃		Afección de ganglios a distancia o metástasis a distancia
		Cualquier T		
		N ₄ , M ₁		

TABLA 8.15. Porcentajes de supervivencia según el diagnóstico de extensión del cáncer de vejiga urinaria

Diagnóstico de extensión	Supervivencia a los 5 años del diagnóstico (%)
T _{is} (O)	80
T ₁ (A)	70
T ₂ (B ₁)	57
T _{3a} (B ₂)	50*
T _{3b} (C)	50*

*Antes del empleo de la radioterapia preoperatoria, la supervivencia de los estadios T_{3a} (B₂) y T_{3b} (C) era sólo del 23% de pacientes.

dor de la lesión; b) ausencia de carcinoma *in situ* en múltiples biopsias efectuadas al azar en el resto de la vejiga, y c) tumores únicos.

T₄, N₁-N₂-N₃, N₄, M₁ o D₁-D₂. Situaciones puramente paliativas en las que se combinan la radioterapia local o sobre focos determinados (según sintomatología) y la quimioterapia.

Radioterapia. Tiene varias indicaciones:

1. Radioterapia preoperatoria. Como ya se ha comentado no parece aumentar la supervivencia de los pacientes.

2. Radioterapia como tratamiento único. Se recomienda en pocas ocasiones debido al bajo número de respuestas, escasa supervivencia (menos del 20%) y a sus complicaciones.

3. Radioterapia paliativa. En enfermedad avanzada se utiliza sobre todo para controlar el dolor y la hemorragia.

Quimioterapia. La administración de quimioterapia y BCG en los tumores superficiales proporciona un número de respuestas objetivas que varía del 60 al 80%, con aproximadamente la mitad de respuestas completas.

En los casos diseminados, el empleo de citostáticos es relativamente reciente. Los citostáticos más efectivos son el CDDP y el metotrexato, aunque también tienen actividad la adriamicina, el 5-fluorouracilo, la ciclofosfamida, la mitomicina C y la vinblastina. Los regímenes más utilizados se basan en pautas que contienen CDDP y metotrexato. De todas ellas, la que parece proporcionar mayor número de respuestas es la denominada MVAC, basada en CDDP, metotrexato, vinblastina y adriamicina, con la que se consiguen un 38-67% de respuestas objetivas, con un índice de respuestas completas de hasta el 38%.

Por el momento, aunque parece que la administración de quimioterapia neoadyuvante o complementaria mejorará los resultados del tratamiento del cáncer invasivo de vejiga, la administración de estos tratamientos debe realizarse únicamente dentro de ensayos aleatorizados.

Pronóstico. La supervivencia de los pacientes depende de la extensión del proceso en el momento del diagnóstico y de la terapéutica empleada. En la **tabla 8.15** se exponen los porcentajes de supervivencia a los 5 años según el diagnóstico de extensión.

Cáncer de ovario

En los últimos años, con la introducción de quimioterapia en el tratamiento multidisciplinario, ha mejorado el pronóstico del cáncer de ovario en los estadios III y IV. La asociación de quimioterapia, especialmente CDDP y carboplatino, a radioterapia y cirugía ha permitido la supervivencia a los 5 años del 15-20% de las pacientes y una mejor calidad de vida en el resto de los casos.

La incidencia del cáncer de ovario ha aumentado en los últimos años, pasando de 14 a 17/100.000 casos/año. El 60% de casos se presentan a los 40-60 años, mientras que el 40% restante se distribuye por igual entre mujeres menores de 40 años y mayores de 60. Es una enfermedad más frecuente en

las clases sociales media y alta. No se han detectado factores ambientales ni predisponentes, pese a las amplias variaciones en su distribución geográfica.

El cáncer de ovario incluye una gran variedad de neoplasias, tanto desde el punto de vista biológico como histológico. Los tumores originados en el epitelio que reviste la superficie externa del ovario (epitelio celónico) constituyen prácticamente el 90% de los casos y se pueden clasificar en cinco grupos: serosos, mucinosos, endometrioides, mesonefroides (de células claras) e indiferenciados. El 10% restante está constituido por varios tumores como los derivados de las células germinales (p. ej., disgerminoma y teratoma), los derivados de los cordones sexuales y de la estroma (p. ej., tumor de células de la granulosa) y los metastásicos. En la **tabla 8.16** se muestra la frecuencia relativa de estos tumores.

Raras veces se diagnostican en estadios precoces, mediante exploración pélvica. Los marcadores tumorales, especialmente el CA 12.5, pueden ayudar en el diagnóstico y se está estudiando su utilidad como método de detección en una población con riesgo. El hallazgo de un nivel de CA 12.5 superior a 35 U/mL asociado a una masa anexial es altamente sugestivo de cáncer de ovario y requiere una laparotomía diagnóstica y terapéutica. El CA 12.5 elevado debe normalizarse en el plazo de un mes tras la intervención radical; en caso contrario sugiere persistencia de la enfermedad.

Diagnóstico de extensión. Se utiliza la clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), revisada en 1987.

Estadio I. Tumor limitado a los ovarios. Se subdivide en:

Ia. Tumor limitado a un ovario, sin ascitis.

Ib. Tumor limitado a uno o a ambos ovarios, con ascitis que contiene células malignas, o bien lavado peritoneal positivo.

Estadio II. Tumor en uno o ambos ovarios con extensión pelviana. Se subdivide en:

Ila. Tumor en uno o ambos ovarios, con extensión pelviana.

IIb. Invasión y/o metástasis en útero o trompas.

IIc. Situaciones Ila o IIb con tumor en la superficie de uno o ambos ovarios, con la cápsula rota, o con citología positiva en la ascitis o en el lavado peritoneal.

Estadio III. Tumor en uno o ambos ovarios con implantes peritoneales fuera de la pelvis y/o ganglios inguinales o retroperitoneales afectados. Metástasis en la superficie del hígado. Tumor limitado a la pelvis, pero con extensión microscópica a intestino delgado o al mesenterio. Se subdivide en:

IIIa. Tumor limitado a la pelvis, pero con extensión microscópica a la superficie peritoneal.

IIIb. Tumor en uno o ambos ovarios, con implantes peritoneales no superiores a 2 cm de diámetro.

IIIc. Implantes peritoneales superiores a 2 cm de diámetro y/o ganglios inguinales o retroperitoneales invadidos.

Estadio IV. Tumor en uno o ambos ovarios con metástasis a distancia. Si existe derrame pleural, la citología debe ser positiva para considerarlo como estadio IV. Las metástasis en el parénquima hepático también indican un estadio IV.

Estrategia terapéutica. Se combinan cirugía, radioterapia y quimioterapia.

TABLA 8.16. Frecuencia de los diversos tipos de cáncer de ovario

Tipo de cáncer	Porcentaje
Cistadenocarcinoma seroso	40
Cistadenocarcinoma mucinoso	12
Carcinoma endometrioide	15
Adenocarcinoma indiferenciado	15
Carcinoma mesonefroide (de células claras)	6
Tumor de células de la granulosa	5
Disgerminoma	1
Teratoma maligno	1
Carcinoma metastásico	5

Cirugía. La intervención de elección es la histerectomía total con salpingooforectomía bilateral. Se puede practicar también la omentectomía en todos los casos o en algunos. La cirugía citoreductora, seguida de radioterapia o quimioterapia, o ambas (en casos no erradicables quirúrgicamente), es la segunda indicación quirúrgica. El *second look* (intervenciones repetidas) se utiliza como control posquimioterápico de la remisión completa y para extirpar las tumoraciones residuales en los casos en que no se obtiene la respuesta total.

Radioterapia. Se emplea para paliar problemas álgicos y como complemento de la cirugía en las mismas situaciones que otros autores prefieren la quimioterapia. Hasta el presente, los resultados de la radioterapia o la quimioterapia como complemento de la cirugía en los estadios Ib, Ic y II son casi idénticos y los efectos secundarios, parecidos. Dado el mayor coste económico de la radioterapia y la necesidad de ingresar a las pacientes que no residen en la ciudad donde se encuentra la unidad de terapia física, se prefiere en general la quimioterapia como complemento de la cirugía en dichos estadios.

Quimioterapia. Aparte de su indicación como complemento de la cirugía, es esencial en los casos de tumores diseminados. El CDDP parece ser el fármaco más activo en el cáncer de ovario. A dosis de 100 mg/m² cada 3-4 semanas consigue más del 50% de respuestas parciales y completas. Estas últimas pueden ser del 30% en pacientes que no han recibido tratamiento previo. Desgraciadamente, el CDDP es ototóxico, nefrotóxico y produce náuseas y vómitos intensos. Por esta razón se utiliza un derivado menos tóxico, el carboplatino. La eficacia de ambos depende de la dosis: el poder curativo del carboplatino a dosis de 400 mg/m² cada 3-4 semanas es similar al de 100 mg/m² de CDDP. Ambos citostáticos han desplazado al melfalán, que produce un 47% de respuestas positivas, 20% de ellas completas. Cuando se obtiene la remisión completa, ésta suele durar mucho tiempo (hasta 99 meses). Otros fármacos de interés son la hexametilmelamina (33% de respuestas positivas), la adriamicina (29%) y el 5-fluorouracilo (17%). La poliquimioterapia ha mejorado el índice de respuestas del 20 al 90%. En el caso de las respuestas completas se ha producido un aumento del 55%, según el estadio y otros factores pronósticos. La gran variedad de las situaciones publicadas en los diferentes estudios dificulta la precisión sobre la mejoría en la supervivencia de las pacientes tratadas con poliquimioterapia. Las pautas más utilizadas son la asociación de CDDP o carboplatino con uno o dos citostáticos con mecanismos de acción diferente, generalmente ciclofosfamida y adriamicina (PAC) o CDDP con ciclofosfamida (PC), aunque también son efectivas otras combinaciones sin platino, como adriamicina, ciclofosfamida, o hexametilmelamina, ciclofosfamida, adriamicina y 5-fluorouracilo (hexa-CAF).

La quimioterapia intraperitoneal basada en cisplatino, carboplatino, 5-fluorouracilo u otros tiene grandes ventajas farmacológicas en tumores con metástasis peritoneales (estadio III), por lo que se vuelve a dar gran importancia a esta vía de administración. La permeabilidad peritoneal a muchos citostáticos es menor que el aclaramiento plasmático. Así, la concentración de los fármacos es superior en el espacio peritoneal. La eficacia terapéutica de esta vía está todavía en fase de experimentación.

Pronóstico. El principal factor pronóstico es el estadio. En la mayoría de los estudios de supervivencia existe una correlación bastante directa entre ambos parámetros.

Cáncer de próstata

El cáncer de próstata se presenta a cualquier edad, pero la regla general es que el riesgo de padecerlo aumente a medida que lo hace aquélla.

La mayoría de los cánceres de próstata son adenocarcinomas. En los últimos años, ha adquirido una gran importancia en el diagnóstico precoz, la determinación del antígeno específico de la próstata (PSA).

Diagnóstico de extensión. Se utiliza más la clasificación en estadios propuesta por el *American Joint Committee* que el TNM de la Unión Internacional contra el Cáncer (UICC). Es la siguiente:

Estadio A. Descubrimiento inicial. Se subdivide en:

A₁. Descubrimiento incidental de un cáncer de próstata bien diferenciado y unifocal.

A₂. Igual que en *A₁*, pero multifocal y pobremente diferenciado.

Estadio B. Hallazgo casual de un nódulo limitado a la próstata sin manifestaciones urinarias ni anomalías. Se subdivide en:

B₁. Afecta un solo lóbulo de la próstata.

B₂. Invade el otro lóbulo.

Estadio C. Tumor que se extiende más allá de la próstata y cursa con sintomatología.

Estadio D. Metástasis óseas o en tejidos de sostén. Se subdivide en:

D₁. Metástasis confinadas a la pelvis (se incluye la afectación de ganglios pélvicos).

D₂. Metástasis a distancia.

Estrategia terapéutica

Estadio A₁. El paciente no requiere tratamiento, pero debe controlarse estrechamente (tacto rectal, biopsias repetidas).

Estadio A₂. Debe practicarse la disección ganglionar pélvica, por la relativa frecuencia de metástasis en este estadio (que entonces se convierte en *D₁*). En el auténtico *A₂* se practica prostatectomía.

Estadio B₁. Se tiende a la individualización del tratamiento, según la edad (mayor o menor de 70 años) y el grado histológico. En principio, la indicación fundamental es la prostatectomía radical, pero otros autores consideran que la radioterapia tiene la misma eficacia. Otra tendencia consiste en utilizar la hormonoterapia como primer tratamiento.

Estadio B₂. Se practica una linfadenectomía. Las indicaciones terapéuticas son similares a las del estadio *B₁*, pero con mayor tendencia a utilizar radioterapia y a complementarla con hormonoterapia sistémica.

Estadio C. Indicaciones semejantes al estadio *B₂*.

Estadio D₁. Se practica una linfadenectomía para establecer el estadio. El tratamiento fundamental es la hormonoterapia sistémica y la quimioterapia (en los casos que presenten resistencia al anterior tratamiento).

Estadio D₂. No se practica disección pélvica. Se indica hormonoterapia y, cuando no se obtienen resultados favorables, quimioterapia.

Tratamiento hormonal. No aumenta la supervivencia de los pacientes, pero sí su calidad de vida. Los tratamientos más utilizados son la orquiectomía, los estrógenos y los análogos de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH). Todos proporcionan una mejoría de los síntomas de aproximadamente el 80%, algunas veces espectacular. El tratamiento con el denominado *bloqueo androgénico completo*, que consiste en añadir un antiandrógeno puro (flutamida) al agonista LHRH, tiene menos efectos secundarios que los estrógenos y es mejor aceptado que la orquiectomía, por lo que en la actualidad se prefiere su uso.

Quimioterapia. La supervivencia de los pacientes con enfermedad resistente a las hormonas es corta y apenas se modifica con la administración de quimioterapia. Entre los fármacos que han demostrado mayor eficacia se encuentran la ciclofosfamida, el 5-fluorouracilo y la adriamicina. Recientemente se han efectuado estudios clínicos con un fármaco antiparasitario (suramina) conocido también por su acción antiviral. Aunque su mecanismo de acción es desconocido, ha demostrado su eficacia en algunos tumores, entre ellos el cáncer de próstata.

Tumores de tejidos de sostén y óseos

Sarcomas de partes blandas

Son tumores poco frecuentes (menos del 1% de todos los cánceres). La distribución por sexos no ofrece diferencias, mientras que por edades se aprecia un predominio en la infancia y hacia la quinta década de la vida.

En cuanto a la etiología, se sugiere que la radiación previa es un factor causal. La neurofibromatosis de Von Recklinghausen predispone a algunos de estos tumores. El linfangio-sarcoma se diagnostica sobre todo en extremidades con linfedema crónico.

El examen anatomopatológico revela que los subtipos predominantes son el liposarcoma, el histiocitoma fibroso maligno y el fibrosarcoma.

Su manifestación predominante (una masa de comienzo insidioso y crecimiento lento hasta alcanzar un notable tamaño o producir síntomas) es lo suficientemente ambigua para ser causa de trágicos errores. Durante su crecimiento se forma una pseudocápsula, como resultado de la compresión tumoral sobre estructuras próximas. A través de dicha pseudocápsula las células tumorales se extienden en desorden por las regiones vecinas.

Diagnóstico de extensión. Es tan importante la clasificación TNM como el grado histológico de malignidad del tumor.

En cuanto al tumor primario cabe distinguir:

T_1 . Tumor de 5 cm o menos de diámetro.

T_2 . Tumor mayor de 5 cm de diámetro. Es muy poco frecuente la afección ganglionar y, en cuanto a las metástasis, las más características son las pulmonares.

Los grados histopatológicos se clasifican de la siguiente forma:

Grado 1. Tumor bien diferenciado (bajo grado de malignidad).

Grado 2. Tumor moderadamente diferenciado (moderado grado de malignidad).

Grado 3. Tumor escasamente diferenciado (alto grado de malignidad).

En la **tabla 8.17** se indica la correlación entre el TNM, el estadio y el grado.

Estrategia terapéutica. *Cirugía.* La erradicación quirúrgica es el tratamiento fundamental, siempre que se planifique para conseguir la extirpación de todos los tejidos relacionados anatómicamente con el tumor. El error que cometen con cierta frecuencia los cirujanos es realizar la enucleación del tumor siguiendo el territorio de la pseudocápsula, puesto que la escisión simple del tumor va seguida de recidiva local en el 80% de los casos.

La escisión local amplia del tumor se asocia a una recidiva local en el 50% de los casos cuando no se administran otros tratamientos. Por el contrario, la resección radical

TABLA 8.17. Correlación TNM, estadio y grado en los sarcomas de partes blandas

Estadios	Grado histopatológico	Tumor primario	Ganglios	Metástasis
Ia	G ₁	T ₁	N ₀	M ₀
Ib	G ₁	T ₂	N ₀	M ₀
IIa	G ₂	T ₁	N ₀	M ₀
IIb	G ₂	T ₂	N ₀	M ₀
IIIa	G ₃	T ₁	N ₀	M ₀
IIIb	G ₃	T ₂	N ₀	M ₀
IVa	Cualquier G	T ₁₋₂	N ₁	M ₀
IVb	Cualquier G	Cualquier T	Cualquier N	M ₁

(amputación o extirpación de todo el compartimiento muscular) se acompaña de un escaso número de recidivas locales (14%).

Radioterapia. Como único tratamiento se ha limitado a pacientes con enfermedad localmente avanzada, recidivas o enfermedad metastásica. En la actualidad, la radioterapia tiene un papel fundamental como complemento de la cirugía, ya sea preoperatoria o postoperatoria, en los pacientes sometidos a un tratamiento conservador, lo que permite evitar la amputación de la extremidad.

Quimioterapia. En régimen de monoquimioterapia, los citostáticos más efectivos son la adriamicina y el DTIC, con un porcentaje de respuestas positivas del 37 y 17%, respectivamente. La ifosfamida ha demostrado recientemente su efectividad en sarcomas refractarios a otras pautas de tratamiento. La asociación de adriamicina y DTIC en la pauta conocida como ADIC ha proporcionado un número de respuestas aproximado del 50%. Otras pautas basadas en adriamicina, como la VADIC, en la que se añade vincristina, y la CYVA-DIC, en la que se administra además ciclofosfamida, no han demostrado mayor eficacia.

El papel de la quimioterapia complementaria en los sarcomas de partes blandas es controvertido, excepto en el rabdomiosarcoma, en el que constituye una práctica estándar. Sin embargo, los tumores de alto grado y localizados en extremidades parecen beneficiarse de la administración de quimioterapia después de la cirugía.

Pronóstico. El estadio, incluyendo el grado de diferenciación, es el parámetro pronóstico más importante. La supervivencia a los 5 años es del 80-90% de pacientes en el estadio I, del 60% en el estadio II, del 25% en el estadio III y del 8% en el estadio IV.

La histología es otro parámetro que se ha de considerar, aunque no se correlaciona tan exactamente con el pronóstico.

Tumores óseos

Son tumores poco frecuentes (1-1,5% de todos los casos). Predominan en los jóvenes menores de 15 años y en personas de edad avanzada, con una frecuencia algo mayor en los varones (60% de los casos). Su etiología es desconocida.

El dolor óseo, persistente y localizado, es la única manifestación que puede motivar el diagnóstico en una fase temprana de la enfermedad.

Diagnóstico de extensión. Se efectúa mediante la clasificación TNM de la UICC, que se establece mediante exploración física y exámenes radiológicos.

T. Tumor primario:

T_x . El tumor primario no puede ser determinado.

T_0 . No existe evidencia de tumor primario.

T_1 . Tumor que no invade la cortical.

T_2 . Tumor que invade más allá de la cortical.

N. Ganglios:

N_x . No han podido ser determinados.

N_0 . No hay metástasis en ganglios regionales.

N_1 . Metástasis en ganglios regionales.

M. Metástasis a distancia:

M_x . No se han realizado los estudios mínimos para determinar la existencia de metástasis.

M_0 . No hay metástasis a distancia.

M_1 . Hay metástasis a distancia.

G. Grado histopatológico:

G_x . No puede determinarse.

G_1 . Bien diferenciado.

G_2 . Moderadamente diferenciado.

G_3 . Escasamente diferenciado.

G_4 . Indiferenciado. El sarcoma de Ewing y el linfoma primario se consideran de grado 4.

En la **tabla 8.18** se expone la clasificación por estadios.

TABLA 8.18. Clasificación por estadios en los tumores óseos

Estadios	Grado histopatológico	Tumor primario	Ganglios	Metástasis
Ia	G ₁ , G ₂	T ₁	N ₀	M ₀
Ib	G ₁ , G ₂	T ₂	N ₀	M ₀
IIa	G ₃ , G ₄	T ₁	N ₀	M ₀
IIb	G ₃ , G ₄	T ₂	N ₀	M ₀
III	No definido			
IVa	Cualquier G	Cualquier T	N ₁	M ₀
IVb	Cualquier G	Cualquier T	Cualquier N	M ₁

Estrategia terapéutica. Si bien los tumores óseos son poco frecuentes, los oncólogos son consultados asiduamente sobre el tratamiento de casos inoperables o metastatizados. En general, el sarcoma de Ewing y el linfoma son tributarios de radioterapia, mientras que la cirugía se reserva para todos los demás tipos de tumores (osteosarcoma, condrosarcoma, tumor maligno de células grandes, adamantinoma, histiocitoma fibroso maligno, fibrosarcoma, cordoma, hemangioendotelio).

A continuación se hará referencia a la estrategia terapéutica del osteosarcoma y del sarcoma de Ewing, únicos en este apartado en que interviene propiamente la oncología médica. Los restantes tumores óseos son candidatos a cirugía y/o radioterapia.

Osteosarcoma

Su terapéutica ha pasado por tres etapas fundamentales: a) cirugía radical exclusiva; b) cirugía radical seguida de quimioterapia complementaria, y c) quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía conservadora de la extremidad. La primera es poco efectiva; sólo el 20% de los pacientes no tienen metástasis a los 5 años del diagnóstico. La segunda, basada en la quimioterapia complementaria, posibilita que alrededor del 50% de los pacientes vivan sin enfermedad.

La etapa actual es la de la quimioterapia que precede a la cirugía. Se utilizan diversas pautas de poliquimioterapia sistémica o por vía intrarterial. En los pacientes que responden a la quimioterapia se practica la resección en bloque de la masa residual y de los tejidos blandos peritumorales y sustitución ósea por medio de una prótesis metálica. Después se aplica la misma quimioterapia, si la reducción tumoral previa ha sido satisfactoria, o se cambia a una nueva pauta, en caso contrario. Esto se debe a que se ha demostrado que el factor pronóstico más importante es la reducción tumoral bajo la acción de la quimioterapia. Con una estrategia semejante, ELBERT y ECKARDT comprobaron que era posible evitar la amputación de la extremidad afecta en el 95% de los casos, mientras que sin quimioterapia preoperatoria sólo se evitaba la amputación en el 40% de los casos. Los citostáticos con mayor actividad son: metotrexato a dosis altas, adriamicina, cisplatino, bleomicina, ciclofosfamida y actinomicina. En varios ensayos, la supervivencia libre de enfermedad es del 70% a los 3 años.

Sarcoma de Ewing

El progreso terapéutico en este sarcoma también ha sido notable, debido al tratamiento integrado de radioterapia local y quimioterapia. Hasta la aplicación de esta estrategia, la supervivencia a los 5 años del diagnóstico era del 10% de los pacientes. El sarcoma de Ewing es radiosensible, por lo que la radioterapia ocupa el primer lugar en el control del tumor primitivo y se evita la amputación. La dosis es de 65 Gy, aplicados del modo siguiente: a) 45 Gy en todo el hueso afecto, así como en los tejidos de sostén propios de él; dicha dosis debe administrarse en 4 semanas y b) 20 Gy sólo sobre la zona de afección tumoral radiográfica. En la actualidad se está evaluando el papel de la cirugía en el control local de la enfermedad.

El régimen poliquimioterápico denominado VAC (vincristina, actinomicina D, ciclofosfamida), con adriamicina o sin ella, es el más efectivo.

La estrategia terapéutica actual se inicia con quimioterapia (3 o 4 ciclos), seguida de radioterapia y posterior quimioterapia hasta un total de 12 meses de tratamiento. La supervivencia ha aumentado hasta llegar al 50-60% de los pacientes a los 5 años del diagnóstico.

Melanoma maligno

El melanoma maligno es un tumor derivado de un tipo de células, los melanocitos, que proceden de la cresta neural. Es una neoplasia poco frecuente, si bien su incidencia se ha incrementado en las últimas 2 décadas. Suele aparecer entre los 40 y los 70 años. Es más frecuente entre los individuos de raza blanca y, en especial, entre los de pelo rubio, ojos azules y piel blanca.

Entre los factores etiológicos aceptados destacan: a) factores genéticos (el melanoma familiar, aunque poco frecuente, está bien documentado); b) factores ambientales (la luz solar principal factor etiológico), y c) factores inmunológicos (se han descrito regresiones espontáneas). En el 60% de los casos asienta sobre un nevo preexistente. Adopta cuatro formas de presentación: melanoma superficial (o de extensión superficial), melanoma nodular, lentigo maligno y melanoma acral.

Prevención y diagnóstico precoz. La única forma de prevención conocida consiste en evitar las exposiciones prolongadas a la luz solar. El diagnóstico precoz se basa en los cambios significativos en un nevo preexistente (aumento de tamaño, ennegrecimiento, bordes irregulares, ulceración, hemorragia), que deben alertar hacia la transformación maligna, y en la aparición de hiperpigmentación con características sospechosas en una zona sin nevus.

Estrategia terapéutica. Comprende las siguientes modalidades:

Cirugía. Se preconiza la extirpación amplia en tres dimensiones, para contrarrestar el riesgo de diseminación linfática. Deben extirparse los ganglios regionales clínicamente afectos. Sobre la práctica de la linfadenectomía profiláctica de los ganglios aparentemente no invadidos existe una polémica no resuelta. En efecto, esta cirugía se practica cuando la lesión primitiva tiene un grosor de 0,76-4 mm, pero no se lleva a cabo si es inferior a 0,76 mm, ya que estos casos presentan enfermedad localizada y tienen una posibilidad de curación del 95%. Tampoco se efectúa en los melanomas con un grado de invasión mayor de 4 mm, porque es muy probable que la enfermedad ya se halle diseminada.

Radioterapia. El melanoma maligno suele ser radiorresistente. Se reserva la radioterapia como tratamiento paliativo.

Inmunoterapia. Los nuevos modificadores de la respuesta biológica [interferón, interleucina 2, junto a células LAK (células asesinas activadas por linfocinas y anticuerpos monoclonales)] parecen ofrecer resultados esperanzadores. También existe un interés creciente en las vacunas que contienen antígenos asociados al melanoma.

Quimioterapia. El uso de quimioterapia complementaria a la cirugía no ha mejorado la supervivencia. Muy pocos citostáticos se han mostrado activos en el tratamiento del melanoma. El DTIC sigue siendo el citostático más eficaz. Recientemente se han obtenido respuestas considerables con cisplatino y carboplatino.

Los esfuerzos actuales se dirigen a la administración de altas dosis de quimioterapia, seguidas de autotrasplante de médula ósea.

Pronóstico. Depende del nivel de invasión según los niveles de Clark o el sistema Breslow (que informan de dos maneras diferentes sobre la profundidad de la invasión tumoral), de la afectación de los ganglios linfáticos y de la presencia de metástasis a distancia.

Cáncer de mama

El cáncer de mama es la principal causa de muerte en las mujeres de mediana edad en los países desarrollados. Las tasas de incidencia varían de unos países a otros. España es un país de incidencia media, como el resto de los países del sur de Europa.

Es un tumor raro antes de los 25 años, y su frecuencia aumenta de forma continua con la edad, alcanzando mayor incidencia en edades avanzadas.

Existen diversos factores de riesgo: nuliparidad, menarquía temprana, menopausia tardía, ingestión exagerada de grasas y de alcohol, obesidad y alteraciones del metabolismo hidrocarbonado. Sin embargo, sólo las mujeres con cáncer de mama previo, las que tienen antecedentes familiares inmediatos de cáncer de mama (en especial si fue bilateral o se presentó en la menopausia) y las diagnosticadas de hiperplasia epitelial atípica o metaplasia apocrina mediante biopsia requieren mayor control que el resto.

El 80% de los tumores de mama son carcinomas ductales infiltrantes, mientras que el 20% restante está constituido por diversos tumores (lobulillar, comedocarcinoma, medular, mucinoso o coloide, papilar). En el 1-2% de los casos son bilaterales. El cáncer de mama metastatiza con mucha frecuencia. En la **tabla 8.19** se indican las localizaciones metastásicas según la frecuencia observada en un estudio de 432 necropsias.

Diagnóstico de extensión. Se efectúa mediante la clasificación TNM de la UICC.

- T.* Tumor:
- T_x*. El tumor primario no puede ser determinado.
- T₀*. No existe evidencia de tumor primario.
- T_{is}*. Carcinoma *in situ* de la mama.
- T₁*. Tumor de 2 cm o menos en su mayor dimensión:
- T_{1a}*. Tumor de 0,5 cm o menos en su mayor dimensión.
- T_{1b}*. Tumor mayor de 0,5 cm pero menor de 1 cm.
- T_{1c}*. Tumor mayor de 1 cm pero menor de 2 cm.
- T₂*. Tumor mayor de 2 cm pero menor de 5 cm.
- T₃*. Tumor mayor de 5 cm en su mayor dimensión.
- T₄*. Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la piel o a la pared torácica (ésta incluye las costillas, los músculos intercostales y el músculo serrato anterior, pero no los músculos pectorales):
- T_{4a}*. Fijación a la pared torácica.

T_{4b}. Edema (incluyendo piel de naranja); ulceración de la piel o nódulos satélites en la misma mama).

T_{4c}. Ambas situaciones anteriores.

T_{4d}. Carcinoma inflamatorio. Se caracteriza por la infiltración difusa e indurada de aspecto erisipeloides, sin que se palpe normalmente masa adyacente.

N. Ganglios:

N_x. No han podido ser determinados.

N₀. No hay metástasis en ganglios axilares.

N₁. Metástasis en ganglios axilares, móviles e ipsilaterales.

N₂. Metástasis en ganglios axilares ipsilaterales fijos.

N₃. Metástasis en la cadena mamaria interna homolateral.

M. Metástasis a distancia:

M_x. No se han realizado los estudios mínimos para determinar la existencia de metástasis.

M₀. No existen metástasis a distancia.

M₁. Metástasis a distancia, incluidos los ganglios supraclaviculares.

TNM posquirúrgico:

pT. Tumor primario. Los márgenes de resección deben estar libres de tumor.

pN. Ganglios regionales (*poscirugía*). Se requieren resección y examen de, al menos, los ganglios del nivel I.

pN_x. No hay datos sobre los ganglios locorreregionales.

pN₀. No hay metástasis ganglionares.

pN₁. Metástasis en ganglios ipsilaterales, móviles, < 2 cm:

pN_{1a}. Sólo existe evidencia de micrometástasis; no son mayores de 0,2 cm.

pN_{1b}. Metástasis en ganglios axilares; algunos mayores de 0,2 cm.

pN_{1b1}. Metástasis en 1-3 ganglios axilares.

pN_{1b2}. Metástasis en más ganglios axilares.

pN_{1b3}. Extensión del tumor más allá de la cápsula en un ganglio linfático de menos de 2 cm en su máxima dimensión.

pN_{1b4}. Metástasis en ganglios linfáticos mayores de 2 cm en su máxima dimensión.

pN₂. Metástasis en ganglios ipsilaterales que están fijos entre sí o a otras estructuras.

pN₃. Metástasis en ganglios de la cadena mamaria interna.

pM₁. Metástasis a distancia (estudio anatomopatológico).

Estrategia terapéutica. El enfoque terapéutico del cáncer de mama es multidisciplinario. Se utilizan combinaciones de cirugía, radioterapia, quimioterapia y hormonoterapia. Existe toda una constelación de factores pronósticos que ayudan a predecir el riesgo de recidiva y muerte, entre los que se encuentran: número de ganglios axilares afectados, tamaño tumoral, receptores hormonales, grado histológico, actividad celular proliferativa y amplificación de oncogenes, entre otros.

Cirugía. Las mastectomías muy ampliadas, que eran el tratamiento estándar hace años, no se realizan en la actualidad ya que no han demostrado ventajas significativas en el control local o en la supervivencia. La cirugía estándar del cáncer de mama operable se basa en la mastectomía radical modificada (mastectomía con vaciamiento axilar pero con preservación del músculo pectoral) y en las terapéuticas quirúrgicas conservadoras, como la tumorectomía (extirpación exclusiva del tumor con conservación de la glándula mamaria) o la cuadrantectomía en la misma línea terapéutica, ambas obligatoriamente seguidas de irradiación global de la mama.

Radioterapia. La radioterapia postoperatoria ha sido suplantada por la quimioterapia adyuvante en pacientes con alto riesgo de recidiva. En el momento actual, la radioterapia está indicada como complemento de la cirugía conservadora o cuando la enfermedad es extensa con alta posibilidad de recidiva local (tumores de más de 5 cm o más de cuatro ganglios axilares positivos).

Tratamiento adyuvante sistémico. El hecho de que más de la mitad de las pacientes con cáncer de mama aparentemente localizado mueran con enfermedad a distancia, constituye

TABLA 8.19. Localizaciones metastásicas en el carcinoma de mama. Estudio de 432 necropsias

Localización	Porcentaje
Ganglios	64
Pulmón	57
Hígado	51
Esqueleto	49
Glándulas suprarrenales	34
Piel	29
Ovario	12
Bazo	12
Páncreas	11
Riñón	11
Cerebro	10
Tiroides	8
Corazón	5

la base racional para la indicación de tratamiento sistémico adyuvante. Se han utilizado desde hace aproximadamente 30 años dos tipos de tratamiento, el hormonal y el quimioterápico. En la actualidad se sabe que los tratamientos sistémicos adyuvantes proporcionan beneficios significativos en cuanto a supervivencia libre de recidiva en la mayoría de las pacientes y un aumento de la supervivencia global en otras muchas enfermas. El tamoxifeno se utiliza como tratamiento hormonal adyuvante. En cuanto a la combinación óptima de quimioterapia, aún no se ha definido. Las más utilizadas son la pauta CMF (ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracilo) y la pauta FAC (en la que la adriamicina sustituye al metotrexato).

En la Conferencia Consenso Internacional sobre el tratamiento adyuvante del cáncer de mama, celebrado en febrero de 1992 en Saint Gallen, Suiza, se adoptaron los siguientes acuerdos:

1. En las pacientes de bajo riesgo, caracterizadas por presentar tumores de menos de 1 cm, con receptores de estrógenos (RE) positivos y ganglios axilares negativos se propone no indicar tratamiento sistémico o sólo tamoxifeno como terapia sistémica.

2. Las pacientes premenopáusicas con ganglios axilares negativos, pero con otros factores de riesgo, se tratarán con quimioterapia.

3. Las pacientes posmenopáusicas con ganglios axilares negativos, pero con otros factores de riesgo, se tratarán con tamoxifeno si son RE positivos. Con RE negativos el tratamiento sistémico básico es la quimioterapia.

4. Las pacientes premenopáusicas con ganglios axilares positivos deben tratarse con quimioterapia. La adición de tamoxifeno en enfermas con RE positivos debe ser valorada en ensayos clínicos controlados.

5. Las pacientes posmenopáusicas con ganglios axilares afectados se tratarán con tamoxifeno si son RE positivos (algunas pacientes con amplio número de ganglios axilares afectados pueden beneficiarse de la quimioterapia simultánea o secuencial). Con RE negativos el tratamiento sistémico básico es la quimioterapia (está en estudio en diferentes ensayos la adición de tamoxifeno).

Tratamiento de la enfermedad metastásica. El objetivo principal de los tratamientos es una prolongación de la supervivencia con alteración mínima de la calidad de vida o, en su defecto, una paliación de los síntomas. Las posibilidades de tratamiento son la hormonoterapia, la quimioterapia, la radioterapia y combinaciones de estos métodos. El factor pronóstico más importante para la selección del tratamiento es el estado de los receptores hormonales. Aproximadamente, el 40-60% de las pacientes con RE responden a una manipulación hormonal. Las enfermas con estas características deben ser tratadas con hormonoterapia; el tratamiento de elección inicial será el tamoxifeno en las mujeres posmenopáusicas y los análogos del LHRH o el tamoxifeno en las premenopáusicas. Las pacientes que respondan a un primer tratamiento hormonal serán candidatas, cuando éste fracase, a una segunda línea con inhibidores de la aromataasa o progestágenos. Las pacientes con RE negativos o con enfermedad rápidamente evolutiva (intervalo libre de enfermedad corto, metástasis viscerales y con gran carga tumoral) son candidatas directamente a la quimioterapia. En la **tabla 8.20** se proporciona una relación de citostáticos efectivos en régimen monoterápico. En régimen poliquimioterápico existen diversas combinaciones efectivas (CMF, FAC, vincristina-adriamicina, adriamicina-ciclofosfamida, vindesina-mitomicina C, etc.). Con la mayoría de ellas se obtiene alrededor del 50% de respuestas positivas.

Tratamiento del carcinoma de mama inflamatorio. Se define como una entidad clínica caracterizada por: eritema, edema de la piel y evolución rápida, en la mayoría de los casos sin nódulo palpable. Es una de las formas más graves del cáncer de mama debido a su agresividad. Antes de utilizar las pautas de tratamiento combinado, más del 90% de las pacientes desarrollaban metástasis a distancia y morían en los 2 años si-

TABLA 8.20. Citostáticos efectivos en régimen monoterápico en el cáncer de mama

	Respuestas (%)
Ciclofosfamida	34
5-fluorouracilo	26
Metotrexato	34
Vincristina	21
Adriamicina	37
Mitomicina C	38
H-epiadriamicina	34
Vindesina	23
Mitoxantrona	20
Vinblastina	21

guientes al diagnóstico. En la actualidad y con tratamientos de poliquimioterapia que contengan antraciclinas, aproximadamente el 30-40% de las pacientes viven a los 5 años.

Quimioterapia neoadyuvante. Existen diversos ensayos en los que se ha administrado quimioterapia previa a la cirugía en cáncer de mama avanzado localmente. Aunque el seguimiento medio es corto, los resultados parecen indicar una disminución de la frecuencia de metástasis y un mejor control local de la enfermedad.

Quimioterapia intensiva. La quimioterapia intensiva con soporte de autotrasplante de médula ósea o de células pluri-potenciales de sangre periférica es una de las modalidades terapéuticas más prometedoras en la actualidad. Diversos estudios fase II han demostrado que estos tratamientos son capaces de inducir tasas de remisiones completas en pacientes con metástasis, superiores al 50%, algunas mantenidas a largo plazo (de 4 a 7 años). La mayoría de estas remisiones se obtienen en pacientes que han presentado una buena respuesta a la quimioterapia convencional previa y con poca carga tumoral.

Tumores testiculares germinales

En los tumores testiculares germinales (TTG) se ha conseguido uno de los avances más notables de la quimioterapia antineoplásica. Las posibilidades actuales de curación en los TTG distintos al seminoma son grandes. Los TTG comprenden del 1 al 2% de todos los tumores. En varones de 15 a 39 años constituyen la segunda neoplasia en frecuencia, después de los linfomas. Es una neoplasia muy infrecuente entre la raza negra, tanto americana como africana.

El único factor etiológico demostrado es la criptorquidia. Una persona con criptorquidia tiene una probabilidad 14 veces mayor de sufrir TTG que otra sin ella.

La clasificación anatomopatológica de los TTG incluye los siguientes tipos de tumores: seminoma, carcinoma embrionario, coriocarcinoma, tumor del saco vitelino (seno endodérmico) y teratoma (maduro e inmaduro). Pese a la reproducibilidad de esta clasificación, DIXON y MOORE llamaron la atención ante el hecho de que sólo el 60% de los TTG presentan un tipo histológico definido, mientras que en el 40% restante se combina más de uno. Sin embargo, desde el punto de vista terapéutico, la distinción fundamental se establece entre dos TTG: seminoma y tumor distinto al seminoma.

Para su diagnóstico temprano, es muy importante recordar que cualquier masa escrotal que no responda con rapidez a una terapéutica conservadora (para traumatismo o infección) debe someterse a exploración quirúrgica. Las causas más frecuentes de error son: epididimitis, espermatocele, hematocele, hernia, hidrocele y torsión del testículo.

Tanto para el diagnóstico como para el control evolutivo deben ser evaluadas la alfafetoproteína y la cadena beta de la gonadotropina coriónica humana. Destacan los siguientes aspectos: a) la alfafetoproteína se halla elevada en el 70% de

los pacientes con TTG distintos al seminoma; b) este marcador no se eleva jamás en los seminomas; c) la gonadotropina coriónica beta presenta valores altos en todos los casos de corioepitelioma, en el 70% de pacientes con otros TTG distintos al seminoma y en el 5% de pacientes con seminoma; d) ambos marcadores se hallan elevados en el 70-90% de TTG distintos al seminoma, y e) no se conocen falsos positivos en estos marcadores, es decir, ningún paciente sin enfermedad activa tiene valores elevados. Pero, al contrario, a veces existe actividad tumoral con valores normales.

Diagnóstico de extensión. Se utilizan diversas clasificaciones, todas ellas similares. Una de las más fáciles y útiles es la de WALTER REED:

Estadio I. Sólo afecta el testículo.

Estadio II. Afecta el testículo y ganglios retroperitoneales.

II_A. Menos de 6 ganglios positivos.

II_B. Más de 6 ganglios positivos.

II_C. Cualquier número de ganglios si uno es mayor de 2 cm de diámetro. Enfermedad retroperitoneal masiva.

Estadio III. Afectación más allá de los ganglios retroperitoneales. Metástasis viscerales.

Para establecer la diferencia entre los estadios I y II es imprescindible realizar una linfadenectomía retroperitoneal modificada. Actualmente es obligado efectuar el diagnóstico de extensión mediante tomografía computarizada (TC) abdominal y los marcadores tumorales alfafetoproteína y gonadotropina coriónica beta. En algunos casos se lleva a cabo también la TC toracomedialstínica.

Estrategia terapéutica. Es diferente en los seminomas que en los TTG que no sean seminomas. La orquiectomía debe realizarse siempre por vía inguinal. La vía transescrotal empeora el pronóstico por la frecuencia de recidivas locales y metástasis a distancia. La linfadenectomía retroperitoneal ha de ser modificada evitando lesionar haces nerviosos simpáticos de la bifurcación aórtica y el plexo hipogástrico, para impedir la aparición de infertilidad por fallo de emisión seminal o eyaculación retrógrada, asociando tratamiento médico con imipramina si ello ocurriera. Se debe aconsejar al paciente que acuda a un banco de semen para preservar una muestra seminal, por si decidiera tener descendencia en el futuro y fallara la cirugía conservadora. Las técnicas modernas de inseminación *in vitro* así lo permiten. La quimioterapia de primera línea ha de contener cisplatino con vinblastina o con etopósido.

Seminomas. Se empleaban la orquiectomía y la radioterapia. Actualmente también la quimioterapia.

Estadio I. Después de la orquiectomía deben irradiarse el campo ilíaco homolateral y lumboaórtico con 30 Gy en 3 semanas. En algunos casos seleccionados y fáciles de controlar durante, al menos, 5 años puede evitarse la radioterapia.

Estadio II_A. La pauta es igual que en el estadio I, pero se añaden dosis suplementarias de 10-15 Gy sobre zonas afectas.

Estadios II_B y II_C. Orquiectomía seguida de irradiación infradiaphragmática. Esta última puede sustituirse por poli-quimioterapia que contenga cisplatino o carboplatino. En ocasiones se asocian quimioterapia y radioterapia. La mayoría de los autores opinan que es mejor no administrar radioterapia supradiaphragmática, con lo que se evita, además, su mayor toxicidad. Si se sospecha afectación mediastínica se asociará radioterapia infradiaphragmática y quimioterapia.

Estadio III. Orquiectomía, seguida de quimioterapia similar a la utilizada en los tumores no seminomatosos. Se consiguen un 90% de curaciones. Cirugía de rescate de las masas residuales. Radioterapia sobre la región anatómica afecta si la cirugía revela un seminoma residual.

TTG distintos al seminoma. En estos casos, la pauta es la siguiente:

Estadios I y II_A. Orquiectomía por vía inguinal como en los seminomas. Linfadenectomía retroperitoneal modificada, intentando preservar la fertilidad. Sólo se evitará esta linfaden-

nectomía en pacientes con estadio I por TC, que puedan seguir un control estricto durante al menos 5 años, pues si aparecen recidivas se tratarán con quimioterapia.

Estadios II_B y II_C. Orquiectomía más linfadenectomía, seguidas de 3-4 ciclos de poli-quimioterapia.

Estadio III. La quimioterapia consigue alrededor de un 90% de respuestas completas, que si duran más de 2 años suelen ser persistentes y los pacientes se consideran curados. La poli-quimioterapia debe basarse en cisplatino, 100-120 mg/m² en un solo día o repartiendo la dosis en 5 días, asociado a vinblastina, 0,2 mg/kg/día durante 2 días, y bleomicina, 30 mg por vía intravenosa directa por semana. Esta tanda se repetirá cada 3 semanas por lo menos 4 veces si las imágenes y los marcadores tumorales son negativos. Algunos autores sustituyen la vinblastina por etopósido, 100 mg/m²/día durante 5 días consecutivos. Si no se consigue respuesta completa se cambia a poli-quimioterapia de rescate con otra pauta a base de ifosfamida, actinomicina D o adriamicina. Se están probando con cierto éxito dosis altas de quimioterapia con autotrasplante de médula ósea o de células pluripotenciales periféricas como tratamiento de rescate.

Pronóstico. Seminoma. En el estadio I, el porcentaje de pacientes libres de enfermedad a los 3 años del tratamiento inicial oscila entre el 94 y el 97% de los casos. A los 10 años sobrevive el 90% de los pacientes. En el estadio II, el porcentaje de pacientes libres de enfermedad a los 3 años del tratamiento oscila entre el 77 y el 85%, con supervivencia del 75% de los pacientes a los 10 años. En el estadio III sobrevive el 80% de los pacientes a los 10 años. Este grupo de pacientes es el que más positivamente ha evolucionado en cuanto al pronóstico, debido sobre todo a la introducción de las nuevas pautas quimioterápicas.

TTG distintos al seminoma. Los porcentajes de supervivencia libre de enfermedad (equivalentes a la curación) se acercan al 100% de los casos. En el estadio III la quimioterapia ha cambiado totalmente el pronóstico. Antes, apenas el 60% de los pacientes sobrevivía a los 3 años del diagnóstico. Con quimioterapia se pueden obtener hoy en día porcentajes de curación superiores al 90%, cifras por encima de las que se consiguen mediante cirugía sola en el estadio I.

Bibliografía especial

- BAJORÍN DF, SAROSDY MF, PFISTER DG, MAZUMDAR RJ, MOTZER RJ, SCHER HI et al. Cisplatin *versus* carboplatin for good-risk germcell tumors. *J Clin Oncol* 1993; 11: 598-606.
- BATTS CN. Adjuvant intravesical therapy for superficial bladder cancer. *Ann Pharmacother* 1992; 26: 1.270-1.276.
- CONSENSUS STATEMENT. Treatment of early-stage breast cancer. National Institutes of Health Consensus Development Panel. *Monogr Natl Cancer Inst* 1992; 11: 1-5.
- CUCHI A, BOMBÍ J, CARDESA A, TRASERRA J. Patología tumoral de las glándulas salivales. *Neoplasia (Barc)* 1990; 7: 163-168.
- ELÍAS AD. Advances in the diagnosis and management of sarcomas. *Curr Opin Oncol* 1992; 4: 681-688.
- FISHER B, WICKERHAM DL, REDMON C. Recent developments in the use of systemic adjuvant therapy in the treatment of breast cancer. *Semin Oncol* 1992; 19 (3): 263-277.
- HERR HW, WARTINGER DD, FAIR WR, OETTGEN HF. *Bacillus Calmette-Guérin* therapy for superficial bladder cancer: A 10-year follow-up. *J Urol* 1992; 147: 1.020-1.023.
- KOH HK. Cutaneous melanoma. *N Engl J Med* 1991; 325: 171-181.
- LEVIN L, HRYNIUK WM. Dose intensity analysis of chemotherapy regimens in ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1987; 5: 756-767.
- MORALES A, EIDINGER D, BRUCE AW. Intracavitary BCG in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* 1976; 116: 180-184.
- PEDERSEN D, OVERGAARD J, SOGAARD H, ELBROND O, OVERGAARD M. Malignant parotid tumors in 110 consecutive patients: Treatment, results and prognosis. *Laryngoscope* 1992; 102: 1.064-1.070.
- THRASHER JB, CRAWFORD ED. Current management of invasive and metastatic transitional cell carcinoma of bladder. *J Urol* 1993; 4: 957-972.

Bibliografía general

BURGOS I, ESTAPÉ J. Medicina general y cáncer. Barcelona, Ediciones Doyma, 1991.

DE VITA VT, HELLMAN S, ROSENBERG SA. Cancer: Principles and practice of oncology, 4.ª ed. Filadelfia, JB Lippincott, 1993.

DÍAZ-RUBIO E et al. Controversias en oncología. Barcelona, Ediciones Doyma, 1991.

DÍAZ-RUBIO E et al. Libro del año. Oncología 1993. Madrid, SANED, 1993.

GARCÍA-CONDE J, PASCUAL A. La relación médico-enfermo en oncología. En: IBÁÑEZ E, BENLLOCH A (eds). Psicología y medicina. Valencia, Promolibro, 1989; 23-24.

GONZÁLEZ BARÓN M, ORDÓÑEZ A, GARCÍA DE PAREDES ML, FELIU J, ZAMORA P. Oncología clínica. Madrid, Interamericana, 1992.

HOLLAND JF, FREI III E, BAST RC, KUFEL DW, MORTON DL, WEICHELBAUM RR. Cancer medicine, 3.ª ed. Filadelfia, Lea and Febiger, 1993.

UNIÓN INTERNACIONAL CONTRA EL CÁNCER (UICC). Manual de oncología clínica, 5.ª ed. Barcelona, Ediciones Doyma, 1992.



Volver al índice