

EDICIÓN ESPECIAL

# Contacto Científico

Revista electrónica científica y académica de Clínica Alemana

## Innovación oncológica en Clínica Alemana







Innovación oncológica  
en Clínica Alemana

**Editor en jefe**

Dr. Masami Yamamoto

**Editores invitados  
número especial**

Dr. Claudio Salas

Dr. Felipe Capdeville

**Past-editor**

Dr. Roque Sáenz

**Editores asociados**

Dr. Pablo Lavados

Dr. Claudio Silva

**Comité editorial**

Dr. Fernando Cádiz

Dr. Stefan Danilla

Dr. Mario Fernández

QF. Alicia González

Dr. Jerónimo Graf

Dra. Eleonora Horvath

Dra. Yalda Lucero

Dr. Alex Navarro

Dra. Verónica Olavarría

Cecilia Pacheco

Dr. Pablo Soffia

Dr. Omar Valenzuela

Mariela Wijnant

**Periodista y  
gestión editorial**

Claudia Carranza

**Diseño y  
diagramación**

Jaime Castillo Talloni

## Contacto Científico

Revista electrónica científica y académica de Clínica Alemana.

Publicación bimensual

### Misión

“Ser el medio oficial de difusión científico y académico de Clínica Alemana para la comunicación e intercambio de conocimientos, avances científicos y tecnológicos, con el fin de incrementar las competencias, habilidades, capacidades y todo aquello que mejore el cuidado de salud de las personas y contribuya al desarrollo del conocimiento médico en beneficio de la comunidad”.

### Conflictos de interés y responsabilidades

El Editor en Jefe y miembros del Comité Editorial, declaran no tener conflictos de interés o soporte financiero de empresas relacionadas.

Los editores de esta publicación, harán todos los esfuerzos para evitar errores e imprecisiones en las opiniones, declaraciones, cifras y datos publicados en esta revista. Sin embargo, los autores de cada uno de los artículos publicados son responsables del material enviado.

Los trabajos publicados en esta revista, pueden contener opiniones personales de los autores, por lo que no busca constituirse en la única fuente o guía para buenas prácticas y/o para un tratamiento adecuado y seguro.

Por lo anterior, los editores y personas que participan en su revisión, edición y publicación, quedan exentos de toda responsabilidad por las consecuencias que pudiesen ocurrir, producto de imprecisiones o errores en cifras, datos u opiniones.

## Contacto

Claudia Carranza / Periodista: [ccarranza@alemana.cl](mailto:ccarranza@alemana.cl)



**EU. Sandra Acevedo A.**  
Enfermera coordinadora  
Unidad Cuidados Integrales Oncológicos  
Departamento de Enfermería  
Departamento de Oncología  
Clínica Alemana de Santiago  
Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
Universidad del Desarrollo



**Ps. Carolina Alessandri B.**  
Psicóloga clínica  
Unidad Cuidados Integrales Oncológicos  
Departamento de Oncología  
Clínica Alemana de Santiago  
Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
Universidad del Desarrollo



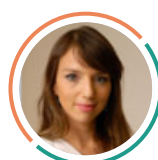
**Dr. Timoleón Anguita C.**  
Hemato-oncólogo  
Jefe Unidad Hemato - Oncología  
Departamento de Oncología  
Clínica Alemana de Santiago  
Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
Universidad del Desarrollo



**Dr. Arturo Baeza L.**  
Médico Nuclear  
Departamento de Imágenes  
Clínica Alemana de Santiago  
Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
Universidad del Desarrollo



**EU. Kelly Barahona A.**  
Enfermera técnico oncología  
Departamento de Enfermería  
Departamento de Oncología  
Clínica Alemana de Santiago  
Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
Universidad del Desarrollo



**Klga. Carolina Bascuñán Q.**  
Kinesióloga  
Servicio Medicina Física y Rehabilitación  
Departamento de Medicina Interna  
Clínica Alemana de Santiago  
Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
Universidad del Desarrollo



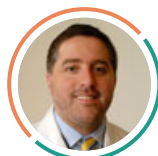
**Dr. Alejandro Berkovits C.**  
Hemato-oncólogo  
Departamento de Oncología  
Clínica Alemana de Santiago  
Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
Universidad del Desarrollo



**EU. Evelyn Birchmeier C.**  
Enfermera Jefe  
Departamento de Oncología  
Departamento de Enfermería  
Clínica Alemana de Santiago  
Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
Universidad del Desarrollo



**Dr. Eric Blake P.**  
Geriatra  
Departamento de Medicina Interna  
Clínica Alemana de Santiago  
Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
Universidad del Desarrollo



**Dr. Mauricio Burotto P.**  
Oncólogo - Jefe de Oncología Médica  
Departamento de Oncología  
Clínica Alemana de Santiago  
Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
Universidad del Desarrollo



**Dr. Fernando Cádiz V.**

Ginecólogo - mastólogo  
 Centro de la Mama  
 Departamento de Oncología  
 Departamento de Ginecología y Obstetricia  
 Clínica Alemana de Santiago  
 Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
 Universidad del Desarrollo



**Dr. Guillermo Chong M.**

Médico radiólogo  
 Departamento de Imágenes  
 Clínica Alemana de Santiago  
 Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
 Universidad del Desarrollo



**Dra. Jamile Camacho N.**

Cirujano - Mastólogo  
 Jefe Centro de la Mama  
 Departamento de Oncología  
 Departamento de Cirugía  
 Clínica Alemana de Santiago  
 Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
 Universidad del Desarrollo



**Dr. Fernando Cubillos O.**

Fisiatra  
 Servicio de Medicina Física y  
 Rehabilitación  
 Departamento de Medicina Interna  
 Clínica Alemana de Santiago  
 Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
 Universidad del Desarrollo



**Dr. Felipe Capdeville F.**

Cirujano oncólogo de cabeza y cuello  
 Jefe Departamento de Oncología  
 Departamento de Cirugía  
 Clínica Alemana de Santiago  
 Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
 Universidad del Desarrollo



**Dr. Xabier de Aretxabala U.**

Cirujano  
 Departamento de Cirugía  
 Clínica Alemana de Santiago  
 Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
 Universidad del Desarrollo



**Dr. Cristobal Carvajal B.**

Jefe Unidad de Informática Biomédica  
 Departamento de Informática Biomédica  
 Clínica Alemana de Santiago  
 Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
 Universidad del Desarrollo



**Dra. María Pía de la Maza C.**

Médico Nutriólogo  
 Departamento de Medicina Interna  
 Clínica Alemana de Santiago  
 Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
 Universidad del Desarrollo



**QF Marion Chávez H.**

Químico Farmacéutico  
 Departamento de Farmacia  
 Clínica Alemana de Santiago  
 Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
 Universidad del Desarrollo



**Dra. María Eliana Eberhard F.**

Anestesiista  
 Unidad de Cuidados Integrales Oncológicos  
 Departamento de Oncología  
 Departamento de Pabellones Quirúrgicos  
 Clínica Alemana de Santiago  
 Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
 Universidad del Desarrollo



**Dr. Mario Fernández A.**

Urólogo  
Departamento de Cirugía  
Clínica Alemana de Santiago  
Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
Universidad del Desarrollo



**Dra. Tania Gutiérrez P.**

Fisiatra  
Jefe Servicio de Medicina Física y Rehabilitación  
Departamento de Medicina Interna  
Clínica Alemana de Santiago  
Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
Universidad del Desarrollo



**Dr. Sebastián Fernández-Bussy L.**

Neumólogo intervencionista  
Jefe Unidad de Neumología  
Intervencionista  
Departamento de Medicina Interna  
Clínica Alemana de Santiago  
Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
Universidad del Desarrollo



**Dr. Hans Harbst S.**

Radioterapeuta  
Departamento de Oncología  
Clínica Alemana de Santiago  
Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
Universidad del Desarrollo



**Dra. Karen Goset P.**

Radioterapeuta  
Departamento de Oncología  
Clínica Alemana de Santiago  
Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
Universidad del Desarrollo



**Klga. Viviane Hidalgo C.**

Kinesióloga  
Subjefe Servicio de Medicina Física  
y Rehabilitación  
Departamento de Medicina Interna  
Clínica Alemana de Santiago  
Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
Universidad del Desarrollo



**Dr. Mario Guerrero L.**

Anestesiista especialista en manejo del dolor crónico  
Unidad Cuidados Integrales Oncológicos  
Departamento de Oncología  
Departamento de Pabellones Quirúrgicos  
Clínica Alemana de Santiago  
Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
Universidad del Desarrollo



**Dra. Eleonora Horvath P.**

Médico Radiólogo  
Jefe Servicio Imagenología Mamaria  
Departamento de Imágenes  
Clínica Alemana de Santiago  
Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
Universidad del Desarrollo



**Ps. Camila Gutiérrez B.**

Psicóloga especialista en manejo del dolor crónico  
Unidad Cuidados Integrales Oncológicos  
Departamento de Oncología  
Clínica Alemana de Santiago  
Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
Universidad del Desarrollo



**Klga. Pamela Ibarra B.**

Kinesióloga  
Servicio Medicina Física y Rehabilitación  
Departamento de Medicina Interna  
Clínica Alemana de Santiago  
Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
Universidad del Desarrollo



**Dr. Sergio Kleinman S.**

Oncólogo Médico  
Departamento de Oncología  
Clínica Alemana de Santiago  
Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
Universidad del Desarrollo



**Dr. Alejandro Majlis L.**

Hemato - oncólogo  
Departamento de Oncología  
Clínica Alemana de Santiago  
Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
Universidad del Desarrollo



**Dr. Alejandro Koppmann A.**

Psiquiatra Magister en Bioética  
Departamento de Medicina Interna  
Clínica Alemana de Santiago  
Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
Universidad del Desarrollo



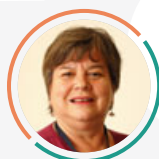
**Dr. Sergio Majlis D.**

Endocrinólogo  
Departamento de Medicina Interna  
Clínica Alemana de Santiago  
Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
Universidad del Desarrollo



**Dr. Andreas Kullak B.**

Traumatólogo Equipo Tobillo y Pie  
Departamento de Traumatología  
Clínica Alemana de Santiago  
Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
Universidad del Desarrollo



**TM. Carmen Mallea P.**

Tecnólogo Médico  
Departamento de Laboratorio Clínico,  
Banco de Sangre y Anatomía Patológica  
Clínica Alemana de Santiago  
Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
Universidad del Desarrollo



**Dr. Andrés Labra W.**

Médico radiólogo  
Departamento de Imágenes  
Clínica Alemana de Santiago  
Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
Universidad del Desarrollo



**CGC, MS Sonia Margarit P.**

Consejera Genética  
Centro de Genética y Genómica  
Centro de la Mama  
Departamento de Oncología  
Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
Universidad del Desarrollo



**Dr. Arturo Madrid M.**

Cirujano oncólogo de cabeza y cuello  
Jefe Equipo Cirugía Cabeza y Cuello  
Departamento de Cirugía  
Clínica Alemana de Santiago  
Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
Universidad del Desarrollo



**Dr. Matías Molina V.**

Residente de Radiología  
Departamento de Imágenes  
Clínica Alemana de Santiago  
Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
Universidad del Desarrollo





**Dra. Bettina Müller**

Oncólogo médico  
Instituto Nacional del Cáncer  
Clínica Alemana de Santiago  
Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
Universidad del Desarrollo



**Dr. Rodrigo Pinochet F.**

Urólogo  
Departamento de Cirugía  
Clínica Alemana de Santiago  
Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
Universidad del Desarrollo



**Dr. Ronny Muñoz M.**

Médico cuidados paliativos integrales  
oncológicos  
Departamento de Oncología  
Clínica Alemana de Santiago  
Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
Universidad del Desarrollo



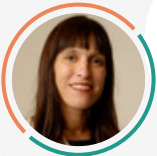
**Ps. Consuelo Planella O.**

Psicóloga Unidad Cuidados Integrales Oncológicos  
Departamento de Oncología  
Clínica Alemana de Santiago  
Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
Universidad del Desarrollo



**Dr. José Manuel Navarrete M.**

Fisiatra  
Servicio de Medicina Física y  
Rehabilitación  
Departamento de Medicina Interna  
Clínica Alemana de Santiago  
Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
Universidad del Desarrollo



**Ps. Daniela Portilla P.**

Psicóloga clínica  
Unidad Cuidados Integrales Oncológicos  
Departamento de Oncología  
Clínica Alemana de Santiago  
Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
Universidad del Desarrollo



**Dr. Marcelo Orvieto S.**

Urólogo  
Departamento de Cirugía  
Clínica Alemana de Santiago  
Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
Universidad del Desarrollo



**Dr. Julio Puga P.**

Ginecólogo – mastólogo  
Centro de la Mama  
Departamento de Oncología  
Departamento de Ginecología y Obstetricia  
Clínica Alemana de Santiago  
Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
Universidad del Desarrollo



**Dr. Miguel Angel Pinochet T.**

Médico radiólogo - Jefe Servicio Radiología  
Departamento de Imágenes  
Clínica Alemana de Santiago  
Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
Universidad del Desarrollo



**Dra. Marta Quiroga G.**

Anestésista  
Jefe Unidad de Cuidados Integrales Oncológicos  
Departamento de Oncología  
Departamento de Pabellones Quirúrgicos  
Clínica Alemana de Santiago  
Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
Universidad del Desarrollo



**E.U. Patricia Raimilla R.**

Centro de la Mama  
Departamento de Enfermería  
Departamento de Oncología  
Clínica Alemana de Santiago  
Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
Universidad del Desarrollo



**Dr. Kurt Schalper C.**

Anatomopatólogo  
Clínica Alemana de Santiago,  
Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
Universidad del Desarrollo  
Profesor Asistente de Patología  
y Medicina (Oncología)  
Universidad de Yale, Estados Unidos



**Dra. María Antonieta Rico P.**

Anestesiista  
Unidad de Cuidados Integrales Oncológicos  
Departamento de Oncología  
Departamento de Pabellones Quirúrgicos  
Clínica Alemana de Santiago  
Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
Universidad del Desarrollo



**Dr. Giancarlo Schiappacasse F.**

Médico radiólogo  
Departamento de Imágenes  
Clínica Alemana de Santiago  
Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
Universidad del Desarrollo



**Dr. Carlos Rojas G.**

Oncólogo médico  
Departamento de Oncología  
Clínica Alemana de Santiago  
Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
Universidad del Desarrollo



**Dra. Marcela Schultz H.**

Anatomopatóloga  
Jefe Servicio de Anatomía Patológica  
Departamento de Laboratorio Clínico,  
Banco de Sangre y Anatomía Patológica  
Clínica Alemana de Santiago  
Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
Universidad del Desarrollo



**Dra. Verónica Sáez R.**

Ginecóloga - medicina reproductiva  
Departamento de Ginecología y Obstetricia  
Clínica Alemana de Santiago  
Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
Universidad del Desarrollo



**Dr. Jorge Segebre B.**

Departamento de Cirugía  
Clínica Alemana de Santiago  
Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
Universidad del Desarrollo



**Dr. Claudio Salas F.**

Oncólogo Médico  
Departamento de Oncología  
Clínica Alemana de Santiago  
Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
Universidad del Desarrollo



**Dr. Ricardo Silva M.**

Oncólogo médico  
Departamento de Oncología  
Clínica Alemana de Santiago  
Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
Universidad del Desarrollo



**Dr. Claudio Silva F-A.**

Médico radiólogo  
Departamento de Imágenes  
Clínica Alemana de Santiago  
Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
Universidad del Desarrollo



**EU. Marcela Vargas Y.**

Enfermera coordinadora oncología ambulatoria  
Departamento de Enfermería  
Departamento de Oncología  
Clínica Alemana de Santiago  
Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
Universidad del Desarrollo



**Dr. José Antonio Sola A.**

Oncólogo médico  
Departamento de Oncología  
Clínica Alemana de Santiago  
Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
Universidad del Desarrollo



**Dra. Ignacia Vielva W.**

Médico Residente  
Servicio de Medicina Física y Rehabilitación,  
Hospital Clínico Universidad de Chile (HCUCH).



**Dr. Hernán Tala J.**

Endocrinólogo  
Departamento de Medicina Interna  
Clínica Alemana de Santiago  
Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
Universidad del Desarrollo



**Klg. César Ítalo von Marttens C.**

Kinesiólogo  
Servicio Medicina Física y Rehabilitación  
Departamento de Medicina Interna  
Clínica Alemana de Santiago  
Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
Universidad del Desarrollo



**Dr. Fabio Valdés G.**

Cirujano oncólogo de cabeza y cuello  
Departamento de Cirugía  
Departamento de Oncología  
Clínica Alemana de Santiago  
Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
Universidad del Desarrollo



**Nta. MS. Andrea Valenzuela B.**

Nutricionista  
Centro Nutrición y Diabetes  
Departamento de Medicina Interna  
Departamento de Oncología  
Clínica Alemana de Santiago  
Facultad de Medicina Clínica Alemana -  
Universidad del Desarrollo

# Contenidos

<b>ÍNDICE DE AUTORES</b>	3	<b>Psico-oncología: una aproximación interdisciplinaria al paciente oncológico y su familia</b>	63
.....		Ps. Carolina Alessandri B. / Ps. Daniela Portilla P. Dr. Alejandro Koppmann A.	
<b>PRÓLOGO</b>	12	<b>Rehabilitación oncológica. Dónde estamos y hacia dónde vamos</b>	68
Dr. Masami Yamamoto C.		Dr. José Manuel Navarrete M. / Dr. Fernando Cubillos O. Dra. Tania Gutierrez P. / Dra. Ignacia Vielva W.	
.....		<b>Rehabilitación en cáncer de cabeza y cuello</b>	76
<b>CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN</b>		Klga. Pamela Ibarra B. / Dra. Tania Gutierrez P. Klga. Viviane Hidalgo C.	
<b>Evolución histórica del cáncer</b>	14	<b>El ejercicio en pacientes oncológicos: ¿Marca la diferencia?</b>	81
Dr. Felipe Capdeville F. / Dr. Claudio Salas F. Dr. Sergio Kleinman S. / Dr. Fernando Cádiz V.		Klga. Carolina Bascuñán Q. / Dra. Tania Gutierrez P. Klga. Viviane Hidalgo C.	
.....		<b>Ejercicio, valoración funcional y fatiga en pacientes con cáncer</b>	85
<b>CAPÍTULO 2. GENERALIDADES DEL CÁNCER</b>		Klgo. César Ítalo von Marttens C. / Dra. Tania Gutiérrez P. Klga. Viviane Hidalgo C.	
<b>Epidemiología del cáncer en Chile</b>	18	<b>Soporte nutricional del paciente adulto oncológico en Clínica Alemana de Santiago: diagnóstico nutricional</b>	93
Dr. Hans Harbst S.		Dra. María Pía de la Maza C. / Nta. Andrea Valenzuela B.	
<b>Las teorías de la evolución y de la ecología en el cáncer</b>	21	<b>Arteterapia en un espacio oncológico</b>	101
Dr. Andreas Kullak B.		Ps. Consuelo Planella O. / TM. Carmen Mallea P. EU. Sandra Acevedo A.	
.....		<b>Tratamiento de otros síntomas en cuidados paliativos</b>	105
<b>CAPÍTULO 3. CÁNCER EN EL EXTREMO DE LA VIDA</b>		Dr. Ronny Muñoz M. / Dra. Marta Quiroga G.	
<b>Oncogeriatría: la mirada necesaria</b>	27	<b>Cuidados de enfermería, apoyo diario a los pacientes oncológicos</b>	113
Dr. Eric Blake P.		EU Evelyn Birchmeier C. / EU Kelly Barahona A. EU Marcela Vargas Y. / EU Sandra Acevedo A. EU Patricia Raimilla R.	
.....		.....	
<b>CAPÍTULO 4. CUIDADOS INTEGRALES EN EL PACIENTE CON CÁNCER</b>		<b>CAPÍTULO 5. GENÉTICA</b>	
<b>Cuidados integrales oncológicos (cuidados paliativos)</b>	32	<b>Relevancia del asesoramiento genético como proceso clave del programa de alto riesgo de cáncer de mama</b>	118
Dra. Marta Quiroga G. / Dra. María Antonieta Rico P.		C.G. Sonia Margarit P. / E.U. Patricia Raimilla R. Dra. Jamile Camacho N. / Dr. Fernando Cádiz V.	
<b>Terapias complementarias: camino hacia la oncología integrativa</b>	37		
Dra. Marta Quiroga G. / TM Carmen Mallea P. EU Sandra Acevedo A.			
<b>Avances farmacológicos en tratamiento del dolor por cáncer</b>	43		
Dra. María Antonieta Rico P. / Dra. María Eliana Eberhard F.			
<b>Manejo intervencional del dolor en cáncer</b>	51		
Dr. Mario Guerrero L. / Dr. Ronny Muñoz M.			
<b>Factores psicológicos protectores y de riesgo en el manejo del dolor crónico en el paciente oncológico</b>	55		
Ps. Camila Gutiérrez B. / Dr. Mario Guerrero L.			
<b>Calidad de vida en la enfermedad neoplásica</b>	59		
Dr. Mario Guerrero L. / Ps. Camila Gutiérrez B.			

## **CAPÍTULO 6 . AVANCES EN ONCOLOGÍA**

<b>Equipo de Cirugía de Cabeza y Cuello: integración de nuevas tecnologías</b>	126	<b>Irradiación parcial acelerada de mama (APBI)</b>	185
Dr. Arturo Madrid M.		Dra. Karen Goset P.	
<b>Cirugía robótica en el manejo del cáncer urológico</b>	131	<b>Cáncer de tiroides</b>	188
Dr. Marcelo Orvieto S.		Dr. Sergio Majlis D. / Dr. Hernán Tala J.	
<b>Nuevas técnicas en anatomía patológica</b>	137	<b>Cáncer de la vesícula biliar</b>	195
Dra. Marcela Schultz H.		Dr. Xabier de Aretxabala U.	
<b>Unidad de Trasplante Hematopoyético (UTxPH): 25 años de trasplantes</b>	143	<b>Utilidad del ultrasonido endobronquial (EBUS) para el diagnóstico y etapificación del cáncer pulmonar</b>	202
Dr. Timoleón Anguita C.		Dr. Sebastián Fernández-Bussy L.	
<b>Nuevos enfoques terapéuticos en oncología médica</b>	149	<b>Urología oncológica</b>	207
Dr. Carlos Rojas G. / QF Marion Chávez H. Dr. José Antonio Sola A.		Dr. Mario Fernández A. / Dr. Rodrigo Pinochet F. Dr. Jorge Segebre B.	
<b>Secuenciación genética hacia una medicina personalizada</b>	154	<b>Linfoma de Hodgkin</b>	215
Dr. Kurt Schalper C.		Dr. Alejandro Majlis L.	
<b>Investigación en cáncer</b>	158	<b>Linfomas no Hodgkin, biología, clínica y tratamiento</b>	222
Dr. Mauricio Burotto P. / Dr. Carlos Rojas G. Dr. Alejandro Berkovits C. / Dr. Ricardo Silva M.		Dr. Alejandro Majlis L.	
<b>Formando oncólogos médicos para el siglo XXI</b>	161	<b>Oncofertilidad</b>	234
Dra. Bettina Müller		Dr. Verónica Sáez R.	
<b>Innovaciones, avances, novedades de las imágenes en oncología</b>	165	<b>Melanoma maligno: el intratable cáncer negro</b>	239
Dr. Giancarlo Schiappacasse F. / Dr. Claudio Silva F-A. Dr. Arturo Baeza L. / Dr. Andrés Labra W. / Dr. Guillermo Chong M. Dr. Matías Molina V.		Dr. Fabio Valdés G.	

## **CAPÍTULO 7 . NOVEDADES SEGÚN PATOLOGÍAS ESPECÍFICAS**

<b>Desarrollo e implementación de programa de evaluación de riesgo oncológico mamario, experiencia inicial</b>	177
Dr. Fernando Cádiz V. / Dr. Julio Puga P. E.U Patricia Raimilla R. / C.G Sonia Margarit P. Dr. Claudio Salas F. / Dr. Miguel Angel Pinochet T. Dra. Eleonora Horvath P. / Dr. Cristóbal Carvajal B. Dra. Jamile Camacho N.	

# Prólogo

**Dr. Masami Yamamoto C.**

Editor en jefe  
Contacto Científico

Contacto: myamamoto@alemana.cl

Para Clínica Alemana, el tratamiento de los pacientes que padecen cáncer es un objetivo ineludible. Cáncer es la principal causa de muerte en el mundo, con más de 14 millones de casos nuevos anualmente. Internacionalmente, hay importantes diferencias en la incidencia, según el desarrollo que alcanzan los países. Esto se explica por razones biológicas, pero también por la capacidad de *screening* en la población asintomática, la mayor edad de la población y la disponibilidad de terapias efectivas. En países más desarrollados, la incidencia es de 300/100.000 habitantes por año, en comparación con los países más pobres, donde la incidencia es solo 100/100.000 <sup>(1)</sup>. Dentro de este contexto, nuestra institución tiene el rol de poder entregar el más alto estándar, de modo que sea similar al de los países más desarrollados. Este objetivo no tiene otra finalidad que contribuir a la salud pública de Chile, pues permite ofrecer a las personas el acceso a terapias modernas y útiles, disponibles en otros centros del mundo. Sin esto, nuestros pacientes tendrían menor supervivencia, menor calidad de vida, menor productividad y, posiblemente, altos costos buscando terapias en otros países.

El presente libro es un reflejo fiel del avance de la oncología en Clínica Alemana, de acuerdo a lo que ocurre en el mundo. Los autores han recorrido los principales avances en el campo del diagnóstico oportuno, gracias a las nuevas técnicas de imagenología como PET. El equipo de diagnóstico de tiroides ha alcanzado fama internacional con la clasificación TIRADS <sup>(2)</sup>, que ha facilitado las decisiones para el diagnóstico precoz de cáncer tiroideo. Se incluyen capítulos sobre riesgo oncológico para estimar en forma individualizada la probabilidad de tener un cáncer mamario, abriendo las puertas a la terapia preventiva antes nunca imaginadas.

La quimioterapia lleva años en nuestra institución, y el trasplante de médula ósea (MO) ha permitido una prolongada supervivencia a nuestros pacientes. Clínica Alemana tiene un destacado historial de trasplantes de MO, probablemente una de las mayores del país, y ha contribuido al conocimiento en esta materia <sup>(3)</sup>. El desarrollo de la oncología médica vive un momento revolucionario, con la incorporación de anticuerpos y fármacos que

---

actúan en el sistema inmunológico. La incorporación de este tipo de fármacos pasará a ser el estándar en nuestra institución.

La terapia local tiene grandes avances. La cirugía robótica ha permitido realizar cirugías mínimamente invasivas, con un menor tiempo operatorio, y mucho menos daño tisular, al reducir las laparotomías. El campo más desarrollado es la urología, pero le siguen las otras disciplinas en tanto el entrenamiento y las indicaciones lo ameritan. Un tipo particular de cirugía robótica se realiza por vía oral, gracias a que los instrumentos permiten operar a través de un acceso natural como la boca. Sin este avance, los pacientes necesitaban un complejo acceso cervical/maxilar. Clínica Alemana dispone de los profesionales y equipamiento para entregar estas nuevas terapias. El equipo de radioterapia trabaja en coordinación con los equipos quirúrgicos para mejorar el control local de la enfermedad, y eso se refleja en los nuevos protocolos, que irradian por menos días, y en territorios más localizados, disminuyendo las complicaciones. Las técnicas tradicionales no se han abandonado, más bien son el punto de inicio para mejorar los resultados. Al respecto, la experiencia acumulada en el tratamiento de tantos casos ha permitido demostrar la sobrevida en distintos tipos como cáncer vesicular o linfomas.

Un paciente con cáncer no puede vivir solo de sus terapias oncológicas, sino también necesita del apoyo integral para poder curarse o sobrellevar la enfermedad. Este libro resume todas las alternativas de apoyo psicológico, desde la atención personal, hasta el apoyo familiar o prácticas de arte, los cuales permiten revitalizar al enfermo. La unidad de dolor es capaz de entregar múltiples tipos de terapias, orales, sistémicas o regionales de la mayor complejidad. Nuestros pacientes pueden rehabilitarse en sus secuelas, con fisiatras y kinesiólogos expertos que contribuyen a recuperar lo perdido por el paciente: sus facultades para poder vivir plenamente.

Cáncer es un modelo de enfermedad que puede descubrir las fortalezas y debilidades de las instituciones de salud. Los cambios son rápidos, lo que puede definir modelos de atención y provocar severos problemas de financiamiento. Las necesidades de la población son válidas y conforman nuestra misión. Por este motivo, la formación de profesionales del más alto nivel, con capacidad de estudio y adquisición de nuevas competencias, es determinante. El rol educativo de Clínica Alemana, a través del Departamento Científico Docente, que ha contribuido a la formación y actualización de médicos en centros internacionales, ha sido fundamental para que la institución pueda adaptarse. La Facultad de Medicina Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, con sus programas de formación de pregrado y postgrado, entregan profesionales actualizados que puedan trabajar dentro y fuera de la institución, ayudando a más pacientes.

Felicitemos a todo el equipo que trata pacientes oncológicos y a los autores que han llenado este número impreso de la Revista Contacto Científico, por reflejar en sus páginas lo que significa el avance de la medicina en cáncer, en Chile, al día de hoy.

## Referencias

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. [http://globocan.iarc.fr\(link is external\)<http://globocan.iarc.fr/>](http://globocan.iarc.fr(link%20is%20external)<http://globocan.iarc.fr/>), accesado noviembre 2015.
2. Horwath E, Majlis S, Rossi R, et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 May;94(5):1748-51.
3. Anguita-Compagnon T, Dibarrart M, Palma J et al. Mobilization and collection of peripheral blood stem cells: Guidelines for blood volumen to process, based on CD34-positive Blood Cell count in adults and children. *Transplantation Proceedings* 42, 339-344, 2010.

## CAPÍTULO 1 INTRODUCCIÓN

# Evolución histórica del cáncer

### Dr. Felipe Capdeville F.

Cirujano Oncólogo de Cabeza y Cuello  
Jefe Departamento de Oncología

### Dr. Claudio Salas F.

### Dr. Sergio Kleinman S.

Oncólogos Médicos

### Dr. Fernando Cádiz V.

Ginecólogo-mastólogo, Centro de la Mama

Clinica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,  
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

Contacto: csalas@alemana.cl

Para entender el tratamiento moderno del cáncer debemos remontarnos a la historia. La historia del cáncer, en cuanto a su presencia dentro de las comunidades, es relativamente moderna, ya que es una enfermedad genética asociada a factores desencadenantes y al envejecimiento de la población. La primera descripción histórica se remonta al papiro de Smith<sup>(1)</sup>, el cual en su origen se le atribuye a Imhotep, médico, arquitecto, científico e inventor egipcio que vivió en los años 2690-2610 AC. En este papiro se describen 48 casos clínicos sistematizados, siendo la mayoría casos de traumas en relación a heridas de guerra. En cada uno de estos casos se expone la situación clínica, la historia y examen físico, el diagnóstico y tratamiento. El caso 45 se refiere a un caso de "tumores en el pecho", en el cual se hace una descripción de lo que podría corresponder a un cáncer. Lo más inquietante en la descripción de este caso, es que es el único que en el párrafo de tratamiento dice: "*no hay tratamiento*". Es más, realiza una advertencia sobre la posible existencia de tumores en otras partes del cuerpo, en cuyo caso "*no se debe hacer nada*". Esto da cuenta del conocimiento de la letalidad de la enfermedad y de la imposibilidad de ofrecer algún tratamiento en esa época.

Posteriormente, se repiten descripciones aisladas de tumores durante la historia, la mayoría tratados en forma individual y muchas veces anecdótica, tal cual se configuraba la medicina en cada época. Notable es la descripción del tumor del pecho que padeció Atosa, reina consorte de Darío I Rey de Persia, y que rechazó ser tratada por los mejores médicos del Imperio, sin embargo aceptó ser tratada en forma quirúrgica por uno de sus esclavos (no hay descripción detallada de la cirugía realizada), el cual indudablemente tenía algún conocimiento o práctica en estas situaciones y que permitió que Atosa viviera.

Luego, fue Hipócrates<sup>(2)</sup> el que acuñó el término de úlcera maligna para describir al cáncer, o *karkinos*, que deriva de la palabra cangrejo, probablemente por la dura caparazón que es similar a la consistencia de los tumores malignos. Propuso la Teoría de los Humores, indicando que el cuerpo está formado por cuatro fluidos: sangre, flema, bilis amarilla y bilis negra. El desbalance entre éstos producía enfermedad, siendo el cáncer provocado por el exceso de bilis negra, considerada como de las enfermedades sin curación definitiva. Por muchos siglos este



concepto hizo que el cáncer fuera una enfermedad sin cura, en la cual los tratamientos quirúrgicos estaban prácticamente prohibidos, ya que solo hacían transformar tumores cerrados en tumores ulcerados.

Solo en el siglo XIX, gracias a los trabajos de distintos cirujanos, se logra avanzar. En Escocia John Hunter <sup>(3)</sup> sugirió que el cáncer podía ser “removido” del organismo, y en Nueva York el Dr. William Halsted <sup>(4)</sup>, planteaba que se podía *curar* mediante cirugía. Este último proponía la hipótesis de la diseminación secuencial de algunos cánceres: primero localmente, a continuación a los linfonodos regionales y posteriormente a distancia. De esta manera, cuando el tumor está local o locoregionalmente avanzado, aún es curable. Halsted elabora cirugías radicales y en bloque de mama (además, mutiladoras) con el fin de extirpar el tumor y músculos adyacentes, más linfonodos axilares, logrando curaciones sin precedente y con esto sienta las bases de la cirugía moderna del cáncer, las que perduran hasta hoy. Este concepto revolucionario, científicamente acertado y dogmático de Halsted se extiende rápidamente en la comunidad médica quirúrgica y se comienza a aplicar en otras áreas como cáncer de cabeza y cuello, ginecológico y digestivo. En todos logra su objetivo, la curación del cáncer en los estadios más precoces de la enfermedad. Por otro lado, gracias a Rudolf Virchow <sup>(5)</sup>, en 1858 se comprendió el origen del cáncer como un fenómeno que ocurre al interior de las propias células. En el libro *Die Cellularepathologie* se indica que el origen de las enfermedades es a nivel celular.

En cuanto a los tratamientos no quirúrgicos, existen innumerables descripciones históricas de intentos de tratamiento sin éxito o éxitos parciales. En 1948 se publica un trabajo del Dr. Sydney Farber, patólogo del hospital de niños de Boston, en que administra medicamentos antifolatos <sup>(6)</sup> a niños con leucemia, con lo cual es capaz de lograr remisiones. Estas remisiones inicialmente eran transitorias, pero con la adición de otras drogas y posteriormente la radioterapia se lograron remisiones definitivas de esta enfermedad. El Dr. Farber sienta las bases de la quimioterapia moderna y se transforma en el padre de la oncología médica. Define que esta es una enfermedad que

requiere investigación continua, por lo que la estimula activamente y es patrocinado en este aspecto por la American Cancer Society. También entiende que este debe ser un trabajo más allá de los médicos, debe incluir a toda la sociedad y a los gobiernos, es por eso que funda la Jimmy Foundation, con el fin de recolectar fondos para la investigación y tratamiento, y tiene innumerables acercamientos a políticos y congresistas haciendo que esta enfermedad, hasta ese momento estigmatizada socialmente, saliera a la luz. Gracias a la contribución de Farber se establecen no solo las bases del tratamiento de quimioterapia, sino una manera de trabajar en cáncer involucrando a la sociedad en todo su ámbito.

En 1898 Marie y Pierre Curie <sup>(6)</sup> descubren el *radium*, y rápidamente se encuentran aplicaciones clínicas. Ya en 1906 habían aparecido 12 libros y más de 80 artículos médicos. En la medida en que es exitoso en tratar tumores, también aparecen una serie de efectos colaterales de los tratamientos con radiaciones. Con avances y desencuentros, la radioterapia evoluciona notablemente hasta establecer los tratamientos modernos cada vez más seguros y efectivos.

Los avances que han seguido a todos estos descubrimientos son innumerables y en la actualidad sumamente prometedores. El estudio mancomunado de investigadores y clínicos permite avances en diversos aspectos de la oncología. El trabajo clínico multidisciplinario y transdisciplinario permite tener terapias cada vez más racionales y científicamente probadas. Drogas biológicas se suman a las químicas del arsenal permanente de tratamiento contra el cáncer y permiten tratamientos dirigidos específicamente a tumores. La hormonoterapia en tumores con receptores hormonales aparece ligada al manejo del cáncer de mama, próstata y otros. La decodificación de ADN permite identificar el gen alterado y definir cuál droga es la más adecuada en cada caso, dando paso a estudios genéticos y moleculares que se han integrado al trabajo diario en la toma de decisiones de los médicos oncólogos.

Por su parte, la cirugía ha tenido notables avances en aspectos reconstructivos, y por sobre todo desde la década del 80 con

el desarrollo de colgajos pediculados y posteriormente colgajos libres microquirúrgicos, logrando más y mejores reconstrucciones en cirugías antes mutiladoras. Cirugías más racionales evolucionan desde la radicalidad inicial de Halsted, hasta lo que conocemos hoy. Algunos ejemplos más notorios son las cirugías endoluminales con láser; cirugías mínimamente invasivas de abdomen, pelvis y cabeza y cuello; cirugías navegadas en neurocirugía, y cabeza y cuello; identificación de ganglios centinelas en melanoma, cáncer de mama, cáncer de piel y cáncer oral; evitando así disecciones ganglionares innecesarias. Últimamente la aparición de cirugía robótica permite resecciones en territorios antes inalcanzables o resecciones con menos secuelas.

Aparecen terapias con objetivos de conservación de órgano que anteriormente serían impensables para Halsted, y que permiten tener mejor calidad de vida, iguales tasas de supervivencia, reinserción social, laboral, etc. Ejemplo de esto son los tratamientos en base a radioterapia y quimioterapia en cáncer de laringe.

Desde la década del 90 aparecen tratamientos basados en protocolos de calidad de vida y medicina basada en evidencia. Se fortalecen tratamientos y cuidados paliativos buscando mejorar la calidad de vida y la calidad de supervivencia, teniendo cada vez más una preocupación por el buen morir.

Aparecen técnicas de rehabilitación innovadoras que permiten reinsertar a los pacientes a sus actividades. Se entiende y se adoptan terapias complementarias, con una visión integradora y holística, bajo el paraguas de la medicina alópata. Se identifican los principales agentes que provocan cáncer y se elaboran estrategias con el fin de prevenir y/o diagnosticar precozmente esta enfermedad. Son notables en este aspecto las campañas desarrolladas con el fin de detectar precozmente cánceres como el de cuello uterino (Papanicolau), de mama (mamografía) y de pulmón (RX y TAC). A esto se suman campañas antibacilo, campañas para la protección de trabajadores del asbesto, últimamente las campañas de vacunación contra el virus papiloma humano y una serie de otras que han hecho que la tasa de cáncer, en algunas áreas específicas, descienda progresivamente.

La aparición de estudios genéticos ha permitido proyectar y pronosticar la aparición de cáncer en pacientes que aún no han desarrollado la enfermedad y en otros casos de pacientes con alto riesgo de desarrollarlo. Esto es particularmente notorio en cáncer de mama, cáncer medular de tiroides, cáncer de colon, cáncer de ovario y otros, lo que ha permitido configurar unidades de consejo genético. Gracias a la investigación continua aparecen diariamente drogas prometedoras, que van engrandando el arsenal de medicamentos antineoplásicos.

La sociedad se involucra cada vez más en el apoyo a pacientes con cáncer y se ha desestigmatizado esta enfermedad, se habla abiertamente de cáncer y no de una *“larga y penosa enfermedad”*. Estamos cada día ganándole un poco más, aunque aún no completamente.

En resumen el tratamiento moderno del cáncer debe considerar:

- Lugares de trabajo especializado, la improvisación es un enemigo letal de esta enfermedad (Centro de Cáncer).
- Educación continua de los profesionales que trabajan en cáncer.
- Investigación.
- Políticas de prevención y diagnóstico precoz, y educación a la comunidad.
- Tratamientos multidisciplinarios. Los comités oncológicos se transforman en el corazón de la estrategia terapéutica para tratamientos curativos y paliativos.
- Protocolización de terapias.
- Rehabilitación especializada. Incorporación de tratamientos complementarios validados, como yoga, musicoterapia, arteterapia, meditación, espiritualidad, reiki, entre otros.
- Cirugía especializada en tratamientos curativos, reconstrucción y tratamientos paliativos.
- Oncología médica especializada.
- Comités oncológicos, comités de rehabilitación, comités éticos.
- Patología, estudios moleculares, estudios genéticos.
- Tecnología acorde a terapias modernas.
- Radioterapia tecnológicamente adecuada y participativa.
- Servicios y cuidados paliativos que permitan el manejo del

dolor, la humanización de los tratamientos de los pacientes y sus familiares.

- Soporte social.
- Políticas que ayuden y protejan a los pacientes con cáncer o pacientes que tengan riesgo.
- Redes de apoyo familiar, laboral y social.
- Soporte económico (en la actualidad seguros y fundaciones).
- Personal de enfermería especializado y humanizado.
- Sistemas de químico farmacéuticos integrados a centros de cáncer.
- Sistemas de recepción, educación, contención, seguimiento y apoyo de pacientes y familiares.
- Unidades de gestión que permitan el manejo de cánceres de alta frecuencia o alto impacto (Centro de mama, Centro de tiroides, Centro de melanoma, Centro de colon, etc).
- Políticas institucionales que permitan el desarrollo de las anteriores.

En Clínica Alemana hemos contado con especialistas en oncología desde sus comienzos, es decir de las décadas de los 70 y 80. Inicialmente con destacados cirujanos como los doctores Weinstein, Luis Castro, Juan Schiller, a los que se han sumado otros progresivamente, hematólogos como el Dr. Timoleón Anguita, oncólogos como los doctores Sergio Kleinman y Conrado Vogel. En el año 1995 se fundó el servicio de radioterapia a cargo del Dr. Raventós. Posteriormente se incorporó la Dra. María Antonieta Rico quien trajo su experiencia en cuidados paliativos desde el Instituto Nacional del Cáncer a nuestra clínica a comienzos de los años 2000.

Hoy hemos formado un departamento multidisciplinario que acoge a diversos profesionales vinculados a los cuidados de

pacientes con cáncer que incluyen enfermeras, kinesiólogos, fonoaudiólogos, terapeutas ocupacionales, psicólogas, químico farmacéuticos, nutriólogos, nutricionistas, especialistas en diversas áreas de la medicina como oncología médica, radioterapia, oncogeriatría, fisiatría, cirugía oncológica, cirugía reconstructiva, paliativistas, cuidados integrales, cuidados complementarios, talleres, y tantos otros que permiten ofrecer un manejo integral a nuestros pacientes.

El cáncer aumenta cada vez más en nuestro país. Debemos estar organizados para prevenirlo, detectarlo y combatirlo. La organización de centros modernos de cáncer permite mejores tratamientos, mejor organización, mejor gestión, y mejores tasas de curación, rehabilitación, reinserción, paliación, calidad de vida y apoyo a los pacientes con cáncer. Este es el objetivo primordial de nuestro centro de cáncer Clínica Alemana.

## Referencias

1. *Hipócrates, médico Griego (460-370 A.C.)*.
2. *Hunter J. Lectures on the Principles of Surgery. Philadelphia: Haswell, Barrington, and Haswell. 1839.*
3. *Bland CS. The Halsted mastectomy: present illness and past history. West J Med. 1981 Jun; 134(6): 549-555.*
4. *Breathnach CS. Rudolf Virchow (1821-1902) and Die Cellularpathologie (1858). J Ir Coll Physicians Surg. 2002 Jan;31(1):43-6.*
5. *Farber S, Diamond LK, Mercer RD, et al. Temporary Remissions in Acute Leukemia in Children Produced by Folic Acid Antagonist, 4-Aminopteroyl-Glutamic Acid (Aminopterin). New England Journal of Medicine, 1948; 238:787-793.*
6. *Kulakowski A. The contribution of Marie Skłodowska-Curie to the development of modern oncology. Anal Bioanal Chem. 2011 Jun; 400(6): 1583-1586.*

## CAPÍTULO 2

## GENERALIDADES DEL CÁNCER

## Epidemiología del cáncer en Chile

**Dr. Hans Harbst S.**

Radioterapeuta  
Departamento de Oncología  
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,  
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: hharbst@alemana.cl

Chile, al igual que otros países del mundo, ha presentado un aumento de la morbilidad y mortalidad por enfermedades no transmisibles (ENT), tanto crónicas como agudas. Dentro de las enfermedades crónicas, las cardiovasculares y el cáncer son las primeras causas de muerte en el país, mientras que las agudas, representadas por traumatismos y envenenamientos, producen un elevado número de muertes y discapacidad en jóvenes.

Las causas de muerte por cáncer en Chile han presentado cambios importantes. Revisando los datos publicados por el Departamento de Estadísticas e Información de Salud (DEIS) del Ministerio de Salud entre los años 2002 y 2012, que es el último disponible, se aprecian varios efectos sobre la población, como envejecimiento poblacional y efectos en los cambios del estilo de vida y hábitos.

Como ejemplo de estos cambios, hace 50 años las enfermedades del sistema respiratorio eran responsables del 20% de las defunciones, cifra bastante parecida al porcentaje de defunciones del conjunto de las enfermedades neoplásicas y del sistema

circulatorio. Actualmente, las defunciones por enfermedades respiratorias son menos del 10% y el conjunto de enfermedades del sistema circulatorio y neoplásicas llega al 52% (cifras de 2012).

**Tabla 1.** Incidencia Cáncer en Chile

Incidencia cáncer en hombres	Incidencia cáncer en mujeres	Incidencia cáncer ambos sexos
Próstata	Mama	Próstata
Estómago	Colo-recto	Mama
Pulmón	Vesícula biliar	Estómago
Colo-recto	Cuello del útero	Colo-recto
Riñón	Pulmón	Pulmón
Linfoma No Hodgkin	Estómago	Vesícula biliar
Vejiga	Tiroides	Cuello del útero
Vesícula biliar	Ovario	Riñón
Testículo	Cuerpo del útero	Páncreas
Hígado	Páncreas	Hígado
Esófago	Riñón	Tiroides
Páncreas	Hígado	Vejiga

Fuente GLOBOSCAN 2012, IARC

De acuerdo con los datos de la segunda Encuesta Nacional de Salud (2009 – 2010) se demuestra que, pese a las políticas públicas, se mantiene una elevada prevalencia de las ENT y sus factores de riesgo, con un 65% de exceso de peso, 40% de fumadores actuales y 88,6% de sedentarismo en el tiempo libre. La mayor parte de estos factores de riesgo muestran un gradiente social, afectando preferentemente a personas con menos años de escolaridad. Una situación inversa se da en el caso del tabaquismo, donde la prevalencia aumenta a medida que el nivel educacional es mayor. La mayoría de las ENT y sus factores de riesgo asociados, presentan diferencias por sexo y rango etario, como también hay diferencias según se trata de población urbana o rural, en desmedro de esta última. La alta prevalencia de hábitos de vida poco saludables queda en evidencia también entre los más jóvenes. En la Encuesta Mundial de Tabaquismo en Jóvenes y la Encuesta de Salud se observa una prevalencia de consumo de cigarrillos de último mes de 33,9% y 30% respectivamente, en los jóvenes encuestados de la Región Metropolitana. Así mismo, Chile es el único país de América con una prevalencia de consumo de tabaco en mujeres de 13 a 15 años superior al 30%. Por otro lado, el estudio de Carga de Enfermedad en Chile del año 2007, evidenció que el Grupo II de enfermedades no transmisibles, definido por la Organización Mundial de la Salud, concentraba el 84% de los AVISA (Años de Vida Saludables). El indicador AVISA acoge el número de años perdidos por discapacidad o muerte prematura, descontados por tiempo futuro y ajustados por el período del ciclo vital en el que el año de vida saludable fue perdido. Esta metodología fue impulsada por el Banco Mundial para orientar el proceso de priorización de problemas de salud.

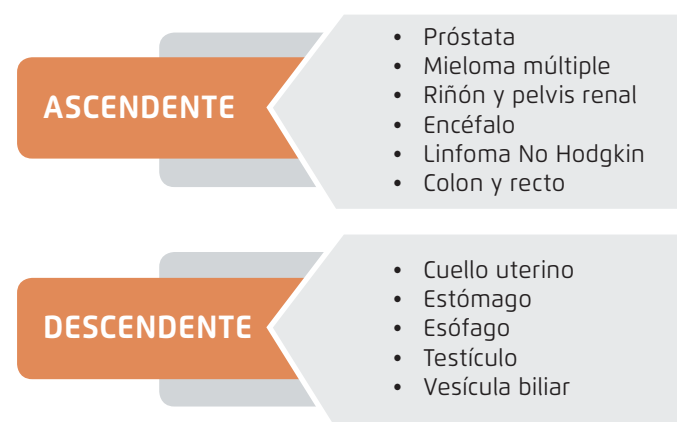
El cáncer contribuye con un 8% de los AVISA a nivel mundial. En este mismo estudio, las neoplasias malignas se encuentran en el séptimo lugar en importancia de AVISA, pese a corresponder a la segunda causa de muerte en Chile, debido a una reducción en su importancia relativa al privilegiar a los grupos de menor edad. La gran mayoría de las muertes por neoplasias malignas se presentan en los adultos y adultos mayores, aumentando la prevalencia a medida que aumenta la edad.

Esto se traduce en 221.529 años de vida perdidos, correspondientes a un 5,2% del total de AVISA de la población chilena del año 2004. Al analizarlo por sexo, la importancia relativa del cáncer en el total de AVISA se mantiene en la séptima posición para los hombres, mientras que en las mujeres asciende al sexto lugar.

El año 2012 las primeras dos causas de muerte por grandes grupos son las enfermedades del sistema circulatorio (159 por 100.000 habitantes) seguidas por las enfermedades neoplásicas (143 por 100.000 habitantes). Sin embargo en las regiones de Arica y Parinacota, Iquique, Antofagasta y Aisén el cáncer constituye la primera causa de muerte. Además, desde el año 2007, nueve de las Regiones sobrepasan la tasa de mortalidad por cáncer del país y son del norte al sur: Arica y Parinacota, Tarapacá, Antofagasta, Coquimbo, Valparaíso, Maule, Biobío, Araucanía, Los Ríos y Magallanes.

Por otro lado, las proyecciones al 2012 de las tasas de mortalidad por cáncer muestran que existen algunos tipos de cáncer con una presentación ascendente o descendente y otros con una presentación estable. Dentro de los tipos de cáncer ascendentes se encuentran el cáncer de próstata y el de colon y recto (ver Figura N°1).

**Figura 1. Cánceres según tendencia de la Tasa de Mortalidad. Chile 2012**  
Fuente: Elaborado por Unidad VENT y Estudios, depto. Epidemiología, DIPLAS-MINSAL



Tasa Proyectada vía Modelo Exponencial al 2012 para Causas de Murray entre 1985 y 2007. Fuente: Bases de datos Defunciones del Ministerio de Salud.

Estas variaciones se deben probablemente no solo a los cambios de hábitos y estilos de vida, sino también a los programas de salud pública como el plan de Garantías Explícitas en Salud (GES) que puede haber contribuido a la reducción de la mortalidad en el cáncer cérvicouterino, gástrico y biliar.

### ¿Qué puede hacer el individuo para prevenir el cáncer?

Una iniciativa que es aplicable a la realidad de Chile es el Código Europeo contra el Cáncer. Ya se dispone de la 4ª versión de este código, que se centra en medidas que cada ciudadano puede tomar para contribuir a prevenir el cáncer. Todas las recomendaciones tienen un respaldo científico y apuntan a las causas de cáncer o intervenciones que disminuyen el riesgo de morir por esta enfermedad. Por ende, para el individuo existe un beneficio científicamente establecido, aunque se reconoce que obviamente no se puede con esto prevenir la totalidad de los cánceres.

1. No consumir tabaco en ninguna forma.
2. Evitar el consumo de tabaco en el hogar y apoyar políticas antitabaco en el lugar de trabajo.
3. Evitar el sobrepeso y manejar en forma activa la obesidad.
4. Promover la actividad física y limitar el sedentarismo.
5. Alimentación saludable privilegiando el consumo de gran cantidad de cereales integrales, legumbres, frutas y verduras. Limitar los alimentos hipercalóricos (ricos en azúcar o grasa) y evitar las bebidas azucaradas. Evitar la carne procesada, limitar el consumo de carne roja y de alimentos con mucha sal.
6. Limitar el consumo de alcohol, aunque lo mejor para la prevención del cáncer es evitar completamente las bebidas alcohólicas.

7. Evitar una exposición excesiva al sol, sobre todo en niños. Utilizar protección solar. No usar cabinas de rayos UVA.
8. En el trabajo, el individuo se debe proteger de las sustancias cancerígenas, cumpliendo las instrucciones de la normativa de protección de la salud y seguridad laboral.
9. Las mujeres deben privilegiar la lactancia materna, que reduce el riesgo de cáncer de la madre. La terapia hormonal sustitutiva aumenta el riesgo de determinados tipos de cáncer, por lo cual se debe limitar a mujeres que presentan una fuerte indicación.
10. Es importante participar en programas de vacunación contra la hepatitis B (los recién nacidos) y el papilomavirus virus del papiloma humano (VPH) (las niñas y también los niños).
11. Se debe promover la participación en programas organizados de tamizaje (*screening*) del cáncer:
  - colorrectal (hombres y mujeres)
  - de mama (mujeres)
  - cervicouterino (mujeres).

El éxito de la prevención del cáncer exige que las políticas y acciones de la salud pública apoyen estas acciones individuales.

### Referencias

1. Departamento de Estadísticas e Información de Salud, Ministerio de Salud de Chile. [www.deis.cl](http://www.deis.cl)
2. *Rev. Med. Clin. Condes* - 2013; 24(4) 531-552.
3. *Primer Informe de Registros Poblacionales de Cáncer de Chile Quinquenio 2003 a 2007, Unidad de Vigilancia de Enfermedades No Transmisibles y Estudios, Departamento de Epidemiología, División Planificación Sanitaria, Subsecretaría de Salud Pública, Ministerio de Salud de Chile.*
4. *International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. www.iarc.fr*
5. *GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Evidence, Mortality and Prevalence worldwide in 2012. En http://globocan.iarc.fr, accesado noviembre 2015.*

# Las teorías de la evolución y de la ecología en el cáncer

### Dr. Andreas Kullak B.

Traumatólogo Unidad Tobillo y Pie  
Departamento de Traumatología  
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,  
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Sociedad de Paleontología de Chile

Contacto: akullak@alemana.cl

### Teoría de la evolución y origen del cáncer

Hace 3 billones de años comenzó la división celular <sup>(1,2)</sup>. La transición a una identidad multicelular ocurre hace 1-2 billones de años. Con el primer multicelular aparece el primer cáncer <sup>(3)</sup>. El paso de la uni a multicelularidad conlleva una diferenciación celular fundacional: es la diferenciación de las células en células germinales (que reproducen al multicelular) y en células madre (que reproducen sus células somáticas). Esta “pequeña” diferenciación celular, que se habría repetido en forma independiente en distintas líneas taxonómicas <sup>(4)</sup>, implicó una compleja selección natural de mecanismos que regulen la capacidad de replicación, migración, clonación, diferenciación y adherencia celular. Todos estos mecanismos celulares son absolutamente necesarios en la embriogénesis, pero una vez constituido el soma, son “silenciados” epigenéticamente en la denominada diferenciación celular.

Ante una falla en esta regulación celular (causada por mutaciones en oncogenes o en los genes supresores de tumores<sup>(5)</sup>),

una falla en la capacidad de reparación del ADN (inestabilidad en microsatelites genéticos <sup>(6,7,8)</sup>) o una falla en el número de cromosomas (células aneuploide<sup>(9)</sup>) responde el sistema inmune. Este aparece en los vertebrados hace 500 millones de años con la inserción por un retrovirus de una proto-inmunoglobulina en el genoma, que es la base del complejo mayor de histocompatibilidad. Los mecanismos inmunes para la regulación celular se basan en la detección y eliminación (apoptosis) de células precancerígenas. La envergadura de esta apoptosis es de tal magnitud, que el ritmo de reposición celular en el cuerpo humano es de 500 billones de células diarias <sup>(10)</sup>.

La vulnerabilidad al cáncer radica en que la acumulación de 7-9 mutaciones en los mecanismos epigenéticos reguladores de la diferenciación celular los puede desfuncionalizar y producir neoplasias <sup>(11)</sup>. Esta acumulación de 7 a 9 mutaciones en estos genes reguladores ocurre de manera más frecuente de lo que se piensa habitualmente, si se tiene en cuenta que un cigoto unicelular origina  $N = 10^{13-14}$  células (lo que significan  $10^{13-14} - 1$

divisiones celulares) y esto lo hace con una tasa de mutación por gen por división celular de  $10^{-7} - 10^{-6}$ . Según estos órdenes de magnitud, se producen  $10^6 - 10^7$  (!) eventos mutacionales por gen distribuido en las distintas células de un individuo a lo largo de su vida<sup>(11)</sup>.

La desregulación celular ocurre con mayor probabilidad en genomas inestables, lo que significa que los tejidos somáticos seleccionan favorablemente la inestabilidad genética por la sencilla razón de que una mayor tasa de mutaciones favorece la desregulación y, con ello, un aumento en la capacidad de multiplicación<sup>(9)</sup>. Ocurre la desregulación epigenética se liberan todo tipo de diferenciaciones celulares. El resultado no es un tumor monoclonal, sino que una comunidad celular heterogénea estrechamente integrada entre sí y con el tejido circundante, capaz de obtener de él los recursos para crecer y replicarse más velozmente que las células que las originaron<sup>(13)</sup>, sustituyéndolas paulatinamente. Este fenómeno de sustitución de células normales por las precancerígenas se llama selección somática y actúa a una escala de población celular (en el órgano de un individuo) y a una escala de tiempo de años a décadas. Todos tenemos selección somática de miles de clones de células precancerígenas y si viviéramos lo suficiente, entonces probablemente todos los hombres llegarían a tener cáncer de próstata y todas las mujeres un cáncer mamario<sup>(2)</sup>.

Si junto a esta desregulación además existe una falla en la detección y eliminación de las células premalignas y neoplásicas, estas tienden a incrementar en tal grado que afectan la capacidad de replicación del individuo, por la simple razón de que son los individuos que no están afectados por un cáncer los que tienen una mayor capacidad de reproducirse (*fitness*) y predominarán en el grupo aportando su composición genética más resistente a los cánceres. Este fenómeno de sustitución con predominio de los resistentes al cáncer en composición poblacional, se llama selección de individuos y es el fenómeno que contrarresta el efecto de la selección somática. Esta actúa a escala de población de grupos de individuos y a escala de tiempo en miles de años.

## Teoría de la evolución y vulnerabilidad al cáncer

La teoría evolutiva predice dos cosas con respecto al cáncer: 1) que la selección individual favorece la selección de mecanismos contra el cáncer en la medida en que también favorecen la reproducción (mayor *fitness*)<sup>(14,15)</sup> y 2) que después de la edad reproductiva es muy habitual el desarrollo de tumores in situ, los que, dada la eficacia de los mecanismos supresores, pocas veces terminan en un cáncer clínico<sup>(16)</sup>. Al menos cinco mecanismos evolutivos<sup>(17,3)</sup> y cuatro características evolutivas del ser humano<sup>(2)</sup> explican respectivamente la persistencia del cáncer en la evolución y el por qué la especie humana es la que tiene una mayor incidencia de cáncer.

## Los mecanismos evolutivos y cáncer

1. El mecanismo llamado "*mismatch*" o la falta de adaptación a los cambios ambientales (ejemplo: presencia de asbesto y cáncer pulmonar, tabaco y cáncer).
2. El mecanismo de co-evolución. La co-evolución con patógenos produce el 20% de los cánceres: virus de la hepatitis B o C y cáncer hepático, el virus del papiloma humano y cáncer cervicouterino, el virus de Epstein Barr y cáncer linfático, el *helicobacter pylori* y cáncer gástrico<sup>(18, 19)</sup>.
3. "*Constrains*" o las limitaciones de la evolución y se refiere a lo que la evolución no puede hacer, esto es, evitar las mutaciones.
4. "*Trade-off*" o la ventaja a expensas de una desventaja y se refiere a que toda nueva adaptación tiene un costo biológico (ejemplo: un aumento de la capacidad de reparación o crecimiento tiene un riesgo de cáncer asociado).
5. El "*trade off*" reproductivo o el costo en salud materna a favor de la reproducción. Un rasgo en favor de la gestación y crianza a costa de la salud (ejemplo: la inducción hormonal de crecimiento mamario versus cáncer de mama, un trofoblasto invasor versus cáncer uterino).



## Las características evolutivas humanas y cáncer:

1. Tienen una vida post-reproductiva (por definición un periodo poco sensible a la selección natural) bastante larga, permitiendo la expresión clínica de todo lo que la reproducción no seleccionó, tales como las enfermedades crónicas, degenerativas y el cáncer.
2. Tiene un trofoblasto invasor. Hace 15 millones de años el ancestro común de humanos, gorilas y chimpancés evolucionó con un trofoblasto invasor, es decir, constituido por células madres fetales con gran capacidad invasiva de las arterias espirales maternas, dotando al feto de una ventaja en la obtención de recursos metabólicos. Esta ventaja se contrapone posteriormente en la adultez al mayor riesgo de cáncer metastásico materno <sup>(20)</sup> (ejemplo de “trade off”) y preeclampsia <sup>(21)</sup> (ejemplo “trade off” reproductivo).
3. La maladaptación (*mismatch*) a los cambios asociados a la civilización son cancerígenos: el alcohol, el tabaco, la dieta hipercalórica rica en grasas, los anticonceptivos, la contaminación del aire y del agua, y la cocción prolongada a altas temperaturas, entre otros.
4. Los cánceres en órganos reproductivos están asociados a la peculiar sexualidad de la especie humana: tienen ciclos ovulatorios continuos, una receptividad permanente y potencial para una actividad sexual ininterrumpida.

## Teoría de la evolución y mecanismos defensivos seleccionados

Los mecanismos defensivos seleccionados no son sólo los basados en la eliminación del tumor, sino que también aquellos basados en la adaptación al tumor. La razón está en el elevado costo de la eliminación del tumor: disminuye el *fitness*. La adaptación es un mecanismo eficaz en el control de daño, cuya fortaleza está en minimizar el costo biológico manteniendo la capacidad de reproducción (*fitness*). Por la misma razón, prevalece la selección de mecanismos adaptativos por sobre los de eliminación en el caso de numerosos patógenos y parásitos.

Esto es concordante con los cánceres sólidos que demoran años en emerger clínicamente y lo hacen preferentemente en el periodo post-reproductivo. La relevancia de la adaptación en la incidencia del cáncer es desconocida <sup>(15)</sup>. Esta especulación abre la interesante idea de considerar quimioterapias de bajas dosis, en dosis suficiente para el control o supresión de un cáncer incipiente, pero sin favorecer la selección de clones quimioresistentes <sup>(15)</sup>.

Una “quimioterapia de bajas dosis” es el caso del arsénico en Antofagasta (Chile) y del cáncer de mama incipiente. Hasta 1958, Antofagasta tenía un promedio de 90 µg/L de arsénico en el agua potable y tasas de mortalidad por cáncer de mama similares al resto del país. Entre 1958 y 1970, el agua potable para la gran ciudad de Antofagasta aumentó la concentración de arsénico a un promedio de 870 µg/L <sup>(22)</sup> y se constató una disminución de la mortalidad por cáncer de mama a la mitad, con respecto a la V Región (RR = 0,51; IC del 95%: 0,40 hasta 0,66; p < 0,0001). Para el periodo entre 1965-1970, las mujeres menores de 60 años experimentaron una reducción del 70% en la mortalidad por cáncer de mama (RR = 0,30, 0,17-0,54; p < 0,0001) <sup>(23)</sup>. A partir de 1970 una planta removedora de arsénico redujo el arsénico en el agua potable de Antofagasta a concentraciones de entre 110µg/L <sup>(23)</sup> y 40µg/L <sup>(24)</sup>. Lo que se observó fue el aumento de la mortalidad por cáncer de mama en la población de Antofagasta hasta igualar el promedio nacional. Los estudios de cultivo de células de cáncer de mama mostraron apoptosis en concentraciones de arsénico cercanos a los estimados para las personas de Antofagasta <sup>(23)</sup>. Esta observación sugiere que una dosis de arsénico semejante a las ingeridas por la población de Antofagasta entre los años 1958 y 1970, inhibe el cáncer de mama incipiente. A esas dosis no se favorece la selección de clones tumorales, lo que se favorece es la apoptosis. El fenómeno opuesto se observó en el cáncer de los órganos que concentran los tóxicos: la vejiga concentra arsénico y el pulmón en fumadores suma al arsénico el efecto cancerígeno del tabaco. La mortalidad del cáncer de ambos órganos aumentó durante el periodo de agua potable con arsénico en altas concentraciones <sup>(21, 23)</sup>. Esto sugiere que con el

aumento de la dosis o la combinación de toxinas en esos órganos se aumentó la selección somática de clones resistentes. En la actualidad, la concentración de arsénico de la II región es menor a 10µg/L<sup>(23)</sup> cumpliendo plenamente las normas de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

### Heterogeneidad celular tumoral

A escala celular la genómica ha podido evidenciar la enorme heterogeneidad celular para el mismo cáncer<sup>(18)</sup>, lo que explica la variación en su respuesta terapéutica<sup>(3)</sup>. Es importante comprender la heterogeneidad celular, porque es la materia prima en la cual ocurre la selección somática, un proceso inevitable (pero manipulable) que define la resistencia terapéutica: a mayor diversidad celular, más probabilidades hay de contar con la presencia de variantes resistentes y proliferantes. Esto se correlaciona muy bien con lo observado para el esófago de Barret y el cáncer mamario<sup>(3)</sup>. El origen de la heterogeneidad está en la inestabilidad genética de algunas células. Se postula la existencia de un fenotipo celular genéricamente inestable (fenotipo mutagénico), que tendría un importante rol en las etapas tempranas de crecimiento y progresión tumoral<sup>(9,25)</sup>.

Cálculos teóricos sobre mutaciones apoyan la tesis de que muchas de las mutaciones que definen el cáncer y su resistencia terapéutica, ocurren en etapas muy tempranas del crecimiento de un individuo (fetal), en el que una mutación única puede transmitirse a millones de células hijas<sup>(26)</sup>. Se desconocen los factores que contribuyen a la fidelidad de la replicación celular. El seguimiento de las personas con mayor heterogeneidad ofrecería una oportunidad de entender y predecir el fenómeno. Un ejemplo, en el que se desea evitar la heterogeneidad, es la replicación celular inducida hormonalmente<sup>(3)</sup>, especialmente la mama. Con la maduración hormonal de la mama coincide un brusco incremento en la incidencia de cáncer mamario<sup>(27)</sup>.

A una escala molecular, la genómica propone al genoma como la molécula protagonista con una capacidad autocatalítica que compite por los recursos presentes en el microambiente con la finalidad de auto replicar sus propias secuencias (teoría del

“gen egoísta”<sup>(28)</sup>). A esta escala el concepto de selección natural ocurre si un gen se replica a costa de otro(s) genes y/o cuando estos genes se pueden ver seleccionados a su vez por los cambios en el micro-medioambiente producidos como consecuencia de su replicación, por ejemplo, por medio de la síntesis de proteínas<sup>(9)</sup>. De este modo se establece una interacción de selección recíproca entre genes y microambiente. Al margen de la controversia dada por la aplicación de ese modo del concepto de la selección natural a escala molecular, la importancia está en haber generado una fundamentación a nivel físico y molecular de cómo y porqué la selección natural opera con una dinámica no lineal, sino que recíproca.

Esto cambia la perspectiva para comprender la selección natural a nivel celular y molecular. A nivel celular una mutación pudiera favorecer la selección de una célula por sobre otras en un microambiente tisular específico a lo largo del tiempo, en la medida que en que ocurran más replicaciones celulares manteniendo ventajas para la mutación. A nivel molecular el gen sólo se replica o muta, pero no se selecciona. La replicación fiel, sin mutación, conserva las secuencias y la replicación con mutación implica alteración o pérdida de la secuencia. Sólo si el gen mutado se replica, entonces el gen mutante se conserva, perdura, en la línea del tiempo<sup>(9)</sup>. De este modo esta perspectiva establece el proceso de perdurar a nivel molecular y el de prevalecer a nivel celular. Ambos niveles, al igual que los demás niveles de integración, están enlazados en dinámicas recíprocas con su respectivo microambiente: a nivel molecular con la microecología intracelular, a nivel celular con la microecología tisular, a nivel de organismo con la ecología y a nivel de poblaciones a lo largo del tiempo (evolución de las poblaciones) con la ecología global.

### Heterogeneidad celular y microecología tisular

La heterogeneidad y mutagenicidad neoplásica son marcadores de resistencia terapéutica<sup>(3)</sup>, porque se asocian a la producción de factores que son capaces de modificar el ciclo celular: generan apoptosis, síntesis de telómeros y angiogénesis tumoral. El efecto en la selección somática de una quimioterapia en altas

dosis es en favor de los clones más resistentes, por lo que un algoritmo terapéutico calibrado a las características específicas de la heterogeneidad y la microecología tumoral pudiera ser más eficiente en prolongar la supervivencia<sup>(3)</sup>. Los cambios microambientales son considerados causantes de la progresión y resistencia terapéutica de un cáncer<sup>(29)</sup> y la teoría ecológica orienta a la exploración de estrategias basadas en modificaciones microambientales, tales como entorpecer farmacológicamente una neoangiogénesis<sup>(18)</sup>. Al bloquear eficazmente una neoangiogénesis, el tumor compensa la mayor demanda de irrigación con hiperflujo e hiperpermeabilidad. La consecuencia es la formación de edema, aumento de la presión tisular circundante, colapso de la microcirculación tumoral<sup>(30)</sup> y la tan buscada necrosis tumoral. Lamentablemente esto no se cumple siempre, ni menos en todo el tumor. La natural variación de la densidad y del flujo microvascular en el tumor determinan distintos gradientes de recursos metabólicos, los que definen distintos microambientes intratumorales que a su vez favorece la selección, entre otras células, a las células neoplásicas capaces de liberar localmente VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*)<sup>(3)</sup> e inducir neovascularización.

Otra línea de investigación microecológica se centra en bloquear el rol del soporte metabólico y facilitador en la replicación tumoral de las células no-tumorales vecinas. Sin embargo, esta estrategia podría tener un resultado contrario al deseado, porque podría favorecer la selección de células capaces de sobrevivir, ya sea deteniendo transitoriamente su replicación para así sobrevivir, o las con una mayor capacidad de migración celular, favoreciendo las metástasis<sup>(3)</sup>.

### Co-evolución y resistencia terapéutica

Las células cancerígenas co-evolucionan, es decir, se adaptan por selección somática a la presencia del sistema inmune y de los microorganismos<sup>(3)</sup>. Las células somáticas también coevolucionan con los microbiomas<sup>(31)</sup>. La presencia de algunos microorganismos en estos microbiomas está asociada a cánceres bien específicos, tales como el cáncer colo-rectal, gástrico, oral, esofágico, mamario, pulmonar y cánceres hematológi-

cos<sup>(32)</sup>. Los mecanismos son diversos: a la bien documentada vulnerabilidad neoplásica inducida por una inflamación<sup>(33)</sup>, se han agregado la vía inflamatoria a distancia y la inducción de fenotipos móviles e invasores a partir de células neoplásicas estacionarias benignas<sup>(34)</sup>. Lo que tienen en común todas estas vías es una co-evolución que selecciona los microorganismos capaces de modificar las conductas de células somáticas a su favor, subseleccionando de ese modo características neoplásicas<sup>(3)</sup>. El ejemplo son los microbiomas del tubo digestivo, donde las bacterias explotan metabólicamente al huésped induciendo criptas en las cuales se ubican los biomas con los comensales involucrados en el normal funcionamiento del aparato digestivo<sup>(19)</sup>. La vulnerabilidad a las neoplasias del tubo digestivo derivaría de la capacidad de los comensales de inducir y regular las criptas: modifican la estructura, el epitelio y regulan la secreción del mucus en las criptas a su favor. Un bioma normal es homogéneo y se desprende fácilmente de la mucosa, a diferencia del observado en las criptas de los adenomas colorectales, los cuales están más adheridos y tienen un aumento de las proteobacterias y una disminución de los bacteroides<sup>(35)</sup>. Las bacterias también explicarían la formación de las criptas del esófago de Barrett, ausente en el esófago normal y considerado un signo de premalignidad<sup>(19)</sup>.

### Teoría ecológica y regresión del cáncer

Las teorías ecológicas que explican la extinción de especies sugieren centrar la atención en procesos como la destrucción del microhabitat, la limitación de recursos, la competencia celular y el bloqueo de procesos reproductivos. Pero para predecir el resultado deseado se necesitan mejores marcadores tumorales y una estrategia fundada. Un ejemplo es la terapia con antígenos monoclonales anti VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), destinados a limitar la angiogénesis del tumor. El resultado terapéutico es dispar, porque la respuesta tumoral a la hipoxia es la secreción de factores angiogénicos por vías metabólicas alternativas<sup>(36)</sup>. Con ello no solo se neutraliza el efecto buscado, sino que se favorece la selección de una mayor movilidad celular, lo que aumentaría la tasa de metástasis<sup>(3)</sup>.

## Conclusión

La teorías de la evolución y de la ecología explican por qué el cáncer seguirá existiendo, el por qué la monoterapia produce mayor riesgo de resistencia terapéutica y sugiere una quimioterapia supresora de bajas dosis para el tratamiento de lesiones neoplásicas incipientes<sup>(15)</sup>, calibrada para maximizar la apoptosis tumoral y minimizar el riesgo de selección somática de quimioresistentes.

## Referencias

- Mulkidjaniana A, Bychkov A, Dibrova D, et al. Origin of first cells at terrestrial, anoxic geothermal fields. *PNAS*. Published online February 13, 2012; 821–830.
- Stearns S. Cancer as an evolutionary process: 1. Introduction to cancer. Yale courses, 2014. [https://www.youtube.com/playlist?list=PLh9mgdi4rNezHkcbM3s4keEidvSs\\_YIHH](https://www.youtube.com/playlist?list=PLh9mgdi4rNezHkcbM3s4keEidvSs_YIHH)
- Aktipis CA, Nesse RM. Evolutionary foundations for cancer biology. *Evolutionary Applications*, 2013; 6: 144–159.
- Pfeiffer T, Bonhoeffer S. An evolutionary scenario for the transition to undifferentiated multicellularity. *PNAS* February 4, 2003 vol. 100 no. 3 1095–1098.
- Vogelstein B, Kinzler KW. The multistep nature of cancer. *Trends Genet* 1993;9:138–41.
- Fishel R, Lescoe MK, Rao MR, et al. The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cell* 1993;77:167.
- Leach FS, Nicolaides NC, Papadopoulos N, et al. Mutations of a mutS homolog in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cell* 1993;75:1215–25.
- Lothe RA. Microsatellite instability in human solid tumors. *Mol MedToday* 1997;3:61–8.
- Breivik J. *Seminars in Cancer Biology* 15 (2005) 51–60.
- Cooper GM, Hausman RE. *The cell: a molecular approach*. 4th ed. ASM Press, Sinauer Associates, Washington, D.C, Sunderland, Mass 2009.
- Stearns S. Cancer as an evolutionary process: 2. Why we are susceptible. Yale courses, 2014. [https://www.youtube.com/playlist?list=PLh9mgdi4rNezHkcbM3s4keEidvSs\\_YIHH](https://www.youtube.com/playlist?list=PLh9mgdi4rNezHkcbM3s4keEidvSs_YIHH)
- Stearns S, Medzhitov R. 2015. *Evolutionary Medicine*; Ed. Sinauer Associates Inc., ISBN 978-1-60535-260-2.
- Campbell PJ, Pleasance ED, Stephens PJ, et al. Subclonal phylogenetic structures in cancer revealed by ultra-deep sequencing. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008; 105:13081–13086.
- DeGregori J. Evolved tumor suppression: why are we so good at not getting cancer? *Cancer Research*. 2011; 71:3739–3744.
- Hochberg ME, Assenat TF, Hibner U, et al. Preventive Evolutionary Medicine of Cancers. *Evol Appl*. 2013 Jan; 6(1): 134–143.
- Bissell MJ, Hines WC. Why don't we get more cancer? A proposed role of the microenvironment in restraining cancer progression *Nature Medicine* 2011; 17:320–329.
- Nesse RM, Ganten D, Gregory RT et al. Evolutionary molecular medicine. *J Mol Med*. Online 2012, 29 April.
- Thomas F, Fisher D, Fort P, et al. Applying ecological and evolutionary theory to cancer: a long and winding road. *Evol Appl*. 2013 Jan; 6(1): 1–10.
- Yu LC, Wang JT, Wei SC, et al. Host-microbial interactions and regulation of intestinal epithelial barrier function: from physiology to pathology. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*. 2012; 3:27–43.
- Crosley EJ, Elliot MG, Christians JK, et al. Placental invasion, preeclampsia risk and adaptive molecular evolution at the origin of the great apes: evidence from genome-wide analyses. *Placenta*. 2013 Feb;34(2):127-32.
- Stearns, S. What is a Patient? Patients have an ancient history. Yale courses, 2014. [https://www.youtube.com/playlist?list=PLh9mgdi4rNezHkcbM3s4keEidvSs\\_YIHH](https://www.youtube.com/playlist?list=PLh9mgdi4rNezHkcbM3s4keEidvSs_YIHH)
- Marshall G, Ferreccio C, Yuan Y, et al. Fifty-year study of lung and bladder cancer mortality in Chile related to arsenic in drinking water. *J Natl Cancer Inst*. 2007; 99 (12):920–928.
- Smith AH, Marshall G, Yuan Y, et al. Rapid Reduction in Breast Cancer Mortality with Inorganic Arsenic in Drinking Water. *EBioMedicine*. 2014 Nov 1;1(1):58-63.
- Ferreccio C, Gonzalez C, Milosavljevic V, et al. Lung Cancer and Arsenic Concentrations in Drinking Water in Chile. *Epidemiology* 2000 Nov;11(6):673-9.
- Datta R, Gutteridge A, Swanton C, et al. Modelling the evolution of genetic instability during tumor progression. *Evolutionary Applications* 2012; 6: 20-23.
- Frank SA. Evolution in health and medicine Sackler colloquium: Somatic evolutionary genomics: mutations during development cause highly variable genetic mosaicism with risk of cancer and neurodegeneration. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010; 107(Suppl 1):1725–1730.
- American Cancer Society. 2012. *Cancer Facts & Figures 2012*. Atlanta. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-031941.pdf>.
- Dawkins R. *The selfish gene*. 2nd ed. Oxford: Oxford University. Press; 1989.
- Nakasone ES, Askautrud HA, Kees T, et al. Imaging tumor-stroma interactions during chemotherapy reveals contributions of the microenvironment to resistance. *Cancer Cell*. 2012; 21:488–503.
- Nagy JA, Dvorak AM, Dvorak HF. Vascular hyperpermeability, angiogenesis, and stroma generation. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012 Feb;2(2):a006544.
- The NIH HMP Working Group. The NIH Human Microbiome Project. *Genome Res*. 2009 Dec; 19(12): 2317–2323.
- Arthur JC, Jobin C. The struggle within: microbial influences on colorectal cancer. *Inflamm Bowel Dis*. 2011; Jan;17(1):396-409.
- Grivnennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation and cancer. *Cell*. 2010 Mar 19;140(6):883-99.
- Hoffman P, Vouret-Craviari V. Microbes-induced EMT at the crossroad of inflammation and cancer. *Gut Microbes*. 2012 May-Jun;3(3):176-85.
- Shen XJ, Rawls JF, Randall T, et al. Molecular characterization of mucosal adherent bacteria and associations with colorectal adenomas. *Gut Microbes*. 2010 May-Jun;1(3):138-47.
- Grepin R, Pages G. Molecular mechanisms of resistance to tumour anti-angiogenic strategies. *Journal of Oncology* 2010; 835680.

## Oncogeriatría: la mirada necesaria

### Dr. Eric Blake P.

Geriatra  
Departamento de Medicina Interna  
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,  
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: eblake@alemana.cl

### Introducción

El cáncer es una enfermedad muy propia del adulto mayor (AM). Cerca del 60% de los casos nuevos y el 70% de la mortalidad por cáncer ocurre en mayores de 65 años. Sin embargo, los AM están muy subrepresentados por exclusión de los estudios clínicos, por razones de comorbilidad o discapacidad y muchos datos se extrapolan de poblaciones más jóvenes <sup>(6,7,8)</sup>.

La incidencia y la mortalidad por cáncer aumentan constantemente a lo largo de la vida <sup>(1,2)</sup>. Solo el cáncer de mama y el cáncer broncopulmonar, vienen a declinar levemente después de los 80 años <sup>(1)</sup>.

Los cánceres más frecuentes en mayores de 70 años en Chile son próstata; estómago y broncopulmonar en el hombre y vesícula biliar y mama en la mujer y su incidencia prácticamente sólo se incrementa con la edad <sup>(2)</sup>.

### Epidemiología del adulto mayor

El AM presenta más comorbilidades, deterioro mental y funcional que la población general.

**Tabla 1.**

CONDICIÓN	POBLACIÓN GENERAL	MAYORES DE 65 AÑOS
Disminución audición <sup>1</sup>	49%	91%
Disminución visión <sup>1</sup>	41%	94%
Hipertensión arterial <sup>2</sup>	27%	75%
Diabetes Mellitus <sup>2</sup>	9%	26%
Riesgo cardiovascular alto <sup>2</sup>	16%	43%

1. Ministerio de Salud. Resultados Primera Encuesta de Salud. Chile 2003

2. Ministerio de Salud. Resultados Segunda Encuesta de Salud. Chile 2009-2010

Tabla 2.

CONDICIÓN	60 a 69 años	70 a 79 años	80 y más años
Deterioro cognitivo <sup>2</sup>	7%	13%	21%
Discapacidad en desempeño de AVD* <sup>2</sup>	3%	4%	16%

\*AVD: Actividades de la Vida Diaria

2. Ministerio de Salud. Resultados Segunda Encuesta de Salud. Chile 2009-2010

Lo anterior evidencia un paciente que ofrece una complejidad mayor que el paciente adulto, tanto por la mayor carga de enfermedad que ya trae, el mayor riesgo de interacciones medicamentosas y peor tolerancia a los tratamientos, como por su capacidad para tomar decisiones y su condición de funcionalidad.

### Consideraciones en el adulto mayor con cáncer

El envejecimiento y la carcinogénesis se encuentran conectados por varios mecanismos que sería largo de detallar en este artículo, pero que se relacionan con inestabilidad genética, microambiente oncogénico facilitado por el envejecimiento de los sistemas inmune y endocrino, y acortamiento de telómeros, entre otros <sup>(3)</sup>.

Los distintos cánceres tienen diferentes comportamientos según la edad del huésped. Hay algunos más agresivos en el AM, tales como la Leucemia Mieloide Aguda, Linfoma No Hodgkin y el Cáncer de Ovario. Y otros se comportan de manera más indolente, como el cáncer de mama <sup>(5)</sup>.

La edad por sí sola no es un buen predictor de expectativa de vida, sino que el envejecimiento se asocia a múltiples cambios fisiológicos, que son agravados por las comorbilidades, discapacidades y síndromes geriátricos <sup>(4)</sup>. Estos sí tienen un impacto significativo en la expectativa de vida y además generan temor a potenciales mayores efectos secundarios de las quimioterapias y de las demás opciones terapéuticas.

Lo anterior, obliga a plantear objetivos de tratamiento en el AM, diferentes que en la población más joven, buscando mejorar

la calidad de vida, ya que es menos esperable aspirar a una ganancia en sobrevida <sup>(9)</sup>.

### Exámenes preventivos y detección precoz

Por la incidencia de cáncer que se ha señalado en AM, su detección precoz mantiene una alta importancia.

La guía *Cancer Screening in the United States, 2015*<sup>(10)</sup>, publicada por CA Cancer Journal Clinical, recomienda en detección precoz de cáncer mamario, un examen clínico y mamografía anual desde los 40 años, sin límite de edad.

En cáncer cervicouterino, la misma guía recomienda suspender todo *screening* a partir de los 65 años, si los tres últimos PAP son negativos, o si los dos últimos PAP más detección de Virus Papiloma son negativos, realizados dentro del período 10 años y el examen más reciente dentro de los 5 últimos años.

En relación con el cáncer colorectal, existe una variedad de métodos de detección precoz, basados en la pesquisa de sangre oculta en deposiciones y/o visión directa y/o visión indirecta del colon. No discutiremos en este apartado las ventajas y desventajas de cada una de ellas. Cualquiera sea el método que se escoja, se recomienda iniciarlo a partir de los 50 años y aplicarlo cada 3, 5 ó 10 años, según el examen escogido, sin establecerse un límite de edad <sup>(10)</sup>.

Para el cáncer de próstata se recomienda el tacto rectal y el Antígeno Prostático Específico a todo hombre mayor de 50 años, con al menos 10 años de expectativa de vida, previamente informado de los riesgos, beneficios e incertezas de los métodos <sup>(10)</sup>.

En relación con el límite de edad para continuar realizando exámenes preventivos, la Guía para Servicios Clínicos Preventivos 2014, publicada por Agency for Healthcare Research and Quality de Estados Unidos <sup>(11)</sup>, señala que no hay información suficiente para recomendar continuar un examen mamográfico anual después de los 75 años, pero no lo desaconseja.

Para el cáncer colorectal, la misma guía recomienda realizar *screening* hasta los 75 años. Entre los 75 y los 85 años, sólo en casos calificados. Y sobre los 85 años, recomienda abstenerse del todo.

En términos generales, la expectativa de vida individual, asociada a la edad cronológica, parece un índice apropiado para poner límite a exámenes de detección precoz de cánceres, considerando la historia natural de cada neoplasia.

### Toma de decisiones

Enfrentados al diagnóstico de cáncer en AM, se debe considerar la expectativa de vida del paciente para evaluar la necesidad de tratar el cáncer diagnosticado, o de exponerlo a las consecuencias de posibles complicaciones, pues esta puede ser más corta que la supervivencia esperada sin tratamiento. Lo anterior permitirá orientar los objetivos del tratamiento <sup>(13)</sup>.

Según la respuesta, pueden plantearse objetivos distintos de tratamiento: si la expectativa de vida es baja, el tratamiento será la paliación de los síntomas. Si, en cambio, la expectativa es alta, podrá plantearse un tratamiento curativo <sup>(13)</sup>.

En este caso, será necesario evaluar si el paciente es competente para tomar una decisión. Si lo es, deberá recibir la información suficiente para que conforme a sus objetivos y valores tome la mejor decisión para él. De no ser competente, deberá ser la familia quien la tome, eventualmente ayudada por un comité de ética <sup>(13)</sup>.

Si la decisión es recibir el tratamiento propuesto (quirúrgico y/o quimioterapia y/o radioterapia), deberá evaluarse los factores de riesgo correspondientes <sup>(13)</sup>.

### Evaluación del AM con cáncer

La discusión respecto de la aproximación al cáncer en el AM, asume que el envejecimiento afecta tanto aspectos como la biología tumoral, como también los objetivos, eficacia y tolerancia de los tratamientos <sup>(12)</sup>.

El AM tiene, por lo tanto, características particulares que lo hacen acreedor de una evaluación que considere esas diferencias, que no se encuentran en una evaluación tradicional.

Si bien no existe una definición de evaluación oncológica estándar, esta suele incluir la confirmación histológica y etapificación del cáncer; alguna evaluación funcional básica como la Escala de Karnofsky o el ECOG performance status; una evaluación de reserva funcional de órganos (riñón, hígado, médula ósea) y una evaluación de comorbilidades <sup>(14)</sup>.

Existe fuerte evidencia que una Valoración Geriátrica Integral (VGI) detecta muchos problemas que son subestimados por las evaluaciones médicas tradicionales <sup>(14)</sup>.

La VGI es un proceso diagnóstico dinámico y estructurado que permite detectar y cuantificar los problemas, necesidades y capacidades del AM en las esferas clínica, funcional, mental y social para elaborar basada en ellos, una estrategia interdisciplinaria de intervención, tratamiento y seguimiento a largo plazo con el fin de optimizar los recursos y de lograr el mayor grado de independencia y calidad de vida <sup>(15)</sup>.

La valoración permitirá identificar síndromes geriátricos, tales como demencia, depresión, desnutrición, incontinencia fecal y trastornos de la marcha con caídas recurrentes, que condicionan pronóstico de supervivencia y reserva funcional <sup>(12)</sup>.

La aplicación de la VGI tiene variaciones en los instrumentos que son utilizados en los distintos centros.

En nuestro centro, la VGI oncológica incluye en la anamnesis y el examen físico, la valoración de comorbilidades (Charlson,

CIRS-G), el riesgo nutricional (*Mini Nutritional Assessment*) y la sarcopenia (*Hand Grip*, perímetro de pantorrilla, *Timed Get Up and Go Test*).

Pero además cuenta con la serie de instrumentos, «escalas de valoración», que facilitan la detección y seguimiento de problemas en las esferas mental, funcional y social.

Estas escalas permiten valorar el status cognitivo (MMSE, MOCA), la existencia de depresión (Escala de Yesavage), la capacidad funcional en las actividades básicas (Índice de Barthel) e instrumentales de la vida diaria (Escala de Lawton y Brody) y la red de apoyo social con que cuenta el AM, entre otras <sup>(16)</sup>.

En la evaluación del AM con cáncer, se aplican además, escalas de estimación de riesgo de toxicidad a la quimioterapia (Score CRASH <sup>(17)</sup> y Score CARG <sup>(18)</sup>) y si se administrará un medicamento potencialmente neurotóxico, se evalúa la preexistencia de neuropatía periférica con monofilamento y diapasón.

Como se ha señalado, la apreciación de la esperanza de vida de un individuo en particular es de principal importancia y el primer paso para una aproximación racional a las alternativas de tratamiento más adecuadas al caso individual <sup>(13)</sup>.

Los índices aplicables por medio de ePrognosis <sup>(19)</sup> son un instrumento útil y de fácil obtención, para un cálculo aproximado de supervivencia, basado en edad, comorbilidades, hábitos y funcionalidad del paciente.

Al diseñar un tratamiento, hay que intentar minimizar la toxicidad, considerando que el AM tiene una reducida reserva fisiológica.

Existen intentos por estratificar a los pacientes según su condición, con la información obtenida de la VGI, para definir el tipo de tratamiento más apropiado.

El paciente frágil de acuerdo a los criterios de Fried <sup>(20)</sup>, es aquel que reúne al menos tres de los siguientes criterios:

- Baja de peso involuntaria mayor de 4,5 kgs
- Reducción en la fuerza de prensión
- Reducción en la velocidad de marcha
- Sensación general de fatiga
- Dificultad para iniciar los movimientos

El paciente apto es aquel que no presenta ninguno de los criterios anteriores.

Conforme a esta clasificación, el paciente apto es un buen candidato para someterse al mismo tipo de tratamiento que el paciente más joven y se espera que tenga una supervivencia similar <sup>(20)</sup>.

El paciente frágil, en cambio, se beneficiará más de una terapia paliativa, asumiéndose que dispone de una baja reserva funcional, y se espera una escasa tolerancia al tratamiento <sup>(20)</sup>.

## Conclusión

El AM con cáncer viene a constituir un desafío, tanto por el comportamiento que el cáncer tiene en él, como por los sustratos fisiológicos, patológicos y funcionales en los que se asienta.

La gran heterogeneidad de condiciones entre los diversos AM, no permite apoyarse solo en la edad cronológica del individuo para suponer su estado de salud y funcional.

Es necesaria una individualización que identifique el perfil personal del AM particular, enfrentando un cáncer determinado, para poder ofrecerle las más adecuadas alternativas terapéuticas a su condición.

La geriatría, con su armamentario diagnóstico multidominio, ofrece una evaluación insustituible para una adecuada valoración de cada caso particular, que permite un diseño terapéutico, ajustado a cada individuo en esta etapa de la vida.



---

## Referencias

1. Hoffe S, Balducci L. *Cancer and Age: General Considerations*. *Clin Geriatr Med* 28 (2012) 1-18.
2. MINSAL. *Primer Informe de Registros Poblacionales de Cáncer en Chile Quinquenio 2003-2007*. 2012
3. Deepak K, Supriya GM. *Management of Cancer in the Older Adult*. *Clin Geriatr Med* 28 (2012) 33-49.
4. Koroukian SM, Murray P, Madigan E, et al. *Comorbidity, disability, and geriatric syndromes in elderly cancer patients receiving home health care*. *J Clin Oncol* 2006;24(15):2304-10.
5. Carreca I, Balducci L. *Cancer chemotherapy in the older cancer patient* *Urol Oncol* 2009;27:633-42.
6. Perret MC. *Oncogeriatría. Rol del Geriatra en el Abordaje de Adultos Mayores con Cáncer*. Monografía 2008.
7. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, et al. *Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials*. *N Engl J Med* 1999;341(27):2061-7.
8. Lang KJ, Lidder S. *Under-representation of the elderly in cancer clinical trials*. *Br J Hosp Med (Lond)* 2010;71(12):678-81.
9. Husain LS, Collins K, Reed M, et al. *Choices in cancer treatment: a qualitative study of the older women's (>70 years) perspective*. *Psychooncology* 2008;17(4):410-6.
10. Smith RA, Manassaram-Baptiste D, Brooks D, et al. *Cancer Screening in the United States, 2015: A Review of Current American Cancer Society Guidelines and Current Issues in Cancer Screening*. *CA Cancer J Clin* 2015;65:30-54.
11. <http://www.ahrq.gov/professionals/clinicians-providers/guidelines-recommendations/guide/section2.html>
12. Balducci L. *Evidence-Based Management of Cancer in the Elderly*. *Clinical Reasoning in Oncology*. *Cancer Control* 2000;7(4):368-376.
13. National Comprehensive Cancer Network. *Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Senior Adult Oncology*. Version 2.2012.
14. Extermann, Martine et al. "Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: Recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG)". *Critical Reviews in Oncology/ Hematology*, 2005; 55:241-52.
15. Rubenstein LZ. *Geriatric Assessment*. *Clin Geriatr Med* 1987; 3: 1-15.
16. Pathy MSJ, editor. *Principles and practice of geriatric medicine*. 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons; 1991.
17. Extermann M, Boler I, Reich RR, et al. *Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score*. *Cancer*. 2012 Jul 1;118(13):3377-86.
18. Hurria A, Togawa K, et al. *Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study*. *J Clin Oncol*. 2011 Sep 1;29(25):3457-65. [eprognosis.ucsf.edu](http://eprognosis.ucsf.edu)
19. de la Cruz M, Bruera E. *Approach to the older patient with cancer*. *BMC Med*. 2013; 11: 218.

## CAPÍTULO 4 CUIDADOS INTEGRALES EN EL PACIENTE CON CÁNCER

# Cuidados integrales oncológicos (cuidados paliativos)

**Dra. Marta Quiroga G.**

**Dra. María Antonieta Rico P.**

Anestesiastas

Unidad de Cuidados Integrales Oncológicos - Departamento de Oncología  
Departamento de Pabellones Quirúrgicos  
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,  
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: mquiroga@alemana.cl

Una oncología moderna, basada en la mejor evidencia científica, centrada en el bienestar del paciente y en una racional distribución de los recursos, precisa de un trabajo ampliado de múltiples disciplinas entre las que se encuentra la Atención Integral del Paciente Oncológico <sup>(1)</sup>.

En las últimas décadas, se han superado muchas enfermedades infecciosas, ha aumentado la expectativa de vida de la población, pero al mismo tiempo se ha producido el aumento sostenido de patologías crónicas y del cáncer.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que en el año 2012 hubo 14,1 millones de nuevos pacientes con cáncer, además de los 32,5 millones de personas viviendo con esta enfermedad, y que murieron 8,2 millones de personas <sup>(2)</sup>. La tasa de supervivencia general en pacientes tratados por cáncer a 5 años plazo excede el 50% en los países desarrollados <sup>(3)</sup>. En los países en desarrollo la tasa de supervivencia a 5 años es menor a 30% y en Latinoamérica y el Caribe, esta cifra se estima en alrededor de un 40% <sup>(4)</sup>. Cerca del 70% de los pacientes con cáncer necesita tarde o temprano de los cuidados paliativos <sup>(3)</sup>.

Por estas razones, la Unidad de Cáncer de la OMS considera los cuidados paliativos como un pilar fundamental junto a los programas de prevención, diagnóstico precoz y tratamiento curativo. <sup>(3)</sup>

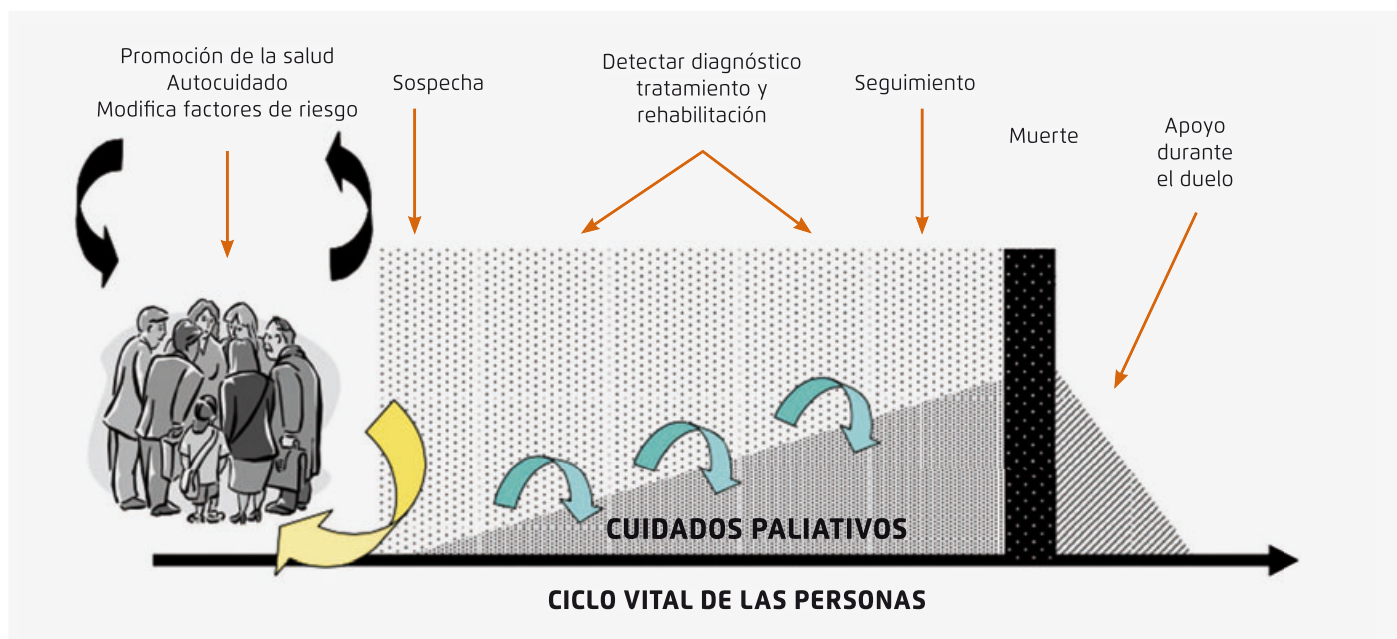
### Definiciones

La OMS define los Cuidados Paliativos como: “El cuidado activo e integral de pacientes cuya enfermedad no responde a terapéuticas curativas. Su fundamento es el alivio del dolor y otros síntomas acompañantes y la consideración de los problemas psicológicos, sociales y espirituales. El objetivo es alcanzar la máxima calidad de vida posible para el paciente y su familia.”

Esta definición, concebida en su momento como una respuesta para los pacientes próximos a morir de cáncer, se ha ido ampliando hacia la incorporación de este cuidado a fases más tempranas de la enfermedad oncológica y la inclusión de otras patologías crónicas incurables.

La transición de los cuidados curativos a paliativos debe ser gradual, y debe basarse en las necesidades individuales de la persona más que en un plazo concreto de supervivencia esperada<sup>(4)</sup>.

**Figura 1.** Historia natural de la enfermedad



Fuente: Guías clínicas cuidados paliativos, MINSAL.

### Desarrollo histórico

La pionera en los cuidados paliativos contemporáneos fue Dame Cicely Saunders, enfermera inglesa, trabajadora social y posteriormente médico, quien fundó el St Christopher's Hospice en 1967. Este fue el primer hospicio en el que se aplicó el modelo biopsicosocial de atención y dio inicio al desarrollo de la medicina paliativa como una especialidad médica desarrollada posteriormente en muchos países de Europa, Australia, Estados Unidos y Canadá en la década de los 70 y 80.

Finalmente, a mediados de los noventa se inician los primeros programas en América Latina, dentro de ellos en Chile en 1994<sup>(5)</sup>. En Chile el alivio del dolor por cáncer terminal y cuidados paliativos está incluido como una atención del plan de Acceso Universal a Garantías Explícitas (AUGE) desde el año 2005, tanto en la medicina pública como privada.

### Nuevos escenarios

Cánceres frecuentes como el pulmonar, colon, próstata y mama,

son tratadas con quimioterapias paliativas por tiempos prolongados. Esto requiere un control de síntomas óptimo y apoyo en los aspectos psicosociales del paciente.

Cada vez hay mayor evidencia de que la integración de los cuidados paliativos al tratamiento convencional de los pacientes con cáncer mejora la calidad de vida, el alivio de los síntomas, la satisfacción de los pacientes y optimizaría incluso la utilización de recursos<sup>(6)</sup>. Un ejemplo es un estudio prospectivo randomizado (New Hampshire) en pacientes diagnosticados de cáncer avanzado. En zona rural, un grupo recibió tratamiento estándar y el otro grupo recibió además cuidados paliativos de enfermería basados en educación de autocuidado, activación, intervención psicosocial y seguimiento telefónico. El grupo que recibió educación y seguimiento presentó mejor estado de ánimo y mejor calidad de vida<sup>(7)</sup>.

Otro ejemplo, un estudio reciente del Massachusetts General Hospital, de 151 pacientes con diagnóstico reciente de cáncer

pulmonar metastásico fueron randomizados a recibir en un grupo la terapia estándar de quimioterapia y al otro grupo se agregó precozmente cuidados paliativos después del diagnóstico, lo que se tradujo en grandes beneficios en calidad de vida, estado anímico, disminución de tratamientos agresivos al fin de la vida y curiosamente mayor tiempo de supervivencia (11,6 meses vs 8,9 meses,  $p < 0.02$ )<sup>(8)</sup>.

### Unidad de Cuidados Integrales Oncológicos de Clínica Alemana

En 2012 se incorporó dentro del Departamento de Oncología de Clínica Alemana de Santiago (CAS), la Unidad de Cuidados Integrales Oncológicos, para proporcionar los cuidados paliativos a pacientes oncológicos adultos. Esta unidad está formada por un grupo interdisciplinario de profesionales con las competencias para el tratamiento activo e integral del paciente oncológico, enfocado en mejorar la calidad de vida hasta el final, a través de la identificación y tratamiento temprano del dolor, de otros síntomas físicos, de síntomas psicoafectivos, espirituales y sociales.

Dado que somos seres biopsicosociales y que el cáncer afecta a todo el sistema familiar, nuestra acción estará enfocada no sólo en el paciente, sino también en su familia.

### Nuestros objetivos

Nuestro **equipo interdisciplinario** de profesionales calificados compuesto por médicos, enfermeras, psicólogas, químico farmacéuticos, kinesiólogos y personas voluntarias que trabajan en conjunto, en forma coordinada y colaborativa con los oncólogos, nutriólogos, fisiatras, psiquiatras, entre otros, hemos hecho nuestros los objetivos de los cuidados paliativos propuestos por la OMS<sup>(2,5)</sup>:

1. Aliviar el dolor y otros síntomas físicos.
2. Optimizar la autonomía del paciente, con un enfoque rehabilitador.
3. Apoyar psicológica y espiritualmente al paciente y su red de apoyo.
4. Colaborar con los equipos tratantes en el desarrollo de

planes terapéuticos centrados en el paciente.

5. Afirmar la vida, dándole sentido hasta el último día, reconociendo la muerte como un proceso natural y no buscar adelantarla ni retrasarla.
6. Asistir empática y activamente al paciente en el proceso de fin de vida y a su familia.
7. Apoyar a la familia en el proceso de duelo.

**Figura 2.** Modelo Dr. Robert Twycross



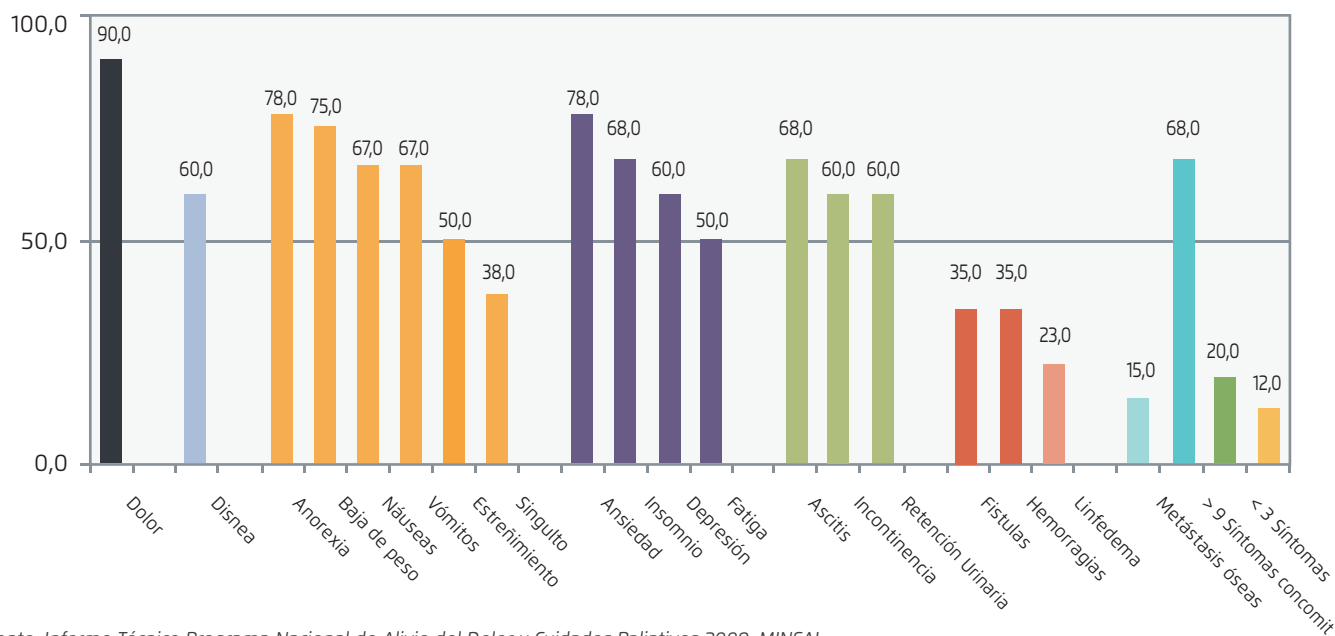
### Síntomas físicos

El dolor, altamente prevalente en pacientes con cáncer (25% hasta 90%), tiene características específicas que incluyen aspectos sensoriales nociceptivos y aspectos emocionales. En el cáncer se agregan múltiples emociones derivadas de aspectos psicológicos, familiares, económicos, espirituales, etc., que agravan el síntoma. Es lo que se conoce como "dolor total" (C. Saunders).

Otros síntomas asociados son de gran relevancia, producidos por la enfermedad tumoral, los tratamientos y/o las secuelas.

Cifras del Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) basadas en 13.900 pacientes atendidos por las unidades de cuidados paliativos, muestran anorexia en 78%, ansiedad, baja de peso y dolor; 67% náuseas, insomnio y vómitos; y 60% disnea y depresión. Un 68% de los pacientes habría presentado más de nueve síntomas concomitantes<sup>(9)</sup>.

**Figura 3.** Prevalencia de síntomas, 2009



Fuente: Informe Técnico Programa Nacional de Alivio del Dolor y Cuidados Paliativos 2009, MINSAL.

### Necesidades psicológicas

Ninguna persona está preparada para recibir el diagnóstico de cáncer. La enfermedad toma el control sobre la persona invadida por la ansiedad y la incertidumbre. Los pacientes en esta situación pueden presentar diversas reacciones emocionales. Destacan por su frecuencia la negación, la ansiedad, la tristeza, el miedo, la rabia, la ira, la agresividad, el aislamiento, los sentimientos de culpa, entre otros, que son generados por el gran impacto emocional de la situación que se está viviendo.

Los temores de la familia con un enfermo terminal, se derivan no sólo del hecho de enfrentarse a la muerte de un ser querido, sino de su sufrimiento, de la duda de si serán capaces de cuidarle de forma adecuada, de si tendrán acceso al soporte sanitario, como también puede aparecer ambivalencia afectiva y claudicación en los cuidados del paciente.

### Necesidades sociales y espirituales

La enfermedad oncológica puede producir una crisis no sólo

familiar, sino también social, que obliga a un reajuste del entorno social de la familia y del paciente. En ocasiones, cuando no tiene lugar una adaptación de la red social a la nueva situación, se produce el aislamiento del enfermo y su familia por cambios en el estilo de vida y restricciones en las actividades habituales como consecuencia de la enfermedad.

Si bien la dimensión espiritual está presente siempre en la vida del ser humano, en este período de enfermedad avanzada su importancia es indiscutible. Es el mundo de los valores más nobles, no solamente de las creencias religiosas, por ello debemos ser sensibles y empatizar con la necesidad de hablar de estos aspectos con los pacientes o facilitarles a la persona adecuada para tratarlos.

### Aspectos bioéticos

Hacer el bien, no dañar, privilegiar la autonomía, ser justos, equitativos, entre otros principios, son imprescindibles en oncología y cuidados paliativos. Evaluar el costo/beneficio de

un tratamiento, ayudar a tomar decisiones informadas, respetar las voluntades anticipadas, son situaciones frecuentes en nuestra práctica clínica. Limitar los esfuerzos terapéuticos, nutrir artificialmente a un paciente terminal, sedar al paciente en el fin de la vida y enfrentarnos a la solicitud de eutanasia por algunos pacientes, son desafíos que requieren una preparación adecuada y un trabajo de equipo permanente.

En CAS el Comité de Bioética participa y nos apoya, cuando es necesario, en la toma de decisiones clínicas difíciles.

Nuestros desafíos en el Programa de Cuidados Integrales Oncológicos:

1. El avance tecnológico y la subespecialización han cambiado la práctica clínica hacia la aplicación parcelada de tratamientos por diversos especialistas, alejándose de la visión integral del paciente, aún en aquellos que están fuera del alcance curativo. Por lo tanto, nuestro primer desafío es contribuir al cambio de paradigma de la medicina tradicional orientada a curar la enfermedad, por uno orientado a aliviar el sufrimiento de los pacientes y sus familias en forma integral.
2. Difundir el concepto de que los aspectos emocionales, biográficos, culturales, espirituales y valóricos son tan importantes como los biomédicos para nuestros pacientes y sus familias.
3. Controlar el dolor y otros síntomas en forma continua hasta la muerte, donde quiera que esta ocurra.
4. Disminuir las hospitalizaciones prolongadas y apoyar el adecuado tratamiento del paciente en su hogar, a través de educación a la familia y del apoyo presencial y/o telefónico

del programa, según la necesidad del paciente y familia.

5. Promover y colaborar con el desarrollo de la medicina paliativa como especialidad.
6. Avanzar hacia la medicina integrativa, que es un *enfoque* o forma de tratar a los pacientes con *aproximación multidisciplinaria*. Ocupar prácticas complementarias basadas en la evidencia, en coordinación con terapias basadas en la evidencia de la medicina convencional <sup>(10)</sup>.

## Referencias

1. *Desafíos y principios éticos en medicina paliativa*. Paulina Taboada. En *Medicina Paliativa y Cuidados Continuos* ED Universidad Católica de Chile. Nov 2010 pag 41-50.
2. *GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Evidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012*. En <http://globocan.iarc.fr>, accesado noviembre 2015.
3. *Twycross R. Medicina Paliativa: Filosofía y consideraciones éticas*. *Acta Bioethica* 2000; año VI, n° 1.
4. *Ministerio de Salud de Chile 2011 Guía Clínica Alivio del dolor por Cáncer Avanzado y Cuidados Paliativos*. Santiago, Chile.
5. *Cuidados Paliativos: historia y desarrollo* - M. Ignacia del Río y col. *Boletín Escuela de Medicina UC, Pontificia Universidad Católica de Chile* vol. 32 n°1 2007.
6. *Rocque GB, Cleary JF. Palliative care reduces morbidity and mortality in cancer*. *Nature Reviews, Clinical Oncology*, 2013 Feb;10(2):80-9.
7. *Bakitas M, Lyons KD, Hegel Mt, et al. Effects of a palliative care intervention on clinical outcomes in patients with advanced cancer: The Project ENABLE II Randomized Controlled Trial*. *JAMA*. 2009 Aug 19;302(7):741-9.
8. *Temel J, Greer J, Muzikansky A, et al. Early Palliative Care for Patients with Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer*. *N Engl J Med* 2010;363:733-42.
9. *Ministerio de Salud de Chile (2004) "Informe consolidado programa nacional de dolor por cáncer y cuidados paliativos preferencia sintomatología Chile"*. Santiago, Chile.
10. *Journal of the Society for Integrative Oncology*, Vol 5, No 2 (Spring), 2007: pp 65-84.
11. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2014;50:346-358.
12. *Ministerio de Salud de Chile (2005) Guía Clínica Alivio del dolor por Cáncer Avanzado y Cuidados Paliativos*. 1ª Ed. Santiago, Chile.

# Terapias complementarias: camino hacia la oncología integrativa

**Dra. Marta Quiroga G.**  
**TM Carmen Mallea P.**  
**EU Sandra Acevedo A.**

Unidad de Cuidados Integrales Oncológicos  
Departamento de Oncología  
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,  
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: [mquiroga@alemana.cl](mailto:mquiroga@alemana.cl)

La gran mayoría de los pacientes diagnosticados de cáncer usan terapias y medicamentos mal llamados alternativos sin consultarlo con sus tratantes. Este punto no es menor, porque a veces pierden su ventana terapéutica por optar por terapias que no han demostrado ninguna utilidad. Por otro lado, hay una falsa sensación de que las sustancias naturales o suplementos son “seguros”, y hay muchos de ellos que son dañinos y/o presentan interacciones y toxicidad significativa.

Por otro lado, hay evidencia importante del beneficio de algunas terapias complementarias en los pacientes oncológicos. De ahí el nacimiento de la oncología integrativa, que une el tratamiento oncológico convencional basado en evidencia, en forma coordinada y consensuada, con las terapias complementarias con evidencia de beneficio.

Nadie está preparado para escuchar la frase: “usted tiene cáncer”. Sin embargo 14,1 millones de personas/año reciben este diagnóstico y hay 32,6 millones viviendo con cáncer <sup>(1)</sup>, lo que da una prevalencia de 46,7 millones de personas con cáncer. La enfermedad toma el control sobre la persona, invadida por la an-

siedad y la incertidumbre. Se hace necesario entonces aprender a vivir con el cáncer y no para el cáncer.

El cáncer y su tratamiento no solo afectan el bienestar físico de las personas, sino también todos los aspectos de su vida, incluyendo el aspecto psicológico, social, económico y existencial.

Las llamadas actividades mente-cuerpo-espíritu juegan un rol esencial y preponderante en disminuir los síntomas, aumentar el bienestar y mejorar la calidad de vida de los pacientes oncológicos durante el tratamiento médico convencional <sup>(2-9)</sup>. Estas actividades, también llamadas terapias complementarias, se pueden realizar en forma grupal o individual y dentro de ellas destacan:

- Meditación
- Yoga, Tai Chi, Qigong, etc.
- Acupuntura
- Ejercicios de relajación
- Imaginería guiada
- Arteterapia
- Musicoterapia
- Escritura expresiva
- Hipnosis
- Reiki
- Masoterapia
- Herboterapia

Figura 1. Repercusión del cáncer en los pacientes



Se estima que:

- En el mundo entre 33% a 47% de los individuos diagnosticados de cáncer usan terapias complementarias durante su tratamiento <sup>(2,10)</sup>.
- Entre 38% y 60% de pacientes con cáncer usan medicamentos o sustancias complementarias sin comunicarlo ni consultarlo con nadie de su equipo de salud tratante <sup>(7,8,9)</sup>.
- 48% a 80% de pacientes sobrevivientes de cáncer de mama en Estados Unidos han usado terapias complementarias o integrativas después del diagnóstico <sup>(2)</sup>.
- 50% de las pacientes sobrevivientes de cáncer de mama requieren terapias mente cuerpo, aún después de terminar el tratamiento oncológico y estar teóricamente curadas de su cáncer <sup>(2)</sup>.
- 65% de pacientes sobrevivientes de cáncer refieren haber usado terapias complementarias en alguna oportunidad y 40% en el último año <sup>(11)</sup>.

### Algunas definiciones aclaratorias

- **Medicina alternativa:** modalidad de tratamiento que se usa **en lugar** de la medicina convencional. Por definición las terapias alternativas no están integradas a la medicina convencional.
- **Medicina complementaria:** usa las modalidades de terapias no convencionales (de eficacia conocida), **en combinación** con la medicina convencional.
- **Medicina integrativa:** es un *enfoque* o forma de tratar a los pacientes con *aproximación multidisciplinaria*. Ocupa prácticas complementarias basadas en la evidencia, **en coordinación** con terapia basada en la evidencia de la medicina convencional.

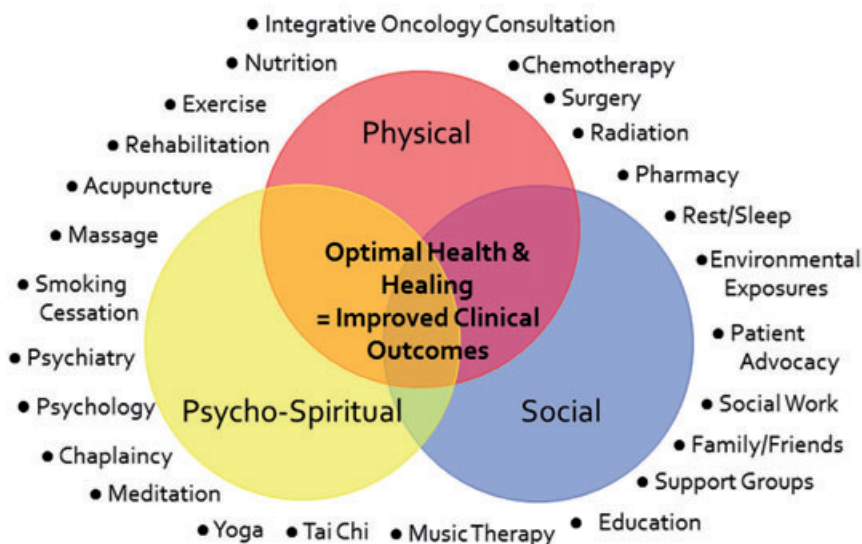
Es fundamental hacer notar que si bien hay evidencia de que las terapias complementarias tienen un claro beneficio para los pacientes oncológicos <sup>(2, 6,9)</sup>, en ningún caso reemplazan a la terapia convencional y que por el contrario deben utilizarse en forma coordinada como propone la Sociedad de Oncología Integrativa (SIO). Esta es una sociedad internacional de profesionales, fundada en el año 2003, para investigar, promover y difundir la información basada en evidencia en los cuidados de salud integrativos en los pacientes oncológicos. La SIO ha desarrollado guías y recomendaciones para la adecuada integración de terapias complementarias a la medicina convencional.

Existe también el Academic Consortium for Integrative Medicine & Health, fundado en 2002, que incluye 57 centros académicos líderes de Estados Unidos y Canadá, con el objetivo de avanzar, investigar, difundir y enseñar los principios y prácticas de los cuidados de salud integrativos.

Grandes y prestigiados centros oncológicos de Estados Unidos como el MD Anderson Cancer Center y el Memorial Sloan Kettering Cancer Center, entre otros, y el Hospital Albert Einstein en Brasil cuentan con centros de medicina integrativa que ofrecen a los pacientes una diversidad de terapias complementarias basadas en evidencia que alivian los síntomas físicos y emocionales derivados del diagnóstico, de la terapia médica convencional y de la recuperación de la enfermedad oncológica <sup>(9)</sup>.



Figura 2. **Modelo Centro de Medicina Integrativa**



Lopez G, Lee R, Chaoul A, Garcia MK, Cohen L. Integrative Oncology in Cancer Care. En Holland-Frei Cancer Medicine, 8th Edition 2010 by Waun Ki Hong, Donald W. Kufe, and Robert C. Bast PMPH USA.

### Experiencia en CAS

En Clínica Alemana de Santiago (CAS) desde hace dos años se realizan talleres semanales grupales, con una primera parte de meditación y una segunda parte de arteterapia (mandalas, collage, pintura, manualidades, entre otros). También se han ido incorporando otras actividades como cuentacuentos, sonoterapia y meditación, talleres de yoga y se ofrecen actividades individuales como actividad física readaptativa, acupuntura, Reiki, meditación. Prontamente se incorporará musicoterapia. Nuestro desafío como equipo es formar un centro de oncología integrativa como el que existe en las instituciones mencionadas previamente, organizado y sustentable en el tiempo.

Estas actividades comenzaron para pacientes hospitalizados, ya que ellos se

sienten encerrados, sin sensación de exterioridad. El hecho de contar con un espacio de encuentro, de contención grupal, de validación y expresión de emociones, de compartir experiencias en relación a la enfermedad, es muy positivo para ellos. Esto se refleja en algunos testimonios de pacientes que han asistido a nuestros talleres grupales en que refieren “olvidarse por un rato de su enfermedad”, “sentirse felices por un rato”, “es sensacional no sentirse enclaustrados en la habitación”, “se abren al diálogo personas tristes que nunca comentan sus penas, nos ayuda a enfrentar mejor los momentos duros, especialmente a aquellos que no tenemos sanación”.

Entre los testimonios, queremos compartir de manera especial el del hijo de una paciente que asistió a los talleres grupales



de Arteterapia: “En mi opinión el taller es muy importante para los pacientes y familias. Cuando fui la primera vez, nunca me había relacionado con personas con lo mismo que padece mi madre. Eso me ayudó a informarme en todos los sentidos. Conversar con ellos, dibujar, compartir, me dio como una tranquilidad espiritual, me ayudó a ser más fuerte para enfrentar la situación que estoy viviendo con mi madre. Otro día tuve la oportunidad de ir con ella. La convencí de ir, ya que a ella no le gustan los espacios muy chicos. Desde ese día ella enfrenta la situación con más fortaleza. Le ayudó a darse cuenta que la vida sigue y le gustó mucho escuchar la música y hacer la meditación, incluso he bajado música del mismo estilo. Y al momento de dibujar se relajó mucho”.

También nos gustaría destacar el testimonio de un paciente médico de 40 años, que asistió a los talleres de meditación y sonoterapia: “El manejo de patologías oncológicas requiere de medidas complementarias a la medicina convencional, que se hagan cargo en forma más integral del paciente. Instancias como este taller cumplen ese rol y hacen mas llevadero el período de hospitalización, siendo un aporte al entregar herramientas para la relajación y permitir la interacción con otros pacientes”.



Algunas experiencias de terapias complementarias en Clínica Alemana.

Por último, es importante el testimonio de una paciente periodista, que falleció hace un año:

*“Cuando por primera vez llegué al noveno piso de Clínica Alemana, lo que más me llamó la atención fue ver a una chica, de no más de 20 años, que entró sola a la consulta de un oncólogo y salió de ahí, igualmente sola y llorando, seguramente por el diagnóstico que le habían dado. Yo, que por mi parte llegaba acompañada de toda mi familia, no alcanzaba a comprender cómo alguien con la mitad de años que yo, iba a enfrentarse a una de las noticias más duras que uno puede recibir, sola.*

*Durante todo este año de tratamiento, me ha dado vueltas esa imagen, ¿qué habría hecho yo en su caso?, ¿cómo habría sido recibir mi diagnóstico sola?, ¿cómo habría podido sobrevivir a la terapia sin mi inmensa red de apoyo de amigos y familiares? Mientras me sumergía en este mundo del paciente oncológico, empecé a escuchar que en otras clínicas existían grupos de apoyo para personas con cáncer. Me contaron que ex-enfermos iban a hacer compañía a los pacientes durante sus terapias ambulatorias, les contaban sus experiencias, les aclaraban dudas o simplemente les tomaban la mano mientras duraba la quimio.*

*También escuché que existían grupos de conversación, en que los pacientes oncológicos se reunían a intercambiar experiencias. Que en clínicas de prestigio se prestaba apoyo psicológico, de terapeutas ocupacionales e incluso terapias alternativas como*

*Reiki, musicoterapia y otras que se entregaban a los enfermos y sus familiares.*

*Sin embargo, no parecía haber algo parecido en la Alemana, algo que siento es ESENCIAL para lograr que una persona con cáncer vea su vida más allá de la enfermedad. Que se de cuenta que hay cosas, que aún estando enfermo, se pueden hacer. Instancias como las mencionadas sirven para que el paciente se percate que existen otras personas en su misma situación, que de una forma u otra, pueden enseñarle cómo lidiar con esta enfermedad. Por todo lo anterior, felicito a quienes están a cargo del programa de cuidados paliativos para el enfermo oncológico de la Clínica Alemana. Puedo decir que desde que me incorporé a él, mi vida como enferma ha dado un vuelco diametral.*

*Y por último, agradecer la creación de los recientemente estrenados talleres, que logran absolutamente su objetivo al ser una instancia de terapia a través del trabajo manual y artístico y la relajación, además de permitirnos la interacción con personas en nuestra misma condición.*

*Me parece que el trabajo manual que realizamos en dichos talleres es profundamente terapéutico, pues nos permite, aunque sea por una hora a la semana, estar completamente desconectados del tema médico, para volcar nuestra mente y corazón, toda nuestra concentración y creatividad las “obras” que realizamos. Y es una instancia para comprender que podemos lograr dicha desconexión en cualquier momento, en nuestras casas o estando hospitalizadas,*

*con solo tomar un lápiz y un papel o un ovillo de lana y un par de palitos.*

*Y por otra parte, es el momento de compartir con otras personas en mi estado, que sufren lo mismo y más que yo, en las que veo reflejadas mis esperanzas y mis miedos. Es increíble la complicidad y el cariño que se logra entre nosotros los enfermos, en tan solo una hora. Compartir nuestras vivencias, nuestros temores y también nuestra alegría y ganas de vivir es un verdadero bálsamo para el alma.*

*Espero de corazón que la chica que hace un año salió sola llorando del noveno piso se haya enterado de la existencia del programa y los talleres, que pueda participar de ellos y así viva este proceso junto a una especie de “familia” que se ha creado, que nos acompaña y nos acoge de forma incondicional”.*



*Mandala realizado por la mamá de una paciente, mientras acompañaba a su hija en su tratamiento y que regaló a la Unidad de Cuidados Integrales Oncológicos de CAS.*

## Sitios recomendados

Organización	Dirección/URL
Cochrane Review Organization	<a href="http://www.cochrane.org">www.cochrane.org</a>
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center	<a href="http://www.mskcc.org/cancer/integrativemedicine/about-herbs">www.mskcc.org/cancer/integrativemedicine/about-herbs</a>
Natural Medicines Comprehensive Database	<a href="http://www.naturaldatabase.com/">www.naturaldatabase.com/</a>
Natural Standard	<a href="http://www.naturalstandard.com/">www.naturalstandard.com/</a>
NCI Office of Cancer Complementary and Alternative Medicine (OCCAM)	<a href="http://www.cancer.gov/cam">www.cancer.gov/cam</a>
University of Texas MD Anderson Cancer Center Integrative Medicine Program	<a href="http://www.mdanderson.org/integrativemed">www.mdanderson.org/integrativemed</a>

## Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Consulta de la World Wide Web: [http:// www.who.int/en/](http://www.who.int/en/)
2. Greenlee H, Balneaves LG, Carlson LE, et al. Clinical Practice Guidelines on the Use of Integrative Therapies as Supportive Care in Patients Treated for Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2014 Nov;2014(50):346-58.
3. Colette N. Arteterapia y cáncer. *Psicooncología.* Vol. 8, Núm. 1, 2011, pp. 81-99.
4. Deng GE, Cassileth BR, Cohen L, et al. Integrative Oncology Practice Guidelines. *J Soc Integr Oncol.* 2007 Spring;5(2):65-84. <http://www.Integrativeonc.org>.
5. Irwin M, Olmstead R, Breen EC, et al. Tai chi, cellular inflammation, and transcriptome dynamics in breast cancer survivors with insomnia: a randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2014;50:295-301.
6. Navo MA, Phan J, Vaughan C, et al. An assessment of the utilization of complementary and alternative medication in women with gynecologic or breast malignancies. *J Clin Oncol.* 2004;22(4):671-677.
7. Richardson MA, Masse LC, Nanny K, et al. Discrepant views of oncologists and cancer patients on complementary / alternative medicine. *Support Care Cancer.* 2004;12(11):797-804.
8. Cohen L, Russell N, Garcia K, Frenkel M. The Role of Integrative Oncology in Cancer Care (In : Holland-Frei Cancer Medicine, 8th Edition ,PMPH USA,2010).
9. Homeber M, Bueschel G, Dennert G, et al. How many cancer patients use complementary and alternative medicine: a systematic review and metaanalysis. *Integr Cancer Ther.* 2012;11(3):187-203.
10. Mao JJ, Palmer CS, Healy KE, et al. Complementary and alternative medicine use among cancer survivors: a population-based study. *J Cancer Surviv.* 2011;5(1):8-17. [www.imconsortium.org](http://www.imconsortium.org)
11. Johnson JR, Crespin DJ, Griffin KH, et al. Effects of Integrative Medicine on Pain and Anxiety Among Oncology Inpatients. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2014 Nov;2014(50):330-7.
12. Mailman J, A Patients' Perspective on Integrative Oncology: Getting Past the "War", Living With and Beyond Cancer *J Natl Cancer Inst Monogr* 2014;49:291.

# Avances farmacológicos en tratamiento del dolor por cáncer

**Dra. María Antonieta Rico P.**

**Dra. María Eliana Eberhard**

Anestesiastas

Unidad de Cuidados Integrales Oncológicos – Departamento de Oncología  
Departamento de de Pabellones Quirúrgicos  
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,  
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: mrico@alemana.cl

## Introducción

El dolor es el síntoma más frecuente en pacientes oncológicos. Revisiones sistemáticas recientes describen una prevalencia del 59% en pacientes en tratamiento activo y 64% en pacientes con cáncer metastásico y avanzado. Un tercio de los pacientes (33%) presentan dolor después de ser sometidos a tratamientos, generalmente como secuelas de cirugía, radioterapia o quimioterapia <sup>(1)</sup>.

A pesar de los esfuerzos invertidos y del desarrollo de guías clínicas, el dolor sigue siendo altamente prevalente en los pacientes con cáncer en cualquier estadio de la enfermedad. El modelo de Escalera Analgésica promovido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 1986 -actualizado posteriormente con nuevos conocimientos y fármacos- sigue siendo el pilar del tratamiento. Esto incluye la evaluación y registro sistemático del dolor del paciente, racionalizar el uso de antiinflamatorios (AINes), paracetamol y metamizol, conocer y usar adecuadamente los antiguos y nuevos opioides por distintas vías (según la situación clínica), familiarizándose con las equivalencias de los mismos. Prevenir los efectos adversos

es fundamental para el éxito, así como asegurar la disponibilidad de “rescates” para el dolor inesperado. También hay progresos tanto en diagnosticar y manejar especialmente el dolor neuropático, como en utilizar nuevas estrategias para aliviar el dolor por metástasis óseas.

## Escalera Analgésica

Hace ya tres décadas se publicaron las recomendaciones para el tratamiento del dolor oncológico con un método simple, fácilmente replicable, conocido como la “Escalera Analgésica de la OMS”. La indicación era usar AINes o paracetamol cuando el dolor es leve (peldaño 1), agregándose opioides débiles o potentes (peldaño 2 y 3) más coadyuvantes, en una secuencia determinada por la intensidad del dolor <sup>(2)</sup>.

Múltiples estudios han demostrado la utilidad de este modelo en el 89% de los pacientes en diversos ambientes culturales y sociales <sup>(3)</sup>. La Escalera Analgésica ha sido mejorada con el mayor conocimiento de los mecanismos del dolor, la disponibilidad de nuevos fármacos en los distintos peldaños, avances tecnológicos y flexibilizando su utilización <sup>(4)</sup>.

Principios fundamentales en la adecuada aplicación de este modelo siguen siendo vigentes 30 años después:

1. Evaluar y registrar la intensidad del dolor.
2. Ajustar el tratamiento al individuo.
3. Considerar las características del dolor (somático, visceral o neuropático).
4. Privilegiar la vía oral.
5. Prevenir la aparición del dolor dando la medicación por horario.
6. Indicar dosis de "rescate" para los episodios de dolor irruptivo.
7. Prevenir activamente los efectos adversos y
8. Adaptar el tratamiento al paciente individual <sup>(5)</sup>.

## Avances en las recomendaciones de la OMS

### 1. Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), Paracetamol y Dipirona: beneficios y riesgos

Están indicados para el dolor leve (peldaño 1) y con opioides en los peldaños 2 y 3. Sin embargo, la utilización prolongada de los AINEs no está recomendada por los efectos lesivos sobre la mucosa gastrointestinal, sobre la agregación plaquetaria, la función hepática y cardiovascular, especialmente en población de edad avanzada y con factores de riesgo específicos. Los AINEs selectivos (COX 2) pueden ser más seguros para algunos riesgos determinados, como son los gastrointestinales y plaquetarios, aunque no hay estudios en población oncológica <sup>(6)</sup>.

Varios estudios realizados por el Dr. Mercadante en población oncológica, destacan un modesto efecto ahorrador de opioides al usar AINEs y que sus beneficios serían más evidentes en dolores en los cuales el mecanismo inflamatorio esté más expresado, como es por ejemplo el caso de las metástasis óseas <sup>(7)</sup>. El paracetamol (PCM) aportaría mayor seguridad en relación a los AINEs, pero no hay estudios específicos para PCM en pacientes oncológicos. La dosis máxima recomendada por la Food and Drug Administration (FDA) se ha ido reduciendo a no más de 3 gr/día, por el riesgo de daño hepático en algunas circunstancias (incremento exagerado de las dosis tratando de calmar el dolor,

daño hepático preexistente, uso de alcohol y otros fármacos potencialmente hepatotóxicos) <sup>(8)</sup>.

Muchos pacientes oncológicos reciben polifarmacia. El uso de AINEs, paracetamol y corticoides administrados concomitantemente, aumentan hasta cuatro veces el riesgo relativo de ulceración gastrointestinal, demostrado en estudios endoscópicos en adultos mayores con patología reumatológica <sup>(9)</sup>.

### Rol de Metamizol (Dipirona)

Este fármaco ampliamente utilizado en Latinoamérica y en algunos países de Europa, tiene poco soporte en la literatura respecto a eficacia y seguridad. Debido a sus potenciales efectos tóxicos sobre la médula ósea y su serie granulocítica, fue retirado en Estados Unidos y países anglosajones hace ya muchos años, pero en Chile y Latinoamérica es muy utilizado.

Buscando el riesgo real de complicaciones hematológicas, encontramos un estudio prospectivo de "Incidencia de Agranulocitosis y Anemia Aplástica Relacionada con el uso de Metamizol (Dipirona) oral en Polonia", publicado en el año 2004. Con el uso de 112.300.094 tabletas de metamizol al año, la incidencia de Agranulocitosis y Anemia Aplástica fue de 0,25 casos por 1 millón de personas/día de tratamiento, incidencia estimada incluso más baja que para otros fármacos <sup>(10)</sup>.

Respecto a la utilidad de metamizol en el dolor oncológico hay publicaciones aisladas muy entusiastas en relación a su eficacia, de autores alemanes y latinoamericanos <sup>(11)</sup>.

### 2. Opioides: disponibilidad y acceso

Definición: sustancias naturales o sintéticas que son agonistas de los receptores específicos del sistema nervioso central (SNC), que bloquean la propagación de la señal nociceptiva, frenan los mecanismos facilitadores y disminuyen la percepción consciente del dolor, la disnea y otras formas de disconfort. La utilidad de todos los opioides ha sido validada en múltiples estudios en población oncológica con un alto nivel de evidencia, como lo destacan las distintas guías clínicas <sup>(13)</sup>.

Los opioides son la piedra angular del manejo del dolor por cáncer. Las cifras de consumo de morfina o sus equivalentes, son un indicador oficial de la OMS del nivel de control de dolor por cáncer y de los cuidados paliativos.

Se refleja la gran inequidad entre el mundo desarrollado y los países pobres, en que 92% de la morfina en el mundo la consume el 17% de la población (Estados Unidos, Canadá, Alemania, Austria, Francia, Reino Unido y Australia), mientras que el 8% de la morfina la usa el 83% del resto de los países de acuerdo a cifras de la Junta Internacional para la Fiscalización de Estupefacientes (JIFE) <sup>(12)</sup>.

Nuestro país exhibe cifras mejores que la mayoría de los países latinoamericanos, pero aún estamos muy lejos de los países desarrollados en este indicador.

#### Tipos de opioides, vías de administración, efectos adversos

Se clasifican en opioides débiles, recomendados para el peldaño dos de la Escalera Analgésica o dolor moderado (tramadol y codeína); y los opioides potentes en el peldaño tres para el dolor severo (morfina, metadona, oxycodona, buprenorfina, fentanyl y tapentadol) Tabla 1.

**Tabla 1.** Elección de opioides según intensidad del dolor

DOLOR	MODERADO	MODERADO/SEVERO	SEVERO
Tramadol	++	+	-
Codeína	++	+	-
Oxycodona	-	++	+
Buprenorfina	-	++	+
Morfina	-	-	++
Metadona	-	-	++
Fentanilo	-	-	++
Tapentadol	-	+	++

Las rutas de administración son: vía oral, subcutánea, endovenosa, transdérmica e intratecal, dependiendo de las necesidades del paciente y del tipo de opioide, como de las características de hidro o liposolubilidad, peso molecular y farmacocinética, lo que permite su administración oral, subcutánea, endovenosa y transdérmica. Presentaciones en Chile de las formas orales en Tablas 2 y 3.

Los efectos adversos de los opioides incluyen: náuseas, vómitos, somnolencia, sedación, depresión respiratoria, constipación, retención urinaria y trastornos cognitivos.

Para la mayoría de estos efectos se desarrolla tolerancia y existen estrategias terapéuticas validadas para enfrentarlos. Estos síntomas no deben impedir que los pacientes tengan un adecuado alivio del dolor <sup>(13,14,15)</sup>.

También deben tenerse presente los efectos asociados a altas dosis de opioides, o bien a su uso prolongado. Estos se denominan efectos neurotóxicos, que son trastornos cognitivos como delirio, alucinaciones, mioclonías e hiperalgesia cutánea, entre otros. Deben tratarse ajustando dosis, cambiando la vía de administración o bien, rotando a otro opioide basándose en las tablas de equianalgesia (Tabla 4).

**Tabla 2.** Opiodes débiles orales - presentaciones en Chile

<b>TRAMADOL</b>	Gotas	1 cc/50 mg -1 cc/100mg
	Cápsulas	50 -100 mg
	Liberación prolongada (Tramal Long)	100-150-200 mg
	Asociado a paracetamol	37,5 – 325 mg
	Dosis Máxima	400 mg / día
<b>CODEÍNA</b>	Gotas	1 cc/60 mg
	Asociado a paracetamol	15/500 mg
		30/500 mg
		60/500 mg
	Dosis máxima	360 mg/día

**Tabla 3.** Opioides Potentes. Presentaciones en Chile \*\*

Oxicodona *	Cápsulas	10/20 mg
Morfina oral	Jarabe	10 mg/cc
	Gotas	10 mg/8 gotas
Morfina oral *	Cápsulas	10 – 30 – 60 mg
Metadona	Tabletas / ampollas	10 mg
Fentanilo Transdérmico	Parches	25 µ/hr
		50 µ/hr
Buprenorfina Transdérmica	Parches	35 µ/hr
		70 µ/hr
Tapentadol	Tabletas	50- 50 * – 100 *

\* Liberación prolongada

\*\* Se excluyen presentaciones inyectables



**Tabla 4.** Equivalencia entre opioides

Morfina oral (mg/d)	40 mg/d	80 mg/d	120 mg/d	160 mg/d
Oxicodona oral (mg/d)	20 mg/d	40 mg/d	60 mg/d	80 mg/d
Oxicodona/Naloxona oral (mg/d)	20/10 mg/d	40/20 mg/d	60/30 mg/d	80/40 mg/d
Tramadol oral (mg/d)	200 mg/d	400 mg/d	-----	-----
Hidromorfona oral (mg/d)	4 mg/d	8 mg/d	-----	16 mg/d
Fentanilo transdérmico ( $\mu$ /h)	12 $\mu$ /h	25 $\mu$ /h	50 $\mu$ /h	75 $\mu$ /h
Buprenorfina transdérmica ( $\mu$ /h)	-----	35 $\mu$ /h	52,5 $\mu$ /h	70 $\mu$ /h
Tapentadol oral (mg/d)	100 mg/d	200 mg/d	300 mg/d	400 mg/d

Adaptado de Torres-Morera LM. Rev Soc Española Dolor 2011;18(5)283-90.

#### Progresos en la disponibilidad de opioides

- Un gran avance ha sido la disponibilidad de formas orales de liberación prolongada, que permiten mantener niveles plasmáticos más estables, impidiendo los “picos y valles” de las formas de liberación inmediata. Estas formas (long) existen para morfina, tramadol, oxicodona y tapentadol.
- Asociaciones de paracetamol 325 mg con tramadol 37,5 mg, fueron diseñadas después de estudios farmacodinámicos que mostraron la potenciación de los efectos analgésicos de cada componente por separado: 1,5 veces la eficacia del paracetamol solo y casi 4 veces más la del tramadol solo. Los estudios clínicos de esta asociación han sido hechos en dolor agudo post operatorio, dolor lumbar crónico y otros cuadros reumatológicos, pero su uso se ha extendido ampliamente a la población oncológica <sup>(16)</sup>.
- La disponibilidad de las fórmulas transdérmicas permitió que opioides altamente liposolubles se absorban por la piel (fentanilo y buprenorfina). Evitar la vía oral puede ser beneficioso en algunos pacientes, también se evita el efecto metabólico del primer paso hepático, un menor riesgo de acumulación de metabolitos neurotóxicos, mayor seguridad

en relación al riesgo de sobredosis, menor efecto constipante y beneficios en algunos tipos de dolor neuropático. En pacientes con insuficiencia renal o diálisis, el beneficio de buprenorfina transdérmica está reportado <sup>(17,18,19)</sup>.

El manejo del dolor incidental o irruptivo sigue siendo un problema que muchas veces no es cubierto por la medicación analgésica por horario. Se han desarrollado preparados de fentanilo (altamente liposoluble) para administración nasal o transmucosa oral que logra una rápida absorción y efecto analgésico de corta duración para estas situaciones <sup>(20 -21)</sup>. No está disponible aún en Chile.

La síntesis de nuevos opioides que sean potentes y bien tolerados en cuanto a efectos adversos se ha logrado con moléculas que combinen un agonismo opioide con una inhibición de recaptación de noradrenalina (Tapentadol) que, aunque su mecanismo de acción recuerda al tramadol, es mucho más potente.

Los estudios disponibles hasta ahora en pacientes oncológicos, muestran beneficios en dolor mixto somático y neuropático, eficacia no inferior a oxicodona o morfina, con mejor tolerabili-

dad, por ejemplo náuseas, constipación o discontinuación <sup>(22,23)</sup>. También ya existen desde hace varios años opioides como la oxicodona en asociación con naloxona (un antagonista mu) en formas de liberación sostenida, por vía oral, que son potentes analgésicos, pero con menor incidencia de constipación, lo que es muy valorado por los pacientes <sup>(24)</sup>. No disponibles aún en Chile.

### 3.- Situaciones clínicas específica

#### 3.1 Dolor Neuropático (DN)

Definido tradicionalmente como un dolor iniciado o causado por un daño en el sistema nervioso central o periférico, es un tipo de dolor que se presenta con alguna frecuencia en pacientes oncológicos.

La prevalencia de DN se estima en un 33% de los pacientes con dolor oncológico, según datos de un estudio realizado en un universo de más de 8000 pacientes atendidos en 45 unidades de dolor en España <sup>(25)</sup>.

Dentro del grupo de pacientes oncológicos, en aproximadamente un 80% de ellos se consigna polineuropatías periféricas relacionadas con la quimioterapia. Otras causas de DN son las post quirúrgicas (mastectomía, toracotomía, amputación), plexopatías post radioterapia y neuralgia post herpética.

Progresos en el diagnóstico se han logrado con la utilización del test DN4. Simple, de rápida aplicación en la evaluación del paciente y validado internacionalmente <sup>(26)</sup>. Hay suficiente experiencia y evidencia de la utilidad de coadyuvantes como los antidepressivos tricíclicos (amitriptilina/desipramina) y diversos anticonvulsivantes gabapentinoides (gabapentina, pregabalina) en el dolor neuropático<sup>(27)</sup>. Estos fármacos coadyuvantes se han incorporado a los protocolos de manejo habitual.

También los anestésicos locales como la lidocaína endovenosa están siendo útiles en el manejo de crisis muy agudas de DN en ambientes intrahospitalarios <sup>(28)</sup>.

#### 3.2 Dolor por metástasis óseas

Todos los pacientes con metástasis óseas dolorosas deben ser evaluados para acceder al beneficio analgésico de la radioterapia paliativa que está descrito como del 60-80%, con distintas modalidades de radioterapia.

Otras terapias como los bifosfonatos (ac. zoledrónico, pamidronato, etc.), inhibidores de la actividad osteoclástica, son parte de la terapia estándar para tratar el dolor, las crisis de hipercalcemia y prevenir eventos óseos en algunos cánceres, como mieloma, cáncer de mama y próstata. Su uso endovenoso requiere una adecuada protección renal <sup>(32)</sup>.

Más recientemente se está utilizando el Denosumab, anticuerpo monoclonal de uso subcutáneo, que ha demostrado en algunos estudios ventajas en relación a los bifosfonatos en cuanto a retardar la aparición del primer evento óseo, disminuir el dolor y el requerimiento de analgésicos especialmente en metástasis por cáncer de mama y próstata <sup>(33)</sup>. Ambos tipos de fármacos pueden asociarse a osteonecrosis de mandíbula, por lo que deben ser usados después de asegurarse un adecuado estado de salud dental.

### Conclusiones

- Múltiples métodos y fármacos se han ido perfeccionando en los últimos 30 años para el control del dolor por cáncer, el que desafortunadamente acompaña con frecuencia a nuestros pacientes.
- El adecuado diagnóstico, evaluación, registro precoz, considerar factores asociados y uso racional de las nuevas terapias de que disponemos, puede lograr aliviar este síntoma.
- El dolor no es aislado y forma parte de un conjunto de síntomas que deben enfrentarse en el marco de una atención integral de todos los aspectos que afectan al paciente con cáncer.

## Realidad en Clínica Alemana de Santiago

En nuestra institución existen distintos programas de Dolor Agudo, Crónico y de Atención Integral Oncológica, los que intentan asegurar la prevención y manejo del dolor por cáncer y otros síntomas en forma ininterrumpida. El registro sistemático del nivel de dolor en la ficha clínica, es un estándar desde hace muchos años.

Nuestro grupo de especialistas con adecuada formación y amplia experiencia, sumado al acceso precoz a los avances que van llegando a Chile, hace que tengamos buenos resultados en el control del dolor de los pacientes con cáncer en todos los estadios de la enfermedad.

### Referencias

1. Van den Beuken-van Everdingen MHJ, De Rijke JM, Kessels G, et al. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 2007;18:1437-1449.
2. World Health Organization WHO Cancer Pain Relief. Geneva WHO 1986.
3. Zech D F , Grond S. Validation of WHO Organization Guidelines for Cancer Pain Relief. A 10 years prospective study. *PAIN* 1995, 63 (1): 65-76.
4. Ripamonti C, Bandieri E. Cancer Pain. *Critical Review Oncol Hematol* 2009; 70: 145-149.
5. Ministerio de Salud de Chile. Guía Clínica Alivio del Dolor por Cáncer Avanzado y Cuidados Paliativos. 2ª Ed. Santiago, Chile 2011.
6. Kontinen V et al. Non esteroideal anti-Inflamatory agent and paracetamol (En: Glasgow, Scotland, UK. 12th World Congress, 2008 August 17-22. Refresher Course Syllabus on Pain. Chap.21, pp.193) ISBN: 978-0-931092-73-2.
7. Mercadante S. The use of antiinflammatory drugs in Cancer Pain. *Cancer Treat Rev* 2001;27:51-61.
8. <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety> A scientific review paper and recommendation statement from CDER's Acetaminophen Hepatotoxicity Working Group.
9. García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen, and combinations of these agents. *Arthritis Res.* 2001;3(2):98-101.
10. Maj S, Centkowski P, et al. Estudio Prospectivo de la Incidencia de Agranulocitosis y Anemia Aplástica Relacionada con el uso de Metamizol oral en Polonia. *Med. Sci. Monit* 2004 Sep; 10 (9):193-95.
11. Duarte Souza JF, Lajolo PP. Adjunct dipyron in association with oral morphine for cancer-related pain: the sooner the better. *Support Care Cancer.* 2007 Nov;15(11):1319-23. Epub 2007 Sep 6.
12. Pain and Policy Study Group, University of Wisconsin / Centro Colaborador OMS 2009.
13. Ripamonti C, Santini D, Maranzano E, et al. Management of Cancer Pain: ESMO Clinical Practice Guidelines Guideline Working Group. *Ann Oncol* 23 (Supplement7):139-154, 2012.
14. Cherny N , Ripamonti C, Pereira J, et al. Expert Working Group of the EAPC Network. Strategies to manage the adverse effects of oral morphinean evidence-based report. *J Clin Oncol* 2001;19:2542-2554.
15. Ministerio de Salud de Chile. Norma Programa Nacional Alivio del Dolor por Cáncer y Cuidados Paliativos. Ed Minsal, 2007 ISBN 956-7711-15-1.
16. Edwards JE, McQuay HJ, Moore RA. Combination analgesic efficacy: individual patient data meta-analysis of single dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. *J Pain and Symp Manage*, 2002, Vol. 23, Issue 2-121-130.
17. Cachia E, Ahmedzai SH. Transdermal opioids for cancer pain. *Curr Opin Support Palliat Care* 2011; 5: 15–19.
18. Deandra S, Corli O, Moschetti I, et al. Buprenorphine TDS for the treatment of cancer pain. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2009;5, 707–718.
19. Böger RH. Renal impairment: a challenge for opioid treatment? The role of buprenorphine. *Clinical Pharmacology Unit, Institute of Palliative Medicine* 2006;20:s17-s23.
20. Muriel C, García-Castaño M, Yusta G. Citrato de Fentanilo oral transmucosal: revisión. *Rev Soc Esp Dolor* 2000; 7: 319-326.
21. Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy JD, et al. Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate OTFC and morphine sulphate immediate release MSIR. *Pain* 2001; 1–2: 123–130.
22. Kress HG, Koch ED, Kosturski H, et al. Tapentadol Prolonged Release for Managing Moderate to Severe, Chronic Malignant Tumor-Related Pain. *Pain Physician* 2014; 17:329-343 • ISSN 1533-3159.
23. Imanaka K, Yushin T Etropolis Y. Efficacy and safety of oral tapentadol extended release in Japanese and Korean patients with moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain. *Current Medical Research & Opinion* 2013; 1-11.
24. Ahmedzai SH, Nauck F, Bar-Sela G, et al. A randomized, double-blind, active controlled, double-dummy, parallel-group study to determine the safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients

- with moderate/severe, chronic cancer pain. *Palliat Med* 2012; 26(1): 50–60.
25. Garcia Paredes ML, del Moral F, Martinez P, et al. First evidence of oncologic neuropathic pain prevalence after screening 8615 cancer patients. *Ann Oncol* 2011;22:924-930.
  26. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005 Mar;114(1-2):29-36.
  27. Tan T, Barry P, Reken S, et al. Pharmacological management of neuropathic pain in non specialist settings Summary of NICE guidance. *BMJ* 2010, 340-769.
  28. Challapalli V, Tremont-L, McNicol ED, et al. Systemic administration of local anesthetic agents to relieve neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No.: CD003345.
  29. Archidiano PG, Calori G, Carrara S, et al. Celiac Plexus Block for pancreatic cancer pain in adults. *Cochrane database of systematic Review* 2011.N CD007519.pub 2.
  30. Wyse JM, Carone M, Paquin SC. Randomizes double blind controlled trial of early EUS guided celiac Plexus Block to prevent pain progresion in patient newly diagnosed , painful, inoperable cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3541-3546.
  31. Lutz S, Berk L, Chang E, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases, an ASTRO evidence –based guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79: 965-976.
  32. Wong R, Wifen PJ. Biphosfonates for relief of pain secondary to bone metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2002 (2) CD002068.
  33. Stopeck A, Lipton A Body J et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patient with breast cancer; a randomized, double-blind study. *Clin Oncol* 2010; 28 (35): 5132-5139.
- 



# Manejo intervencional del dolor en cáncer

### **Dr. Mario E. Guerrero L.**

Anestesiista especialista en manejo de dolor crónico

### **Dr. Ronny Muñoz M.**

Médico cuidados paliativos integrales oncológicos

Unidad Cuidados Integrales Oncológicos

Departamento de Oncología

Clinica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,  
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

Contacto: meguerrer@gmail.com

## Introducción

Datos emanados de las estadísticas del Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) del año 2004, en pleno auge del Programa de Cuidados Paliativos ministerial, describen que en Chile, aproximadamente un 70% de los pacientes que cursan un cáncer experimentan dolor, de intensidad moderada a severa un 30%. En el estadio terminal un 6% sufre dolor intenso. Estudios internacionales en población de cáncer ginecológico sugieren que más del 50% de las pacientes son sub tratadas y un 10% del total sufre un dolor de difícil manejo con terapias analgésicas convencionales al momento de fallecer.

En pacientes que sufren dolor por cáncer, existen varias presentaciones anatómicas que hacen elegible un manejo intervencional para el alivio del dolor, en especial cuando las secuelas de una denervación son imperceptibles o mínimas, evitándose de este modo tener que sobrellevar los efectos colaterales de una terapia basada en opioides o antiinflamatorios. A modo de ejemplo, trataremos algunos aspectos relevantes en el manejo del dolor visceral abdominal.

En casos de dolor visceral, el impulso nervioso suele ser transportado por fibras que utilizan la vía simpática para alcanzar el neuroeje. Las aferencias ascienden hasta los núcleos ventrales del tálamo, el cual envía eferencias a la corteza, núcleos de la base y al sistema límbico. El dolor visceral se diferencia del somático, por responder en menor grado a la terapia analgésica habitual.

Los opiáceos producen alivio breve o parcial del dolor, utilizándose altas dosis acompañadas de frecuentes efectos colaterales. Una interrupción de la vía de transmisión del dolor visceral se traduce en:

- Mejor alivio del dolor.
- Disminución de requerimiento de opiáceos y sus efectos colaterales.
- En grupos de pacientes con dolor visceral por cáncer de páncreas, se describió aumento de la sobrevida en comparación a los pacientes tratados con opiáceos.<sup>(1)</sup>

La denervación celíaca alivia el dolor visceral originado en: hígado y vía biliar, estómago, páncreas, intestino delgado, colon

ascendente y transverso. Para el alivio del dolor del colon descendente, sigmoideas y órganos pélvicos, es necesario intervenir el plexo hipogástrico y el ganglio de Walter.

### Manejo intervencional

Esto contempla procedimientos realizados en múltiples regiones corporales, mediante la inyección de diferentes fármacos o la emisión de ondas físicas que buscan interrumpir la conducción nerviosa, relajar músculos contracturados o administrar fármacos en diferentes compartimentos, buscando obtener mayor efecto analgésico.

Los nervios expuestos al alcohol sufren un proceso de degeneración Walleriana con conservación de la membrana basal, lo que permite la recuperación del nervio al cabo de algunas semanas a meses. La duración del bloqueo de conducción depende en parte de la concentración y del tipo de alcohol que se utiliza, durante la cual se interrumpe la percepción dolorosa.

Los músculos contracturados que al comprimir nervios perforantes generan dolor localizado o irradiado, pueden ser relajados por periodos prolongados mediante la inyección de bupivacaína 0,5% o botox en los puntos denominados gatillo, aliviando un dolor que suele ser refractario al uso de opioides.

Denervación prolongada puede obtenerse mediante la lesión neural o de los ganglios de raíces dorsales mediante radiofrecuencia. La administración de opioides puede ser más efectiva y potente si se libera la droga directamente en neuroeje, mediante catéteres implantados en espacio peridural o sub aracnoideo.

### Elección de los pacientes a intervenir

Los procedimientos simples, tales como inyecciones corticoidales o de anestésicos locales en tejidos inflamatorios o músculos contracturados, permiten alivio rápido, efectivo y seguro de dolores que suelen ser refractarios al empleo de opioides y que requerirían uso prolongado de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), por lo que estas intervenciones se realizan cada vez que se presenta la oportunidad.

En lo que respecta a las denervaciones espláncnicas o de plexo celiaco, los mejores resultados se obtienen en pacientes que sufren alguna neoplasia de los órganos de la mitad superior del abdomen, por ejemplo un cáncer de páncreas. El dolor se presenta como una dorsalgia baja que con el transcurso del tiempo termina circundando el hemi abdomen superior.

Especialmente se benefician aquellos pacientes que no cuentan con un entorno que permita un manejo farmacológico seguro, en los cuales la red que brinda cuidados domiciliarios sea más precaria y también aquellos que no toleran los efectos colaterales de las terapias farmacológicas.

Es aconsejable realizar los procedimientos cuando la expectativa de vida supere dos o tres meses. Realizar una intervención en pacientes inmediatamente terminales no tiene sentido, salvo que no esté siendo posible aliviar el dolor de otra forma.

En Clínica Alemana este procedimiento se realiza por abordaje paramediano posterior bajo radioscopia, por vía anterior con ayuda de TAC o endosonografía, la decisión de la técnica depende de la experiencia del operador, las características anatómicas del tumor y puntos de reparo anatómicos adyacentes.

Las neurolisis o neuroablaciones químicas o mediante radiofrecuencia, suelen ser bastante efectivas para tratar dolor de reposo o incidental (desencadenados por movimientos), se puede lesionar un nervio en su trayecto, a nivel de ganglios sensitivos de las raíces nerviosas o a nivel medular. El problema es la consiguiente pérdida de sensibilidad en áreas no deseadas y de la motricidad en grado variable, esto último en función del grado de lesión alcanzado y el tipo de nervio del que se trata, por esto la selección del paciente y procedimiento pasa por un juicioso balance de lo que se espera ganar, de lo que se perderá y lo ya perdido debido al cáncer, además de las condiciones proyectadas en un escenario de incremento de los fármacos analgésicos.

Los pacientes que tratan su dolor mediante dosis elevadas de analgésicos, con muchos efectos colaterales indeseables y ade-

más una extensión de enfermedad que genera dolor a distintos niveles, pueden beneficiarse mediante la instalación de dispositivos que liberen opioides u otros analgésicos en compartimentos sub aracnoideo o epidural, dispositivos de reservorio sub cutáneos o bombas de liberación continua de analgésicos, algunas de estas programables. El analgésico liberado en el SNC alcanza potencia muy superior a la obtenida mediante administración EV.

### **Beneficios del manejo intervencional**

Si bien en los procedimientos intervencionales existen riesgos inherentes a la técnica, hay que poner en la balanza los beneficios que presentan. Por ejemplo, aliviar un dolor refractario a tratamiento farmacológico o mejorar la calidad de vida cuando los efectos colaterales de los medicamentos administrados afectan su movilidad y capacidades cognitivas, entre otras. Existen, sin embargo, varios grupos de pacientes en los cuales un manejo intervencional temprano sería deseable.

Para aclarar este punto es necesario comparar el manejo farmacológico basado en opioides con el de la alcoholización. Dos estudios de estas características fueron ejecutados por el grupo de Lillemo en Johns Hopkins (el primero en 1993)<sup>(1,4)</sup>, en pacientes con cáncer de páncreas. Encontraron en los pacientes que cursaban con dolor, que la alcoholización del plexo celiaco se traducía en mejor calidad de vida, mejor analgesia y en aumento de la sobrevida extra hospitalaria (hasta tres veces más prolongada), que el grupo de pacientes con dolor que fue tratado con morfina y bloqueo con placebo (solución salina). Es altamente probable que los resultados se debiesen a un mejor control del dolor, menor dosis de opioides y una mejor calidad de vida.

En pacientes con metástasis óseas localizadas, por ejemplo fracturas patológicas costales, de escápula, fractura de cadera no quirúrgica y varios otros, una denervación selectiva puede proporcionar alivio prolongado del dolor que sería imposible obtener con solo opioides en altas dosis.

### **Complicaciones de los procedimientos analgésicos**

A todos los procedimientos intervencionales, son inherentes: infecciones, hematomas, hemorragias, daño orgánico por inyección

inadvertida del agente neurolítico, lesiones de órgano por punción directa, efectos sistémicos por inyecciones intra arteriales o venosas, lesiones de nervios adyacentes al que se busca bloquear.

Esto hace que la elección del paciente deba ser cuidadosa, el procedimiento ejecutado por un operador capacitado, y se debe contar con el instrumental y los medios de apoyo adecuados, según la preferencia del operador para cada caso en cuestión: ecógrafo, radioscopia o TAC. Dependiendo de la vía de abordaje y de la complicación que se pretende alejar, cada uno de estos medios de apoyo ofrece ventajas comparativas sobre los demás.

Los dispositivos implantables para uso epidural o sub aracnoideo requieren titulación muy cuidadosa de fármacos, porque se puede alcanzar efectos tóxicos con mayor facilidad que cuando se administran por vía enteral o EV, además el riesgo de infección epidural o meníngea está siempre presente. Esto disminuye en las bombas con reservorio que deben ser purgadas menos frecuentemente que los reservorios de inyección diaria.

### **Complicaciones del bloqueo esplácnico**

Las complicaciones menores son frecuentes y corresponden a los efectos no analgésicos del bloqueo simpático o al desbalance que se produce con acción parasimpática.

- Hipotensión. Ocurre en el 30% a 60% de los pacientes, es más severa en hipertensos, deshidratados o hipovolémicos.
- Aumento de la motilidad intestinal. Por aumento relativo del tono parasimpático en comparación con el simpático, la diarrea se presenta con escasa frecuencia.
- Dolor. Algunos pacientes refieren lumbago transitorio, localizado en el área cercana a los sitios de punción, que rara vez excede las 48 horas.
- Efectos sistémicos del alcohol. Los niveles plasmáticos después de inyectar 20 ml de alcohol absoluto (etanol), oscilan entre 21 y 39 mg/dLlo que no se traduce en toxicidad, pero sí pueden aparecer síntomas de embriaguez.

El resto de las complicaciones son misceláneas, ocasionadas por percances en la ejecución del procedimiento. Los accidentes van

desde la punción dural sin compromiso neurológico (0.006%), hasta la inyección intra psoas con paresia femoral, inyección en arteria de Adamkiewicz con paraplejía (1 en 760 casos), inyección de alcohol en el riñón, neumotórax, irritación diafragmática, lesión de páncreas, abscesos, peritonitis, disección de la pared aórtica, entre otras.

La mayoría de las complicaciones disminuyen con una buena técnica de ejecución (operador entrenado) y con una buena elección de imágenes de apoyo (no existe en la actualidad consenso entre utilizar TAC o radioscopia continua). La complicación más temida es la paraplejía por espasmo o inyección del medio en la arteria de Adamkiewicz, y este accidente que ocurre entre 1/760 a 1% de los casos no cuenta con estudios que permitan identificar factores desencadenantes y cómo prevenirlo. <sup>(5)</sup>

## Referencias

1. Lillemoe KD, Cameron JL, Kaufman HS, et al. *Chemical Splanchnicectomy in Patients with Unresectable Pancreatic Cancer. A prospective randomized trial.* *Ann Surg.* 1993 May;217(5):447-55; discussion 456-7.
2. Subhash J, Gupta R. *Neurolytic Agents in Clinical Practice. Interventional Pain Management, Waldman-Winnie. 1996, Edit. Saunders.*
3. Richard Rauck. *Sympathetic Nerve blocks: Head, neck and trunk. Practical Management of Pain. P. Prithvi Raj. Ed. Mosby 2000.*
4. Staats PS, Hekmat H, Sauter P, et al. *The effects of alcohol celiac plexus block, pain, and mood on longevity in patients with unresectable pancreatic cancer: a double-blind, randomized, placebo-controlled study.* *Pain Med.* 2001;2:28-34.
5. Staton-Hicks M. *Lumbar Sympathetic Nerve Block and Neurolysis. Interventional Pain Management 2nd Edition. S.D. Waldman. Edit. Saunders. 2001.*
6. RAJ PP. (ed.). *Radiographic imaging for regional anesthesia and pain management. Churchill Livingstone, 2003.*
7. Raj PP, Lou L, Erdine S, et al. *Interventional Pain Management, Image - Guided Procedures. 2nd Edition. Ed. Saunders, 2008.*



## Factores psicológicos protectores y de riesgo en el manejo del dolor crónico en el paciente oncológico

### **Ps. Camila Gutiérrez B.**

Psicóloga especialista en manejo del dolor crónico

### **Dr. Mario Guerrero L.**

Anestesiista especialista en manejo del dolor crónico

Unidad de Cuidados Integrales Oncológicos  
Departamento de Oncología  
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,  
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: cgbasso@gmail.com

### **Introducción**

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP), describe el dolor como una experiencia subjetiva, sensorial y emocional desagradable, con un daño tisular potencial o actual o descrito en términos del mismo <sup>(1)</sup>. Esta es una experiencia perceptiva compleja, que no puede ser reducida sólo a procesos fisiológicos, sino que también cognitivos, afectivos y sociales<sup>(2)</sup>. En salud, esto permite caracterizar el dolor como una enfermedad con entidad propia, que requiere de intervenciones específicas para su tratamiento y control. De ahí radica la importancia de hacer una valoración detallada, en el ámbito médico y psicológico, para lograr una adecuada intervención en el paciente oncológico con dolor <sup>(3)</sup>.

El diagnóstico de cáncer constituye una experiencia extremadamente estresante y supone una carga enorme de angustia y sufrimiento, por lo que se puede esperar un mayor impacto inicial del dolor en el paciente oncológico que en el que sufre otras patologías <sup>(4)</sup>. La valoración que el paciente hace de su dolor va a influir en su estado emocional y por tanto en los

niveles de ansiedad y depresión. Esto demuestra que puede adoptar un rol activo o pasivo y/o de indefensión frente al síntoma <sup>(5)</sup>. Estos procesos no son por azar y se pueden analizar identificando características comportamentales y cognitivas específicas. Los factores psicológicos que más se observan dentro de la literatura, y que juegan un rol importante en el alivio del dolor oncológico, son: locus de control interno/externo, distrés psicológico, estrategias de afrontamiento, ansiedad y depresión, y apoyo social.

### **Factores psicológicos protectores y de riesgo**

#### **Locus de control interno v/s externo**

Rotter empleó el constructo de locus de control para hacer referencia a las diferencias individuales en el proceso de aprendizaje <sup>(6)</sup>. Se entiende por locus de control interno el proceso cognitivo que hay detrás de aquella persona que considera que tiene control sobre su vida y que modula correctamente sus emociones a través de sus pensamientos, mientras que el locus de control externo se asocia a la afirmación de que

la vida se encuentra controlada principalmente por factores externos como el azar, la suerte o acciones de terceros <sup>(4)</sup>. Esta última percepción tiene como consecuencia una sensación de vulnerabilidad y baja percepción de control de la vida, ya que no es posible adelantarse a los eventos y tener una idea de si un día determinado será “bueno o malo”. Lo mismo sucede con el dolor, el paciente vive su día a día percibiendo la manifestación del dolor como una ruleta rusa que le impide llevar una vida normal y proyectarse en el futuro tanto inmediato como a largo plazo. Otro ejemplo de cómo este factor altera el manejo del dolor es cuando los pacientes manifiestan una atribución fatalista sobre el control de su dolor. Estudios demuestran que estos sujetos obtienen puntuaciones más elevadas en dolor, menor capacidad para emplear estrategias de afrontamiento de autocontrol y un peor ajuste psicológico <sup>(4)</sup>. Afortunadamente, el locus de control externo puede modificarse mediante la intervención oportuna y multidisciplinaria <sup>(7)</sup>.

### **Distrés psicológico**

El estrés no necesariamente afecta en forma negativa frente a una dificultad, de hecho puede ser lo que motiva una acción que favorezca la recuperación, como por ejemplo aceptar la enfermedad y el tratamiento, llegar a la consulta médica a la hora y no olvidar los medicamentos. Por eso es necesario definir distrés. Podríamos hacerlo como el estrés desadaptativo y desagradable, como un estrés que ocasiona un exceso de esfuerzo en relación a la carga. La enfermedad oncológica altera todos los aspectos de la vida diaria, incluidas la familia, el trabajo, las finanzas y las amistades, por lo que no debería sorprender que el dolor sea un factor más que puede llevar a una persona a vivir el todo como una avalancha de dificultades <sup>(10)</sup>.

Altos niveles de distrés se relacionan con elevados niveles de dolor, hallándose diferencias significativas entre pacientes oncológicos con y sin dolor a este respecto <sup>(3)</sup>. Los pacientes oncológicos con mayores niveles de malestar psicológico requieren más servicios médicos, dudan más a la hora de tomar decisiones, tienen mayor dificultad para adherir a los

tratamientos, y están menos satisfechos con el trabajo de sus médicos tratantes. Asimismo, presentan peor adaptación a la enfermedad, calidad de vida deficitaria e incluso una menor esperanza de vida <sup>(11)</sup>. Todo esto indica que es necesario considerar este factor para poder abordarlo lo antes posible, considerando que la enfermedad oncológica y el manejo de sus síntomas, incluidos el dolor, es un proceso que puede durar varios meses o años y que vivirlo en distrés puede transformarlo en algo disruptivo y muy difícil de soportar para el paciente.

### **Valoración cognitiva y estrategias de afrontamiento**

Las estrategias de afrontamiento son formas de mediar la emoción. Para que un evento sea estresante, primero debe pasar por una valoración cognitiva personal. La estimulación nociceptiva u otra experiencia de dolor no puede ser considerada *a priori* como un estresor, salvo que el individuo la valore como tal <sup>(3,5)</sup>. Esto explica por qué algunas personas temen a ciertos estímulos y otras no. Algo que para una persona es inaceptable, puede ser atractivo para otra. Por ello los resultados empíricos apuntan hacia el efecto modulador que ejercen ciertas estrategias de afrontamiento entre las variables de personalidad y la intensidad de dolor percibido <sup>(12)</sup>.

Pese a que son pocos los estudios, se ha encontrado una relación entre el empleo de estrategias de afrontamiento activas y una mejor adaptación al dolor crónico oncológico <sup>(3)</sup>. En el abordaje multidisciplinario es fundamental que el paciente se sienta capaz de afrontar de forma efectiva su dolor, mejorando con ello su calidad de vida <sup>(5)</sup>. Entre estas estrategias se encuentran: 1) El apoyo en la espiritualidad independiente si se tiene religión o no, 2) La catarsis, hablar de su dolor con otros y darse el espacio de expresar cómo viven esta experiencia, 3) La distracción, intentar focalizar su atención en estímulos placenteros, 4) El autocontrol a través de los pensamientos, 5) La búsqueda de información y 6) La autoafirmación o “pensar positivo” en relación a sí mismos <sup>(5)</sup>. Es importante destacar que cuando se habla de espiritualidad se refiere a una interacción proactiva con ella y no recurrir a la esperanza pasiva.

Las estrategias más comunes de afrontamiento potencialmente desadaptativas en relación con el dolor son el reposo, una postura pasiva, una mayor atención sobre el dolor, el catastrofismo o el pensamiento desiderativo <sup>(9)</sup>. Este último tiene relación con la convicción irracional de que el deseo más profundo de la persona se va a cumplir, por ejemplo, que el dolor se va acabar tajantemente o de forma milagrosa. Esta estrategia disfuncional de afrontamiento predispone al paciente a tener expectativas irrealistas y por ende sentimientos de impotencia y desilusión permanentes.

### **Ansiedad y depresión**

Estudios concluyen que la prevalencia de la depresión, ansiedad y afectación emocional general es más elevada en aquellos pacientes que manifiestan un dolor más intenso <sup>(8)</sup>. Cuando nos referimos a este punto aparece la idea de “círculos viciosos del dolor”, ya que se puede apreciar la asociación negativa entre el estado de salud con la sintomatología de ansiedad, depresión y la intensidad del dolor. Cuando se logra una adecuada analgesia, también disminuyen los niveles de ansiedad y depresión y a su vez mejoran aspectos del estado de salud del individuo. Esto se explica por la limitación que significa el dolor en las actividades cotidianas y que lleva a la percepción de “mayores pérdidas” y un peor estado de salud general y mental <sup>(13)</sup>.

Contrario a lo que se cree, la mayor prevalencia de sintomatología emocional no puede atribuirse a las características psicopatológicas previas de los sujetos. En un estudio de Spiegel et al. el índice de trastornos depresivos previos a la aparición del dolor fue mayor en el grupo de pacientes con intensidad baja de dolor <sup>(8)</sup>, lo cual nos hace ver que un trastorno del ánimo que ocurrió en el pasado no va a influir necesariamente en el futuro. En cuanto a los diagnósticos con criterio DSM IV, la población de pacientes dolorosos oncológicos son, en su mayoría, personas que atraviesan un trastorno adaptativo <sup>(11)</sup>.

### **Apoyo social**

Otro factor predictor de éxito, tanto en el tratamiento oncológico general como en el manejo del dolor crónico, es el

contar con redes de apoyo. El apoyo social hace referencia a los comportamientos de solidaridad que vienen de distintas personas, ya sea del equipo de salud, la familia, los amigos o cualquier persona que esté en una postura de brindar ayuda <sup>(14)</sup>. Dentro de las funciones de este factor están el apoyo emocional, material y de información. El apoyo emocional hace referencia a tener alguien con quien hablar, lo que fomenta sentimientos de bienestar, sensación de estima y respeto. Este apoyo fomenta la salud y el bienestar. Estos factores están estrechamente relacionados con el alivio del dolor <sup>(15)</sup>. Por otra parte, al no contar con redes de apoyo, las personas perciben el dolor como algo que tiene mayores consecuencias, sus niveles de ansiedad aumentan y se torna más difícil la efectividad de las estrategias de adaptación <sup>(3)</sup>.

### **Conclusión**

Es importante que el paciente mantenga un papel activo ante su dolor, de forma que su estado de indefensión ante el mismo, pase a una situación de soluciones aprendidas que permitan valorar su dolor como un desafío. Los profesionales de la salud que conforman un equipo multidisciplinario en el manejo del dolor crónico del paciente oncológico deben estar atentos a los factores psicológicos protectores, de manera de reforzarlos e incentivarlos en la interacción cotidiana con el paciente. Un ejemplo claro de eso es que el equipo de salud es parte esencial del apoyo social con el que cuentan sus pacientes. Por otra parte, también deben estar atentos a aquellos factores de riesgo con el objetivo de poder manejarlos y hacer las derivaciones correspondientes con anticipación y precisión.

La derivación a evaluación y tratamiento psicológico en el manejo del dolor del paciente oncológico, es algo que abarca más allá del abordaje en casos severos o en fin de vida. Un trabajo psicoterapéutico es una instancia que permite al paciente ampliar su forma de pensar/sentir y conocer nuevas formas de intervenir positivamente en su tratamiento de modo de prever un mejor alivio del dolor y mejor calidad de vida durante todo el tratamiento.

## Referencias

1. International Association for Study of Pain. *Classification of chronic pain: Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms*. 1994, (2ª ed.) Seattle: IASP Press.
2. Melzack R, Casey KL. Sensory, motivational and central control determinants of pain. En D. Kenshalo (Ed.) 1968, *The skin senses* (pp. 168-194). Springfield. Charles C. Thomas.
3. Monsalve V, Gomez Carretero P, Soriano J. Intervención psicológica en dolor oncológico: un estudio de revisión. *Psicooncología* 2006; 3 (1), 139-152.
4. Bonica JJ. Cancer pain: a major national health problem. *Cancer Nursin* 1978; 4, 31-36.
5. Soucase B, Soriano J, Monsalve V. Influencia de los procesos mediadores en la adaptación al dolor crónico, *International Journal of Clinical and Health Psychology* 2005; 5 (2), 227-241.
6. Rotter J. Generalized expectancies for internal versus external control of reinforcement. *Psychol Monogr* 1966; 80, 609.
7. Lipchik G, Milles K, Covington E. Effects of multidisciplinary pain management treatment on locus of control and pain beliefs in chronic nonterminal pain. *Clin J Pain* 1993; 9, 49-57.
8. Spiegel D, Bloom JR, Yalom I. Group support for patients with metastatic cancer: a randomized outcome study. *Arch Gen Psychiatry*. 1981 May;38(5):527-33.
9. Council JR, Ahern DK, Follick MJ, et al. Expectancies and functional impairment in chronic low back pain. *Pain* 1988; 33, 323-331.
10. Zabora J, Brintzenhofeszoc K, Curbow, B, et al. The prevalence of psychological distress by cancer site. *PsychoOncology* 2001; 10, 19-28.
11. Hernandez M, Cruzado J, Arana Z. Problemas psicológicos en pacientes con cáncer: Dificultades de detección y derivación al psicooncólogo. *Psicooncología* 2007; 4 (1):179-191.
12. Ramirez C, Esteve R, López A. Neuroticismo, afrontamiento y dolor crónico. *Anales de psicología* 2001; 17 (1).
13. Torre F, Martín Corral J, Callejo A, et al. Calidad de vida relacionada con la salud y estrategias de afrontamiento ante el dolor en pacientes atendidos por una unidad de tratamiento del dolor. *Revista de la sociedad española del dolor* 2008;15 (2).
14. Gómez M, Lagoueyte M. El apoyo social: estrategia para afrontar el cáncer de cérvix, *Av. enferm.* 2012; 1, 32-41.
15. Barrón A. Apoyo social: aspectos teóricos y aplicaciones. Madrid: Siglo XXI de España Editores; 1996. p. 11.

# Calidad de vida en la enfermedad neoplásica

### **Dr. Mario Guerrero L.**

Médico anestesista especialista en manejo del dolor crónico

### **Ps. Camila Gutiérrez B.**

Psicóloga especialista en manejo del dolor crónico

Unidad de Cuidados Integrales Oncológicos  
Departamento de Oncología  
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,  
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: marioguerrer@gmail.com

Trabajar el programa de cuidados integrales, oncología y fin de vida en Clínica Alemana supone un permanente esfuerzo por ir actualizando los conocimientos y estar abiertos a nuevas formas de pensar y hacer medicina. Y parte de ese desafío es siempre apelar a la relación terapéutica, la humanidad y la empatía con nuestros pacientes.

Calidad de vida es más que la ausencia de dolor. Es un estado de bienestar, es sentirse apoyado por un equipo profesional. En la consulta, el médico especialista no abarca sólo el manejo del dolor, sino que también revisa las necesidades y expectativas del paciente y frente a esto comienza a construir un plan de acción. La idea no es dar una alternativa, sino varias, con diferentes costos y beneficios, de modo de encontrar aquella que se acomoda más a la realidad de cada paciente.

En el quehacer cotidiano el equipo multidisciplinario se esfuerza por entender que hay múltiples soluciones que se adaptan a diferentes pacientes, sólo desde esa perspectiva se abre una real posibilidad de contribuir a la calidad de vida de las personas.

Desde nuestra experiencia, podemos decir que cuando nos sentimos atrapados en lo meramente técnico, lo importante es apelar a lo experiencial y al sentido común, y con eso logramos hacer una medicina integral y por sobre todo humana.

### **Introducción**

Cuando nos situamos en el contexto de la salud y el trabajo con personas, el concepto de calidad de vida es un factor que siempre nos planteamos y consideramos al momento de tomar decisiones o de ofrecer un esquema de tratamiento. Lo hacemos en forma automática, es casi un sinónimo de la práctica médica cotidiana y del sentido común cuando se busca el beneficio para el paciente.

La intención de este texto es profundizar más acerca de esta aspiración hacia nuestros pacientes, que nos obliga a mirar las ciencias médicas desde una perspectiva humana, empática y multifactorial. Porque calidad de vida es un concepto que va ligado a la salud, son inseparables. Según Patrick y Erickson (1993), la evaluación de calidad de vida en el ámbito de la

salud representa el *impacto que una enfermedad y su consecuente tratamiento tienen sobre la percepción del paciente de su bienestar*. La calidad de vida contempla varias dimensiones que son biológicas, funcionales, espirituales, económicas, entre otras. Todas ellas con capacidad de impactar unas a otras.

Y frente a esta definición se nos abre un mundo. Es un concepto muy amplio, depende de muchos factores internos y externos. Es personal: lo que es aceptable o bueno para unos, no lo es para otros. Necesariamente debe ser adjetivado, es malo, bueno o solamente aceptable. Es dinámico, porque se modifica en respuesta a determinantes internos y externos. Es un estado subjetivo susceptible de ser mensurado objetivamente en cuanto existe un estado " basal "que empleamos como punto de comparación para calificar el momento presente, de este modo somos capaces de juzgar si nuestro estado ha mejorado o empeorado.

Esto hace ver que los seres humanos tendemos a compararnos no solamente con otras personas, sino que con nosotros mismos en el pasado o futuro. Las patologías oncológicas llevan a la persona a percibir una brecha entre ambos estados que se manifiesta más brusca y evidentemente que en condiciones normales de envejecimiento, por ejemplo.

El juicio respecto al grado de detrimento o incremento de lo que llamamos calidad de vida, está también afecto a las expectativas que nos hacemos respecto de la misma, mientras más exigentes o irreales, más difícil se hará alcanzar los estándares que nos satisfagan, y por tanto, mayor será el grado de frustración que acompañará al proceso de declinación que se experimenta en el curso de una enfermedad.

Esto tiene estrecha relación con la percepción de "pérdidas". A mayor la percepción de pérdida de autonomía, desempeño, aspectos estéticos, etc., mayor será la percepción de deterioro de la calidad de vida, porque se amplía la brecha entre las expectativas de un sujeto en un momento determinado de su vida y su situación real y tangible al momento de consultar.

Los síntomas que se experimentan durante el curso de una enfermedad, pueden en ocasiones afectar la calidad de vida en ambos sentidos, dependiendo de la intensidad de los mismos y de la valoración que se les confiera. Por ejemplo un paciente que experimenta un dolor controlado, puede hacer uso de este y sublimarlo, fenómeno que tiene un impacto positivo en la esfera espiritual, sin embargo, el mismo síntoma si alcanza la intensidad suficiente es capaz de impedir todo intento de sublimación y acaba con los atributos que permiten afrontar el proceso dignamente.

Por otro lado, el efecto de las terapias que pretenden aliviar síntomas en ocasiones tiene un impacto en la calidad de vida sin disminuir la intensidad resultante del síntoma en cuestión. Por ejemplo un enfermo que sufre un dolor moderado (valorado como 5/10 en la escala de intensidad), mientras se encuentra postrado en cama es sometido a terapia analgésica, hasta reducir el dolor a intensidad leve (2/10 en escala de síntomas). En estas condiciones el paciente comienza a caminar, con lo que la intensidad sube nuevamente a 5/10. Nótese que el dolor persiste en niveles de moderado, sin embargo el poder desplazarse le permite realizar muchas actividades que antes le eran imposibles. Esta situación debería ser percibida como una mejoría en la calidad de vida, sin embargo, por desgracia, la mayoría de las veces esto no ocurre porque la percepción humana es más compleja que la simple valoración de las intensidades de dolor. El problema radica en la formulación de expectativas que aspiran a la desaparición del proceso responsable del deterioro que se experimenta, o al restablecimiento de funciones imposibles de alcanzar en el marco de la enfermedad que se padece.

Otro problema frecuente en lo que respecta a calidad de vida y los intentos por mejorarla, es el de los efectos colaterales de las diferentes terapias farmacológicas o intervenciones realizadas. Por ejemplo, la morfina alivia el dolor pero produce constipación intestinal y con frecuencia náuseas, una colostomía resuelve una obstrucción intestinal pero el paciente debe tolerar la descarga anti natura. Una alcoholización de nervios alivia el dolor, pero frecuentemente deja una parálisis motriz. Y así podríamos seguir dando ejemplos en los que una intervención alivia una

condición que afecta la calidad de vida, pero produce otra que también la afecta de diferente forma. El balance entre ganancias y pérdidas en este juego requiere una cuidadosa valoración por parte del tratante, del paciente y su familia, para finalmente concluir que se ha obtenido alguna ganancia.

Nuevamente, cuando las expectativas no están ajustadas a la realidad, será imposible percibir una mejoría. La frustración que acompaña a la imposibilidad de aceptación o adecuación, contribuye en forma significativa al sufrimiento que acompaña a la pérdida que se experimenta y dificulta los intentos de ayuda del terapeuta que asiste.

### **Determinantes de calidad de vida**

La calidad de vida en el límite de lo que consideramos aceptable, depende entonces de múltiples factores biopsicosociales:

- Del grado de madurez o el nivel de individuación que el doliente ha alcanzado.
- Del grado de adecuación o ajuste a la realidad de las expectativas que se generan.
- Del detrimento funcional que la enfermedad y/o sus síntomas determinan.
- De la intensidad de estos síntomas.
- De la efectividad de las medidas terapéuticas en lograr la restitución funcional o el alivio sintomático.
- De los efectos colaterales impuestos por la terapia administrada o ejecutada.
- De las condiciones de soporte funcional y de contención que el medio brinda.
- De la elaboración que permite dotar de sentido a la pérdida que se experimenta.
- De la reserva funcional y espiritual que permita al paciente satisfacer necesidades metafísicas durante el proceso de abandonar esta vida.

De los determinantes mencionados que influyen en la valoración final respecto a la ganancia/pérdida de la "calidad de vida", encontramos algunos que sólo pueden ser revertidos por la curación de la enfermedad. Otros dependen de factores

externos, como son la calidad y efectividad de las medidas terapéuticas y los efectos indeseables de las mismas. Esto demanda una propuesta juiciosa de las medidas a utilizar. También hay algunos que dependen de la disponibilidad de redes de apoyo efectivas y las medidas de contención que terceros pueden brindar al enfermo.

Pero probablemente los factores más importantes, los que hacen una diferencia notable entre un paciente y otro, son los que tienen relación con la elaboración psíquica del proceso de enfermedad, que abarca dimensiones orgánicas, espirituales e intelectuales. En este punto de la ponencia, el léxico nos ayuda a evitar equívocos. Esto es, para lograr que se alcance un nivel "aceptable" de calidad de vida, es fundamental se produzca cierto grado de aceptación de los procesos de enfermedad por parte del enfermo y su entorno, armonizando con las condiciones razonables a las que se puede aspirar "dentro de lo mejor posible".

Deseable sería que el paciente haya avanzado en su proceso de individuación (ver C.J. Jung) y estar procesando adecuadamente su duelo anticipatorio, lo que corresponde a haber logrado alcanzar algún grado de madurez.

El terapeuta no solo debe manejar adecuadamente la intensidad de los síntomas debidos a la enfermedad y los efectos secundarios de la terapia instaurada. Es necesario identificar los factores que determinan una falta de adecuación entre expectativas y el nivel del ajuste alcanzado. En ocasiones una persecución irracional de la restitución de la calidad de vida puede corresponder a una defensa maniaca en el curso de un duelo anticipatorio mal llevado, y esto requerirá una intervención psicológica adecuada del paciente y/o su entorno. Por otra parte, la flexibilidad cognitiva y capacidad de adaptación a los cambios en la historia de un individuo son predictores de un mejor desenlace al vivir una crisis vital importante como sería una enfermedad oncológica.

En este juego terapéutico, que se realiza a dos bandas, es necesario de parte del tratante o terapeuta no solo un efectivo

manejo de síntomas. Además se requiere la entrega de información veraz, adecuada y respetuosa de los procesos que el paciente está realizando, y las esperanzas que se fomentan deben basarse en expectativas realistas y alcanzables. De lo contrario, el engaño o la constitución de metas irreales solo traerán consigo la frustración y el dolor.

Cuando el desafío consiste en preservar una calidad de vida aceptable en pacientes de cáncer, nos parece fundamental poder realizar las necesarias intervenciones cuando aún existe algún grado de funcionalidad o de calidad que pueda ser salvaguardado o potenciado. Para esto se aconseja la intervención temprana de los equipos interdisciplinarios de cuidados paliati-

vos, los que adaptan su manejo a las necesidades particulares y temporales que cada caso requiere. La derivación tardía de pacientes en fase terminal o casi agónicos, sirve solo para evitar terapias desproporcionadas o conducir a una muerte más confortable, pero se habrá perdido la oportunidad de obtener la mejor calidad de vida alcanzable.

### **Referencias**

1. Frankl V. *La antropología como terapia*. Ed. San Pablo 1998 ISBN 950-861-352-1.
2. Bowlby J. *La pérdida "El Apego y la Pérdida - 3"*. Ed. Paidós 1993. ISBN 84-7509-909-2.
3. Worden JW. *El tratamiento del duelo: Asesoramiento psicológico y terapia*. (2<sup>da</sup> Ed.) Paidós Ibérica 2004.





## Psico-oncología: una aproximación interdisciplinaria al paciente oncológico y su familia

**Ps. Carolina Alessandri B.**

**Ps. Daniela Portilla P.**

Psicólogas Clínicas, Unidad Cuidados Integrales Oncológicos  
Departamento de Oncología  
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,  
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

**Dr. Alejandro Koppmann A.**

Psiquiatra – Magister en bioética  
Departamento de Medicina Interna  
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,  
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: calessandri@alemana.cl

### Introducción

Enfrentar un diagnóstico de cáncer es una de las situaciones más complejas y temidas en nuestra cultura. El impacto que tiene la enfermedad y su efecto en la calidad de vida es de una altísima exigencia emocional para el paciente y su familia

En la actualidad, producto de un desarrollo creciente de investigaciones, la psico-oncología ha logrado una validación al interior del campo de la medicina. Un nuevo estándar de calidad en el cuidado psicosocial del paciente oncológico y su familia, ha legitimado la intervención psicológica como factor decisivo en la acción global de la enfermedad.

El campo de acción de la psico-oncología ejercida por psiquiatras y psicólogos contempla, por una parte, el apoyo en el cuidado clínico del paciente y familia y, por otra, facilita respuestas a las demandas del equipo de salud como manejo de habilidades comunicacionales y/o docencia y orientación en problemáticas del ámbito psicológico.

### El peso de la palabra cáncer: mitos socioculturales

A diferencia de otras enfermedades y pese a los progresos en el tratamiento del cáncer, la creencia cultural aún se sostiene en la ecuación cáncer = muerte. *“Me dijeron cáncer y sentí que me quedaban horas de vida...sólo pensé en mis hijos”*. Por otra parte, la imagería punitiva del cáncer le atribuye al paciente la doble responsabilidad de haber caído enfermo y de tener que curarse. *“Todo depende de ti para salir adelante”*.

En rigor, no existe evidencia empírica que haya confirmado que el paciente *se hace* el cáncer que padece. El cáncer representa un desafío que pone en marcha un conjunto de respuestas individuales y otras propias del sistema familiar, en busca de recuperar la salud y recuperar el equilibrio perdido.

### El imperativo de un equipo multidisciplinario

El Informe de 2007 del Institute of Medicine (IOM) se desarrolla a partir de los requerimientos de pacientes oncológicos, afir-

mando que sus problemas psicológicos y sociales no estaban siendo considerados como parte del tratamiento. Referían que los profesionales no identificaban ni comprendían sus necesidades psicosociales y, si las percibían, no sabían en qué momento o a quién derivarlos al momento de detectarlas.

El Informe IOM afirma que ya no es posible pensar la dimensión psicosocial como “ciencia suave” que pudiera ignorarse. Un nuevo hito con estándar de calidad en el cuidado psicosocial del paciente oncológico y su familia ha sellado un criterio ineludible en el abordaje multidisciplinario para su tratamiento.

## Psico-oncología y su campo de acción

### 1. Cuidado clínico, psicológico y psiquiátrico del paciente y su familia

- Evaluar y abordar las necesidades psicosociales del paciente y familia: desarrollando y estimulando estrategias de afrontamiento y autorregulación, en distintos momentos de la evolución de la enfermedad.
- Atender de manera efectiva los momentos de crisis durante la hospitalización.
- Atender las inquietudes, sentimientos, conflictos, exigencias de los familiares.
- Contener, aliviar y acompañar hasta el momento final de la vida.

### 2. Necesidades equipo de salud

- Favorecer habilidades de comunicación y relaciones interpersonales entre los miembros del equipo de salud.
- Capacitar al personal de salud para el manejo de situaciones difíciles, ej. paciente conflictivo.
- Fomentar una buena relación/comunicación médico-paciente.
- Fomentar una actitud de colaboración y reciprocidad entre los miembros del equipo de salud para mitigar los efectos de desgaste emocional, estimulando el autocuidado.
- Establecer puentes entre paciente-familia- equipo de salud-institución.

### Trastornos psiquiátricos asociados

Investigaciones muestran una alta prevalencia de trastornos adaptativos con ánimo depresivo y/o ansioso en esta población. Su diagnóstico posibilita una intervención precoz que permite la estabilización del ánimo, el control de la angustia y el ajuste de expectativas y temores. Los síntomas ansiosos predominan como una reacción normal frente al diagnóstico, tratamiento o temores de recaída, mientras que los síntomas depresivos están más presentes en estadios avanzados asociados a un deterioro físico de la enfermedad, estado de desvitalización y efectos secundarios del tratamiento. La desesperanza y la desmoralización son frecuentes en estas etapas más avanzadas de enfermedad.

### Trastornos adaptativos

La prevalencia de sufrimiento o distress emocional en pacientes oncológicos es cercano al 35% (síntomas ansiosos y depresivos), cifras que se ven incrementadas en pacientes jóvenes, según localización tumoral (índices más altos en tumor cerebral), enfermedad de mal pronóstico, es decir, supervivencia menor a un año, hospitalizaciones prolongadas, dolor, efectos secundarios del tratamiento que generan alteraciones en calidad de vida y tendencia al aislamiento.

La jerarquía de las preocupaciones oncológicas dan cuenta de que el cuidado de los hijos, la situación financiera y mantener la autonomía para no ser una carga para los demás, están en primer lugar.

## Fases de la enfermedad y la intervención psico-oncológica

### a.-Impacto del diagnóstico

*“Cuando me dijeron que era un cáncer sentí un golpe eléctrico en todo el cuerpo...vi la muerte...sólo pensé en mis hijos”*

- Cuadro de impacto emocional agudo. Es un tipo de respuesta de intensidad variable, ante una situación extremadamente perturbadora y objetivamente peligrosa. Se caracteriza por sintomatología ansiosa-depresiva, tiende

a la recuperación en un plazo de 2 a 3 semanas. El modelo de intervención en crisis permite reconocerlo y atenderlo a tiempo. Resolverlo adecuadamente disminuye el riesgo de morbilidad psiquiátrica, asegura una buena disposición al tratamiento y control sobre la enfermedad.

#### **Objetivos y herramientas psicoterapéuticas:**

- Normalizar respuestas emocionales que son esperables y temporales.
- Control sobre temores, mitos, creencias.
- Contención emocional favoreciendo la expresión de las emociones y su adecuada modulación.
- Contención fisiológica con técnicas de estabilización para alcanzar autorregulación y equilibrio biopsicoafectivo.
- Psicoeducación: ayudar en la obtención de información. El psico-oncólogo no informa, sólo aclara dudas y orienta.
- Intervención familiar.

#### **b.-Enfrentando el tratamiento**

*“No he podido mirarme en el espejo...el espejo se ha transformado en mi peor enemigo”*

Enfrentando los efectos secundarios: cambios en el cuerpo, malestares físicos.

- Imagen corporal: la asimetría/percepción de desfiguración, la evidencia visible (caída del cabello, colostomías), la percepción del sí mismo expuesto a la mirada de los otros, la sensación de pérdida de la intimidad/privacidad.
- Fragmentación de la autoestima/identidad: ¿Quién soy ahora? ¿Cómo soy mirado (a)? ¿Será este el fin de mi vida sexual?
- Sentimientos de vergüenza/humillación, rabia, tristeza, rechazo a la intimidad física, evitación/aislamiento.

#### **Objetivo psicoterapéutico:**

- Trabajo de construcción de sentido.
- Restitución de la unidad cuerpo-mente fortaleciendo sentimientos de autoestima.
- Se puede sugerir una intervención de pareja.
- La sexualidad es fundamental dentro un enfoque integral.

#### **c.-Terminando el tratamiento**

- Alivio, así como temor *“ahora que terminó mi tratamiento, significa que ya no tengo cáncer o que no hay nada más que hacer...”*.
- Incertidumbre ante el futuro cercano.
- Ansiedad anticipatoria frente a controles, fechas significativas o recurrencia.
- Pueden aparecer aquí síntomas depresivos.

#### **Objetivo psicoterapéutico:**

- Facilitar habilidades de afrontamiento para la reincorporación a la vida cotidiana.
- Promover un sentido vital, mantenerse activo, incorporar actividades físicas.
- Facilitar la aceptación y adaptación en caso de secuelas físicas.
- Orientar a la familia a no exigir respuestas y comportamientos *“como si todo ya hubiera pasado”*. El proceso continúa y la recuperación es gradual.

#### **d.-Recidiva**

*¿Cuánto tiempo me queda?*

Es una pregunta difícil para el médico tratante, dado que nunca se sabe el alcance que puede llegar a tener esa respuesta. Paciente y familia están atrapados en un conflicto: incertidumbre y miedo. La necesidad de información para reducir la incertidumbre y al mismo tiempo la necesidad de negación ante el miedo que irrumpe. Pueden surgir intensas reacciones emocionales como angustia, rabia, impotencia, ansiedad y/o depresión.

#### **Objetivo psicoterapéutico:**

- Atender las necesidades emocionales del paciente y familia frente a la *“mala noticia”*.
- La problemática de la comunicación de malas noticias se plantea como desafío clínico para su reflexión en todas las etapas de evolución de la enfermedad.
- Orientación sobre voluntades anticipadas o limitación del esfuerzo terapéutico (LET) en casos de futilidad o desproporción en relación al esfuerzo y el resultado previsto para un determinado tratamiento. Lo anterior con pleno respeto a la autonomía del paciente.

### e.-El momento final

¿Cómo voy a morir?

#### Objetivo psicoterapéutico:

- Fomentar un sentido de esperanza entendida como un tiempo para aprender a esperar en el día a día, paso a paso.
- El trabajo con la familia se intensifica.
- La relación con el equipo de salud también se intensifica, protegiéndonos como equipo de la sobrecarga y el desgaste emocional.

### Modelo de Intervención Precoz: Pre-tamizaje Evaluación global de indicadores psicológicos para derivación

Se define como una propuesta para abordar a un paciente tempranamente, en el momento que recibe su diagnóstico oncológico y/o comienzo de tratamiento.

#### Cinco áreas:

1. Paciente joven
2. Antecedentes psiquiátricos
3. Síntomas ansiosos y depresivos
4. Red de apoyo
5. Eventos vitales estresantes

#### Cuestionario para pacientes:

Criterios propuestos para interrogar síntomas por equipo de salud

1. Paciente menor de 40 años (antecedentes en FCE)
2. ¿Ha visto en algún momento de su vida a un psiquiatra o psicólogo?  
(Evaluación de antecedentes psiquiátricos previos)
- 3a. ¿Se ha sentido angustiado, nervioso o ha presentado dificultades para dormir?  
(Evaluación síntomas ansiosos)
- 3b. ¿Se ha sentido triste, con ánimo bajo o sin ganas de hacer actividades que anteriormente eran agradables de hacer?  
(Evaluación síntomas depresivos)

4. ¿Usted siente que no cuenta con familia, amigos o personas cercanas que lo puedan apoyar en este momento?  
(Evaluación red de apoyo)
5. ¿Hay alguna otra situación difícil que esté viviendo en este momento?  
(Evaluación eventos vitales estresantes)

**Interpretación de resultados.** Debiera ser suficiente un solo indicador positivo para realizar derivación a evaluación psicológica, dentro de una modalidad de intervención precoz.

Este modelo se desarrolla desde el Programa Cuidados Integrales (PCI), que recoge las necesidades de nuestros propios pacientes que determinaron una forma de establecer una visión global, permitiendo abordar a los pacientes desde un equipo interdisciplinario que se centre en los aspectos de bienestar y calidad de vida, incorporando tanto síntomas físicos y emocionales. La incorporación al PCI, desde la categorización psicológica, se puede introducir incluso desde el inicio de la enfermedad oncológica, no solamente como una condición de enfermedad terminal o “fuera de alcance terapéutico”. Corresponde a un enfoque integrativo con un tamizaje inicial, que facilita la derivación, donde todos los integrantes del equipo están capacitados para detectar factores de riesgo del ámbito psico-emocional. La presencia de síntomas físicos genera necesidades de tratamiento inminente, en cambio las necesidades emocionales deben ser exploradas, de tal manera de evitar que se presenten cuando el paciente está descompensado, excesivamente vulnerable y con síntomas que podrían responder a un trastorno psicopatológico mayor.

#### Conclusiones

Nuestro modelo de intervención psico-oncológica, articulada desde un trabajo de equipo interdisciplinario, se centra en la construcción de un “relato” que el paciente hace con la enfermedad, lo cual permite el manejo de la incertidumbre, reducción del sufrimiento emocional y desarrollo de la esperanza. Se protege su autonomía desde un sentido más amplio, atravesando por la aceptación de limitaciones, de manera de conservar un sentido

de identidad que va más allá de su imagen y su esquema corporal, tan comprometido por la enfermedad o por los efectos secundarios del tratamiento. Se trabajan mecanismos de defensas, se rescatan recursos de enfrentamiento, se destacan las actitudes de receptividad afectiva a diferencia del repliegue emocional, con un abandono prematuro, que no le permitirá recorrer el proceso de la enfermedad, fortaleciendo los vínculos, resolviendo conflictos, para cerrar un ciclo y abrir nuevos, sin temas pendientes o culpas. Se aborda a la familia también, en todas sus inquietudes, a través de una escucha activa, con procesos de resignificación de una realidad tan compleja como es la enfermedad, pero con todos los atributos capaces de determinar cambios que jamás hubieran ocurrido y que el sentimiento de fragilidad, la pérdida del control, a veces da paso a una mayor sensibilidad, aumentando la capacidad para percibir sus propias necesidades, deseos y el lugar de los demás.

## Referencias

1. Almanza Muñoz J. *Trastornos adaptativos en pacientes con cáncer*. Anales Médicos, Vol 55Nr. 1, Ene- Mar 2010, México.
2. Aulagnier P. *Cuerpo, Historia, Interpretación*. Paidós, Buenos Aires, 1994.
3. Balint M. *El médico, el paciente y la enfermedad*. Libros Básicos, Buenos Aires, 1961.
4. Bergman U. *La Neurobiología del EMDR Especulaciones y Pensamientos*, en
5. Solvey P, Ferrazzano de Solvey R. *Trauma y EMDR: Un nuevo abordaje terapéutico*. Ed. Emdria Latinoamérica, Buenos Aires, 2004.
6. Braceras D. *El Otro Cáncer*. Equipo Interdisciplinario de Oncología, 2003.
7. Calderón J. *Prevalencia de síntomas emocionales en pacientes oncológicos chilenos antes de iniciar quimioterapia: Potencial del Termómetro de estrés (DT) como instrumento ultra-breve de tamizaje*, 2012.
8. Creech RH. *The psychological support of the cancer patient: a medical oncologist viewpoint*. Sem Oncol. 1975;2:285-292.
9. De Trill M. (2003). *Psicooncología*. Madrid: Ades.
10. Dolto F. *La imagen inconsciente del cuerpo*. Buenos Aires, Paidós 2005.
11. Fallowfield R, Jenkins S. *Psychiatric morbidity and its recognition by doctors in patients with cancer*. Br J Cancer. 2001; 84:1011-1015.
12. Holland JC, Rowland JH. *Handbook of Psychooncology: Psychological Care of de Patient with cancer*. Oxford: University Press, 1993.
13. Holland JC, Breitbart WS, Jacobsen PB, et al. *Psycho-Oncology 2nd ed*. New York, Oxford University Press; 2010.
14. *National Cancer Institute President's Cancer Panel 2003-2004 Annual Report (2004)*. Living beyond cancer: Finding a new balance. Department of Health and Human Services National Institute of Health.
15. IOM. *Cancer care for the whole patient: Meeting Psychosocial Health Needs*. Washington, DC: The National Academies Press; 2007.
16. Kissane D, Maj M, Sartorius N. *Depression and Cancer*, John Wiley & Sons, 2011.
17. Pally, R. *The mind-brain relationship*. N.Y.: Karnac Books, 2000
18. Robert V, Alvarez C, Valdivieso F. *Psicooncología: Un modelo de intervención y apoyo psicosocial*, Unidad de Psicooncología, Centro Clínico del Cáncer. Clínica Las Condes. 2013.
19. Rojas May G. *Estrategias de intervención psicológica en pacientes con cáncer de mama*. Rev.Med. Clin. Condes- 2006; 17(4): 194- 97.
20. Gómez Sancho M. *Cómo dar bien las malas noticias*. Elementos orientativos y normas generales. En Gómez Sancho, M (Ed) *Avances en Cuidados Paliativos*. Las Palmas de Gran Canaria: GAFOS 2003. Schavelzon J., *Manual de Psicooncología*, Ed. Letra Viva, 2004.
21. Sontag, S. *La enfermedad y sus metáforas y El sida y sus metáforas*, Aguilar, Buenos Aires, 1996.
22. Zabora J, BrintzenhofeSzoc K, Curbpw B, et al. *The prevalence of psychological distress by cancer site*. Psychooncology. 2001; 10:9-28.
23. *Protocolo de Estabilización en Emergencias*, Ignacio Jarero actualizado al 2010 acuerdo al modelo de International Critical Incident Stress Foundation (ICISF).

## CUIDADOS INTEGRALES EN EL PACIENTE CON CÁNCER

## Rehabilitación oncológica. Dónde estamos y hacia dónde vamos

**Dr. José Manuel Navarrete M.**

**Dr. Fernando Cubillos O.**

Fisiatras - Servicio de Medicina Física y Rehabilitación

**Dra. Tania Gutiérrez P.**

Fisiatra - Jefe Servicio de Medicina Física y Rehabilitación

Departamento de Medicina Interna  
Clínica Alemana, Facultad de Medicina Clínica Alemana,  
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

**Dra. Ignacia Vielva W.**

Médico Residente

Servicio de Medicina Física y Rehabilitación,  
Hospital Clínico Universidad de Chile (HCUCH).

### Resumen

La Rehabilitación Oncológica es un área de la rehabilitación que busca obtener la máxima funcionalidad del paciente en cualquiera de las etapas del cáncer, que tiene más de 40 años de desarrollo y que alcanzó su apogeo en la década los '80, experimentando un declive en los años posteriores debido a los avances en la terapéutica de la enfermedad. A partir del año 2000 toma un nuevo impulso basado en el alto porcentaje de sobrevivientes a esta patología. La presente revisión busca mostrar la importancia del enfoque rehabilitador precoz en el manejo del paciente oncológico y las crecientes oportunidades para demostrar la costo efectividad de este tipo de intervención.

### Introducción

La rehabilitación oncológica puede definirse como acciones de rehabilitación multidisciplinarias coordinadas que, basadas

en las necesidades del paciente con cáncer, buscan otorgar cuidados de salud con el fin de obtener la máxima funcionalidad física, social, psicológica y profesional dentro de los límites impuestos por la enfermedad y su tratamiento<sup>[1-4]</sup>.

Corresponde a un área de la rehabilitación que tiene más de 40 años de desarrollo<sup>[5]-[7]</sup>. Los primeros intentos por definir una estructura de rehabilitación en oncología se efectuaron a comienzos de los 70 al alero de la División de Control y Rehabilitación del Cáncer del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos. Lehmann en 1978 publica el artículo más emblemático respecto del modelo de atención y de las necesidades de rehabilitación del paciente oncológico. Se crea así una estructura de Rehabilitación Oncológica Intrahospitalaria, en que el paciente es abordado por el equipo de rehabilitación durante su estadía. Este modelo persiste hasta la primera mitad de la década de

los 80 en Estados Unidos, cuando debido a los avances en la terapéutica del cáncer, las estadías hospitalarias se acortan quedando menos tiempo para las acciones de rehabilitación.

El manejo del cáncer tiene un giro y pasa de centros terciarios a centros primarios de atención con el fin de aumentar la cobertura, lo que trajo aparejado que paulatinamente se perdiera el nexo entre estos centros y los servicios de rehabilitación, que permanecieron en los hospitales de derivación.

Dadas tales circunstancias disminuye el número de pacientes intervenidos a través de este modelo clásico, desapareciendo de algún modo la idea de la necesidad de un abordaje integral en rehabilitación del paciente oncológico.

Es nuevamente alrededor del año 2000, fundamentalmente en relación con el aumento del número de pacientes sobrevivientes al cáncer, que se vuelve a cuestionar la necesidad de la integración entre los servicios de oncología y los servicios de rehabilitación, aumentando el número de publicaciones en

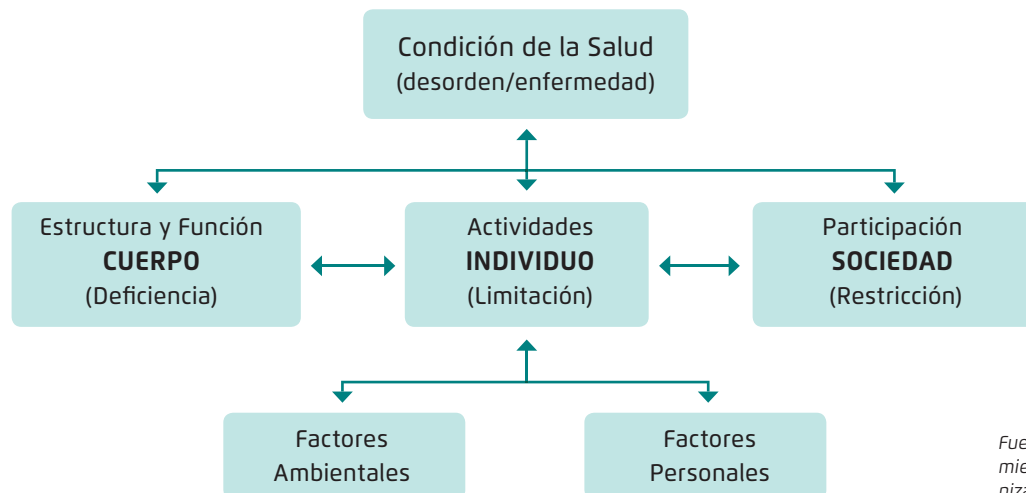
el área y dando énfasis a la definición de las necesidades de rehabilitación del paciente oncológico.

### La CIF y su aplicación al paciente oncológico

La Clasificación Internacional de la Funcionalidad (CIF) (Figura 1) fue creada en 2001 con el fin de complementar la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE), otorgando un punto de vista funcional e incorporando los factores contextuales (ambientales y personales) que pudieran incidir en el proceso de discapacidad o enfermedad. El objetivo es dar un enfoque bio-sico-social aportando más elementos al diagnóstico etiológico o sindromático.

Bajo estas dos clasificaciones, en rehabilitación se efectúan diagnósticos *trimodales*; así se puede comprender que cualquier patología, independiente de su severidad “biológica”, puede generar discapacidad. De la misma manera una condición de salud no debiera producir discapacidad si la persona alcanza su mayor funcionalidad<sup>13, 8, 9</sup>.

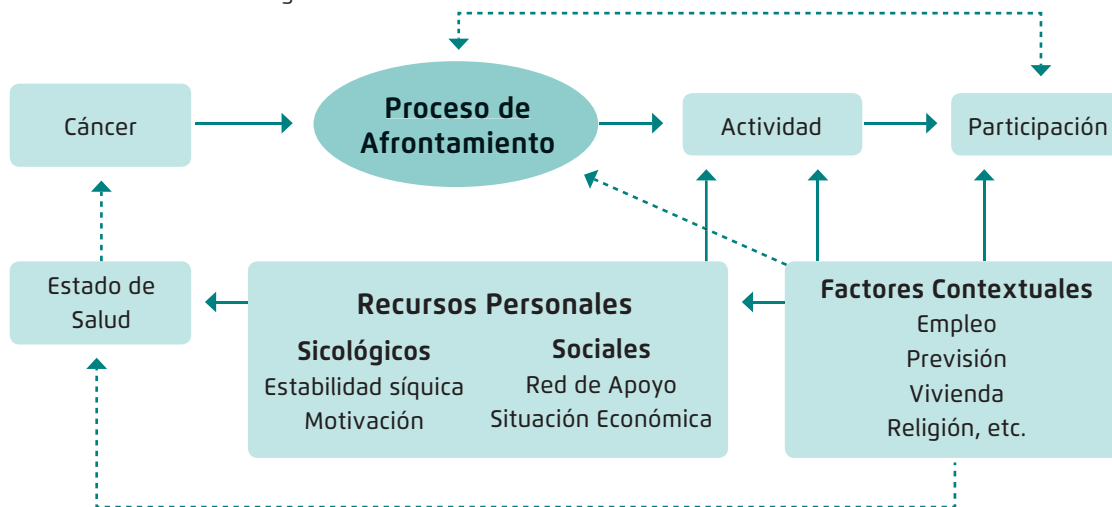
**Figura 1.** Esquema de la interacción entre las distintas dimensiones de la CIF.



Fuente: Clasificación Internacional del Funcionamiento de la Discapacidad y de la Salud. Organización Mundial de la Salud ed. Madrid España: 2001. [http:// www3.who.int/icf/icftemplate.cfm](http://www3.who.int/icf/icftemplate.cfm)

En un intento por incorporar el modelo bio-sico-social a la atención integral del paciente oncológico y tomando en consideración la CIF, Reuss-Borst<sup>[9]</sup> plantea el siguiente esquema de enfrentamiento (Figura 2).

**Figura 2.** Modelo Teórico de Rehabilitación Oncológica



Modificado de Reuss-Borst<sup>[9]</sup>.

De esta manera es posible abordar al paciente oncológico de forma integral, lo que permite generar un plan de atención que abarque todas las áreas que pudieran ser deficitarias.

### Necesidades de rehabilitación del paciente oncológico y áreas de intervención

Habeck en 1984<sup>[10]</sup>, plantea ciertos principios fundamentales de la rehabilitación oncológica (Tabla 1).

**Tabla 1.** Principios de la rehabilitación oncológica (Modificado de Habeck et al. 1984)

- Se requiere una atención integral para atender las necesidades de la persona en su totalidad.
- El trabajo en equipo permite lograr una atención interdisciplinaria coordinada.
- La atención incluye tanto al paciente como a su familia.
- Los objetivos de rehabilitación buscan resolver los efectos funcionales de los problemas médicos, de acuerdo con las expectativas pronósticas.
- La educación es un componente importante del proceso de rehabilitación.
- La intervención debe iniciarse tan pronto como se prevea la probabilidad de cualquier alteración funcional.
- Las necesidades de rehabilitación deben ser reevaluadas en forma continua y consensuadas a lo largo de todas las etapas de la atención.



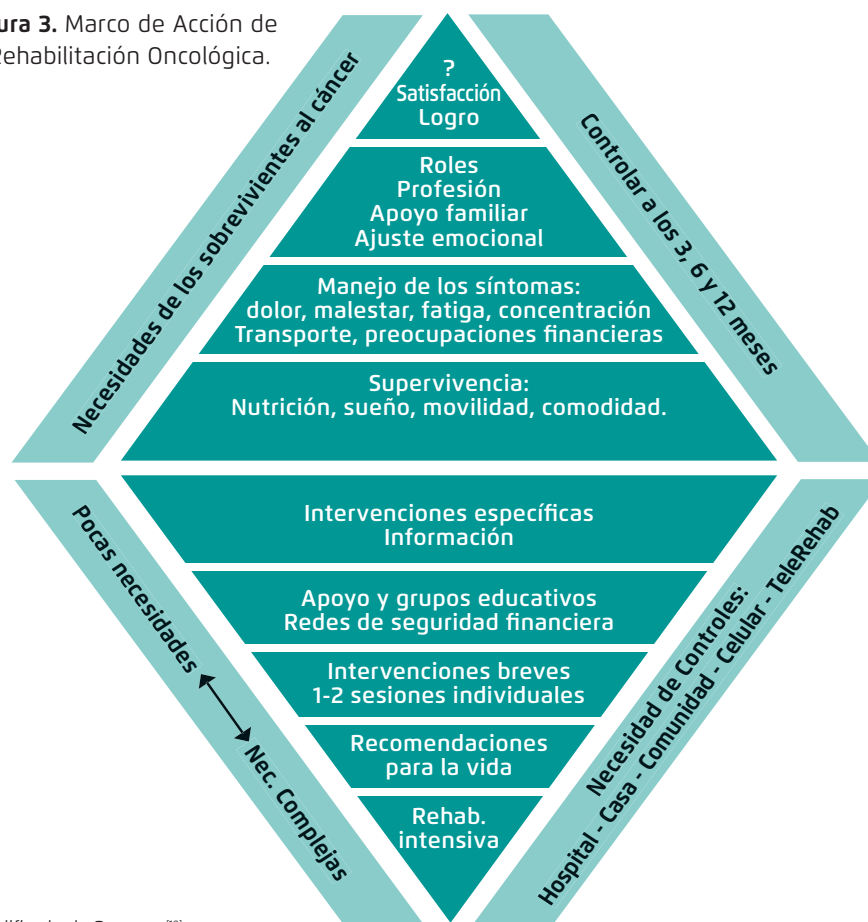
En base a estos principios fundamentales, el paciente debe ser evaluado en forma bio-sico-social, dando cuenta de cada una de las áreas deficitarias y definiendo, en conjunto con el equipo terapéutico, cuáles son las más prioritarias. Es importante obtener retroalimentación de cuáles son los aspectos que el paciente percibe como deficientes, aspectos que no siempre coincidirán con los establecidos por el equipo.

De acuerdo a Maslow, las necesidades están priorizadas en forma piramidal. En el nivel inferior las asociadas a la supervivencia, una vez resueltas se pasa a niveles superiores de mayor complejidad en forma progresiva. Basado en esta teoría, Pearson<sup>[10]</sup> sugiere un Marco de Acción de la Rehabilitación Oncológica (Figura 3), que permite ordenar en forma jerárquica las acciones terapéuticas, de acuerdo al consenso entre equipo y paciente-familia. Genera así dos pirámides de bases opuestas, una que presenta las necesidades del paciente y otra opuesta que muestra las necesidades de control médico.

Bajo esta perspectiva, se pueden definir diversas áreas de intervención de la Rehabilitación oncológica<sup>[8, 11-14]</sup>, dentro de las cuales están:

- Fatiga
- Dolor
- Descondicionamiento cardiovascular y cardiorespiratorio
- Sarcopenia
- Restricción de rangos de movilidad articular

**Figura 3.** Marco de Acción de la Rehabilitación Oncológica.



Modificado de Pearson<sup>[10]</sup>.

- Polineuropatía por citotóxicos
- Trastornos del ánimo
- Trastornos deglutorios-fonatorios
- Trastornos esfinterianos y de piso pélvico
- Modificaciones ambientales
- Entrenamiento en actividades básicas e instrumentales de la vida diaria
- Apresto laboral

Cabe recordar que las necesidades de rehabilitación en el paciente oncológico pueden ser tanto producto de la patolo-

gía en sí, como de los efectos adversos del tratamiento.

### Costo-efectividad en rehabilitación oncológica

La escasez de recursos y el uso eficiente de los mismos, es un tema recurrente en la práctica médica y la rehabilitación no está ajena a esa discusión. Bajo esta premisa es factible preguntarse cuál es la relación costo-beneficio de las terapias de rehabilitación en oncología.

Existen dos maneras de afrontar el costo en rehabilitación. La primera es valorizando cada una de las acciones terapéuticas y obtener un total del costo monetario individual que asume el paciente-familia y el ente financiador o asegurador. Esta es la forma en la que operan actualmente los sistemas de salud, tanto en Chile como en gran parte de Europa y Estados Unidos<sup>[15],[6]</sup>. La segunda manera de afrontar el tema (Silver, 2013), es definir el "ahorro" social que implica devolver a un trabajador a su puesto de trabajo en las mejores condiciones funcionales y en el menor tiempo posible<sup>[14]</sup>.

Como en otros ámbitos de la rehabilitación, la rehabilitación oncológica debe tener presente ambas visiones, en especial cuando se trabaja con pacientes sobrevivientes. En Estados Unidos se estima un total de entre 12 a 14 millones de personas sobrevivientes al cáncer quienes necesitan reincorporarse de la manera más funcional y rápida posible a su vida cotidiana<sup>[14, 15, 17-19]</sup>. Esto generará efectivamente un ahorro social, pero también ayudará a mejorar el afrontamiento emocional frente al impacto secundario a la patología.

La situación parece ser distinta cuando nos enfrentamos a un paciente en cuidados paliativos. El cómo explicar la necesidad de rehabilitación de un paciente próximo a la muerte a un ente financiador, parece ser una pregunta sin respuesta. En estos casos se debe apelar primero a la precocidad de la intervención y en segundo término a la calidad de vida de nuestro paciente. Es decir, mientras antes actuemos la mantención de la funcionalidad será mayor, haciendo del tiempo de sobrevida un tiempo de calidad y dando herramientas concretas relativas al "buen morir"<sup>[1, 6]</sup>.

### Cuándo intervenir

La intervención de rehabilitación en oncología está supeditada a una serie de factores. Como ya se mencionaba previamente, la definición de las necesidades por parte del equipo y del paciente-familia es el factor principal. Pero también se debe tener en consideración el factor económico y la seguridad del paciente.

En términos concretos, el paciente a intervenir debe presentar condiciones médicas adecuadas para iniciar un proceso de rehabilitación, con el fin de evitar complicaciones derivadas de la actividad

física, debe conocer cuál es el objetivo del trabajo a efectuar y estar de acuerdo con él, y debe existir un ente que financie el costo de la intervención.

Otra manera de definir el momento a intervenir está dada por la tríada Ejercicio-Salud Mental-Nutrición. Se requiere de un paciente motivado y recibiendo el aporte nutricional adecuado para efectuar actividad física, evitando complicaciones.

Dadas estas condiciones, Dietz plantea que la intervención puede efectuarse en cualquier etapa de la enfermedad, entendiendo que cada una de ellas presenta diversas características. Propone así una clasificación de rehabilitación oncológica (Tabla 2) que incluye acciones preventivas, restaurativas, de apoyo y paliativas<sup>[5]</sup>.

**Tabla 2.** Clasificación de la Rehabilitación Oncológica (modificado de Dietz et al. 1974).

#### Rehabilitación preventiva

Inicia poco después de que el cáncer se ha diagnosticado. Antes o inmediatamente después del tratamiento. Aún no hay alteraciones funcionales. Impedir el deterioro es el propósito de las medidas de rehabilitación.

#### Rehabilitación restaurativa

Objetivos para la recuperación máxima de la función en pacientes con función restante y la capacidad de los intentos de lograr la recuperación funcional máxima en los pacientes que tienen alteraciones de la función y la disminución de habilidades.

#### Rehabilitación de apoyo

Aumenta la capacidad de autocuidado y la movilidad utilizando métodos eficaces. Para los pacientes cuyo cáncer ha ido creciendo y cuyas alteraciones funcionales están progresando. También incluye la prevención de desuso.

#### Rehabilitación paliativa

Permite a los pacientes en la fase terminal, llevar una alta calidad de vida física, psicológica y social, respetando sus deseos. Diseñada para aliviar los síntomas.

Por su parte Gerber<sup>[6, 20]</sup> plantea la posible contribución de la rehabilitación en las distintas etapas del cáncer (Tabla 3).

**Tabla 3.** Contribución de la rehabilitación en las etapas del cáncer (modificado de Gerber et al. 2001)

FASE	Posible contribución de la rehabilitación
I. Tratamiento de la enfermedad	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Evaluación de los efectos del tratamiento sobre la función.</li> <li>2. Preservar y restaurar la función.</li> <li>3. Controlar el dolor con fisioterapia analgésica.</li> </ol>
II. Postramiento	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Desarrollar programa para restaurar rutinas diarias y promover estilo de vida saludable.</li> <li>2. Educar al paciente sobre qué auto-evaluar.</li> <li>3. Supervisar un programa para restaurar la función o prevenir su alteración.</li> </ol>
III. Recidiva	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Educar al paciente sobre el impacto de la recidiva y su efecto funcional.</li> <li>2. Educar al paciente sobre qué auto-evaluar frente a la nueva situación clínica.</li> <li>3. Supervisar un programa para restaurar la función o prevenir su alteración.</li> </ol>
IV. Fin de la vida	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Educación al paciente / familia respecto a movilidad, buena mecánica corporal y ayudas técnicas.</li> <li>2. Manejo del dolor y el control de los síntomas.</li> <li>3. Mantener la independencia y calidad de vida.</li> </ol>

En la etapa paliativa de la enfermedad, el 87% de los pacientes presenta necesidades de rehabilitación, por lo que es importante tener en mente el concepto de rehabilitación aún en la etapa final de la vida<sup>[6]</sup>.

### Dónde estamos en CAS

Respecto de la rehabilitación, en Clínica Alemana de Santiago (CAS) se está trabajando desde el año 2010 con un modelo de Categorización por Complejidad para las cargas terapéuticas, lo que permite graduar la carga de acuerdo a parámetros espe-

cíficos, concretos y comparables, tanto relativos a la patología de base como a la funcionalidad que presente el paciente al momento de ser evaluado. Esto permite adecuar la intensidad terapéutica a las verdaderas necesidades del paciente y verificar que las terapias sean efectivas, lo que se verá reflejado en la modificación de las escalas en las reevaluaciones bisemanales.

Respecto de los pacientes hospitalizados por cáncer, el equipo de kinesiólogos de oncología utiliza la siguiente matriz de categorización.

**Tabla 4.** Matriz de categorización de pacientes en cuidados paliativos

Ítems	1	2	3
Fatiga (BORG modificado)	0-3	4-6	7-10
Dolor muscular (EVA)	0-3	4-6	7-10
Disnea	0-3	4-6	7-10
Edema (variables Villalta)*	2 síntomas	3-4 síntomas	5 síntomas
FSS-ICU	29-35 puntos	15-28 puntos	<14 puntos
Puntaje	5	6-12	13-15
Categoría	Baja	Mediana	Alta
Nº atenciones	1-2	2-3	1-2

\*Valoración del edema según síntomas de escala validada de Villalta.

Variables	Si	No
Dolor		
Prurito		
Pesadez		
Calambre		
Parestesias		

Este trabajo tiene como objetivo principal manejar la fatiga y dar elementos de mejoría o mantención de la autonomía en pacientes que se ven limitados no sólo por la enfermedad, sino también por los efectos del tratamiento y la hospitalización a veces prolongada.

Por otra parte, hace tres años aproximadamente se incorpora la fisiatría al equipo de Cuidados Integrales, uniéndose al equipo multidisciplinario ya presente, iniciándose un trabajo conjunto con el fin de desarrollar programas que vayan más allá del

ambiente hospitalario y que contemplen la continuidad del tratamiento rehabilitador en el ámbito ambulatorio.

En esta línea se ha desarrollado un plan de trabajo basado en entrenamiento interválico, progresivo, yendo desde el entrenamiento muscular analítico de pocos grupos musculares, pasando por entrenamiento sintético que involucra ejercicios generales, para concluir con ejercicio aeróbico y entrenamiento de fuerza, todo esto con la mirada puesta en la funcionalidad.

Cabe señalar que el trabajo kinésico enfocado al manejo de Linfedema es un programa muy afianzado en nuestra institución, al igual que el apoyo psicológico de regla en todos los pacientes. En el ámbito hospitalario se está investigando la fatiga de los pacientes oncológicos, entendiendo este síntoma como eje fundamental de rehabilitación física y funcional.

Respecto de las terapias complementarias, el Programa de Cuidados Integrales ha logrado desarrollar un Taller de Arteterapia, que permite no sólo la expresión artística de los pacientes oncológicos, sino que sirve también como un espacio terapéutico en las áreas física (motricidad fina), emocional (habilidades de

afrontamiento, manejo de la ansiedad) y social (compartir experiencias y generar sentido de pertenencia).

El objetivo a mediano plazo es poder complementar todas estas acciones con la organización de talleres grupales de actividad física readaptativa, terapias complementarias, técnicas de medicina tradicional China, talleres vocacionales y apresto al trabajo.

## Conclusiones

Las acciones de rehabilitación pueden ser entregadas a la gran mayoría de los pacientes afectados por cáncer en cualquiera de las etapas de la enfermedad. Lo fundamental es buscar el beneficio funcional y prevenir el deterioro, logrando así mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes.

La situación actual de la rehabilitación oncológica en Clínica Alemana permite efectuar una evaluación integral de las necesidades de rehabilitación del paciente oncológico en todas las etapas de la enfermedad, tanto para pacientes del ámbito hospitalario como del ambulatorio. Esta evaluación permite definir con mayor exactitud cuales son las acciones más costo-efectivas y las más relevantes en el proceso de rehabilitación. Hoy existe una oportunidad única de poder entregar una rehabilitación integral a los pacientes oncológicos, dada por la creciente importancia que ha ganado la rehabilitación en el ámbito sanitario. Esto sumado al Modelo de Categorización por Complejidad instaurado en nuestra institución, otorga las herramientas necesarias para potenciar el trabajo multidimensional ya instaurado, con mediciones precisas y con resultados concretos que nos permitan entender al ejercicio como un arma terapéutica con una dosificación precisa.

Por otra parte, bajo el principio de la “Medicina Basada en la Evidencia” es necesario generar investigación y publicar los resultados, para ayudar así a demostrar el tan anhelado “costo-beneficio” en rehabilitación.

Enriquecer los servicios de rehabilitación oncológica ambulatoria es un desafío en el cual se debe trabajar, entregando terapias

de rehabilitación que sean adecuadas a las demandas actuales tanto de los equipos de oncología, como de nuestros pacientes oncológicos.

## Referencias

1. Chasen M, Bhargava R, MacDonald N, Rehabilitation for patients with advanced cancer, *CMAJ*, vol. 186, no. 14, p. cmaj.131402-, 2014.
2. Egan MY, McEwen S, Sikora L, et al. Rehabilitation following cancer treatment. *Disabil. Rehabil.* 2013; vol. 35, no. 26, 2245-58.
3. Giesler M, Weis J. Rehabilitation for Cancer Patients. *Psycho-Oncology* 2014; vol. 197.
4. Mewes J, Steuten L, Ijzerman M, et al. Effectiveness of Multidimensional Cancer Survivor Rehabilitation and Cost-Effectiveness of Cancer Rehabilitation in General: A Systematic Review. *Oncologist* 2008; 277-283.
5. DeLisa JA. A history of cancer rehabilitation. *Cancer*, 2001; vol. 92, no. 4 Suppl, 970-974.
6. Okamura H. Importance of Rehabilitation in Cancer Treatment and Palliative Medicine. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2011; vol. 41, no. 6, pp. 733-738.
7. Alfano CM, Ganz PA, Rowland JH, et al. Cancer survivorship and cancer rehabilitation: Revitalizing the link. *J. Clin. Oncol.*, vol. 30, no. 9, pp. 904-906, 2012.
8. Stubblefield MD, Schmitz KH, Ness KK. Physical Functioning and Rehabilitation for the Cancer Survivor. *Semin. Oncol.* 2013; vol. 40, no. 6, 784-795.
9. Reuss-Borst M, Wentrock S. Innovative Rehabilitationskonzepte in der Onkologie. *Dtsch Med Wochenschr* 2013, 895-901.
10. Pearson EJM, Twigg VJ. A framework for rehabilitation for cancer survivors. *Eur. J. Cancer Care (Engl)*. 2013; vol. 22, no. 6, 701-8.
11. Franc M, Michalski B, Kuczerawy I, et al. Cancer related fatigue syndrome in neoplastic diseases. *Menopausal Rev.* 2014; vol. 6, no. 6, pp. 352-355.
12. Richardson A, Addington-Hall J, Amir Z, et al. Knowledge, ignorance and priorities for research in key areas of cancer survivorship: findings from a scoping review. *Br J Cancer.* 2011 Nov 8;105 Suppl 1:S82-94.
13. Silver JK, Gilchrist LS. Cancer Rehabilitation with a Focus on Evidence-Based Outpatient Physical and Occupational Therapy Interventions. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2011; vol. 90, no. Suppl 1, S5-S15.
14. Silver JK, Baima J, Newman R, et al. Cancer rehabilitation may improve function in survivors and decrease the economic burden of cancer to individuals and society. *Work* 2013; vol. 46, no. 4, 455-472.
15. Stubblefield MD, Hubbard G, Cheville A, et al. Current perspectives and emerging issues on cancer rehabilitation. *Cancer* 2013; vol. 119, 2170-2178.
16. Hellbom M, Bergelt C, Bergenmar M, et al. Cancer rehabilitation: A Nordic and European perspective. *Acta Oncol. (Madr)*. 2011; vol. 50, no. 2, 179-186.
17. Franklin D, Delengowski AM, Yeo TP. Facing Forward: Meeting the Rehabilitation Needs of Cancer Survivors. *Oncology (Williston Park)*. 2010 Oct; 24(10 Suppl):21-3, 29-32.
18. Loh SY, Musa AN. Methods to improve rehabilitation of patients following breast cancer surgery: a review of systematic reviews. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2015; 7: 81-98.
19. Cristian A, Tran A, Patel K. Patient Safety in Cancer Rehabilitation. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2012 May; 23(2):441-56.
20. Gerber LH. Cancer rehabilitation into the future. *Cancer*, 2011; vol. 92, 975-979.

## CUIDADOS INTEGRALES EN EL PACIENTE CON CÁNCER

## Rehabilitación en cáncer de cabeza y cuello

### **Klga. Pamela Ibarra B.**

Kinesióloga - Servicio de Medicina Física y Rehabilitación

### **Dra. Tania Gutiérrez P.**

Fisiatra - Jefe Servicio de Medicina Física y Rehabilitación

### **Klga. Viviane Hidalgo C.**

Kinesióloga - Subjefe Servicio de Medicina Física y Rehabilitación

Departamento de Medicina Interna  
Clínica Alemana, Facultad de Medicina Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: [pibarrab@alemana.cl](mailto:pibarrab@alemana.cl)

El cambio del perfil epidemiológico en Chile, junto con el aumento de la esperanza de vida, han provocado el aumento de las enfermedades crónicas como el cáncer, constituyendo un importante problema de salud pública, tanto en términos de morbilidad como de mortalidad. El cáncer, ocupa el segundo lugar entre las principales causas de mortalidad en los últimos 30 años (Ministerio de Salud de Chile).

Debido a su alta prevalencia, la tendencia actual es preocuparse de la calidad de vida de los pacientes diagnosticados con cáncer. Los esfuerzos interdisciplinarios de la comunidad médica son necesarios para el manejo del paciente, la familia y la comunidad (Figura 1).

Los cánceres de cabeza y cuello representan el 5% de los tumores malignos diagnosticados. A nivel mundial se diagnostican anualmente 500.000 nuevos casos<sup>(1)</sup>.

**Figura 1.**



Según el lugar donde se localice el tumor, serán los patrones de comportamiento y pronósticos que requerirán de tratamiento quirúrgico, radioterapia y/o quimioterapia según corresponda. El tratamiento quirúrgico asociado o no a radioterapia o quimioterapia, conlleva una serie de repercusiones funcionales secundarias al acto quirúrgico de resección de las estructuras anatómicas afectadas por el cáncer.

El tratamiento quirúrgico de los cánceres de cabeza y cuello considerará dos aspectos:

- **La cirugía de exéresis o resección del área tumoral.** En caso de ser extensas se recurrirá a cirugías reconstructivas, como los colgajos libres microvascularizados (por ejemplo, colgajo radial de antebrazo o de recto abdominal, de peroné o de yeyuno).
- **La cirugía linfática,** ya que las estructuras linfáticas pueden verse afectadas por la enfermedad, es necesario realizar la disección ganglionar. A este nivel las intervenciones realizadas con mayor frecuencia son la disección radical clásica de cuello, la disección radical modificada y la disección funcional.

En la disección radical clásica se realiza la extirpación unilateral de todo el tejido que contenga ganglios linfáticos en el área cervical superficial a los músculos escalenos, elevador de la escápula y esplenio de la cabeza, y que se encuentra entre la rama horizontal de la mandíbula por superior, el borde anterior del trapecio hacia posterior, la clavícula por inferior y la línea media por anterior. Los músculos esternocleidomastoideos (ECM) y omohioideo se incluyen en el tejido que se extirpa al igual que la Vena Yugular Interna (VYI) y el Nervio Espinal Accesorio (NEA) <sup>(2, 3)</sup>.

En la disección radical modificada se preservan una o más estructuras no linfáticas (NEA, VYI, MECM).

El vaciamiento ganglionar tendrá una incidencia directa sobre el sistema circulatorio linfático, pudiendo generar edema. Además,

cuanto mayor sea el número de estructuras conservadas, menor será el número de secuelas residuales.

Dentro del tratamiento del cáncer de cabeza y cuello también encontramos la radioterapia (RT), que puede utilizarse como objetivo curativo o bien como complemento preoperatorio y/o postoperatorio. La RT no está exenta de efectos secundarios, que pueden ser agudos o crónicos y que son de gran importancia para la rehabilitación. Dentro de los agudos podemos encontrar mucositis oral, infección, disfunción de las glándulas salivales y del sentido del gusto. Dentro de las crónicas; fibrosis y atrofia de mucosas, necrosis de tejidos blandos, fibrosis muscular y cutánea, osteoradionecrosis, afección de ganglios linfáticos y xerostomía <sup>(4)</sup>. La gravedad de estos efectos dependerá de la cantidad de tejido irradiado y de la dosis dada.

Es por esto que el tratamiento médico quirúrgico del cáncer de cabeza y cuello puede ocasionar secuelas funcionales secundarias en los pacientes tales como:

- Dolor
- Alteración de piel y tegumentos (cicatrización)
- Alteración mecánica cintura escapular y cervical
- Alteración del drenaje linfático
- Alteración del sistema estomatognático
- Alteración de la fonación, deglución, masticación, función respiratoria
- Alteraciones estéticas, psicológicas y sociales

Por citar un ejemplo, Gellrich y col. realizaron un estudio en Alemania encuestando a un total de 1.652 enfermos después de la cirugía, refiriendo un 38,5% de dolor a nivel de cintura escapular y un 34,5% de dolor a nivel cervical <sup>(5)</sup>.

Considerando este abanico de alteraciones funcionales y la importancia en la calidad de vida del paciente, es que las acciones desarrolladas en el equipo de salud tienen como objetivo la reinserción social, laboral, emocional y familiar del paciente con cáncer en cualquiera de sus estadios y con cualquier tipo de tratamiento que esté recibiendo.

Para lograr la conformación de un equipo multidisciplinario integral en Clínica Alemana de Santiago (CAS), es que a partir del año 2011 se incorporaron de manera definitiva al equipo de cirugía de cabeza y cuello profesionales como kinesiólogo, fonoaudiólogo, terapeuta ocupacional y psicólogo. Estos profesionales son de vital importancia en el proceso de rehabilitación del paciente, en cualquier etapa de su enfermedad, desde el diagnóstico hasta la etapa paliativa.

En el área de rehabilitación en CAS desarrollamos un modelo de atención llamado "Modelo de Categorización por Complejidad en Rehabilitación – MCCR", basado en evaluaciones estandarizadas, que permiten el seguimiento de los pacientes. Para los pacientes sometidos a cirugía de cabeza y cuello, se confeccionó

una matriz de categorización específica que contempla instrumentos objetivos de evaluación, al cual se le asigna un puntaje, de acuerdo al que se determina el nivel de complejidad de ese paciente, determinándose así la carga kinésica diaria adecuada según la fase de rehabilitación (Tabla 1).

#### **Escala Visual Análoga (EVA): medida de 0-10**

Linfedema: + (sin aumento de volumen lado de cirugía), ++ (aumento de volumen cuello), +++ (aumento de volumen cuello y facial).

Pruebas de Appley: funcionalidad del hombro en los tres planos de movimiento.

Restricción cervical: se evalúan los tres planos de movimiento.

Abducción de hombro: medición de rango en grados.

**Tabla 1.** Categorización paciente cx c y c

INSTRUMENTO	1 PTO.	2 PTOS.	3 PTOS.
EVA	0-3	4-6	7-10
LINFEDEMA	+	++	+++
PRUEBA DE APPELEY	3/3	2/3	1/3
RESTRICCIÓN CERVICAL	1/3	2/3	3/3
ABD HOMBRO	180°	90°	Menos 90°

Una vez que los pacientes han egresado de las unidades de cuidados intensivos, se inicia el proceso de rehabilitación, partiendo con la evaluación del equipo terapéutico de cabeza y cuello, su categorización, y la determinación de las metas, de

acuerdo a las necesidades de cada paciente. Si el paciente presenta algún déficit funcional, se determina la cantidad de sesiones necesarias para lograr el egreso hospitalario en la mejor condición posible (Tabla 2).

**Tabla 2.** Carga de trabajo según categorización

NIVEL DE COMPLEJIDAD	NÚMERO DE INTERVENCIONES
BAJA 5 pts.	1 KNT al día
MEDIANA 6-10 pts.	2 KNT al día
ALTA 11-15 pts.	3 KNT al día



Junto con la aplicación de la matriz de categorización, se educa al paciente sobre la existencia del equipo multidisciplinario, respecto del tipo de cirugía realizada y posibles secuelas. También se contempla la consejería de ejercicios y cuidados en casa, además de generar el nexo con el equipo de rehabilitación ambulatoria.

El mayor porcentaje de pacientes oncológicos de cabeza y cuello, corresponden a pacientes operados de tiroides. Debido al manejo pre y post operatorio inmediato, la mayoría son categorizados de baja complejidad en rehabilitación, requiriendo sólo una sesión kinésica diaria. Los objetivos de esta sesión son, principalmente, reestablecer y optimizar la movilidad funcional de columna cervical a través de ejercicios terapéuticos y educación en cuidados generales post quirúrgicos.

Esta alteración se puede producir por la postura en hiperextensión mantenida durante la cirugía o por el abordaje quirúrgico anterior, generando disminución de movimiento en el plano anteroposterior cervical.

Como vimos anteriormente el tratamiento quirúrgico puede incluir disección ganglionar en sus diversas modalidades, lo que podría generar algún tipo de alteración del nervio espinal accesorio. Habitualmente, esta alteración es por tracción, si no fue reseca, siendo así reversible en el tiempo. La presentación clínica más frecuente de esta lesión, es la alteración en la abducción y flexión de hombro, dolor difuso en trapecio ipsilateral, y anteproyección de hombro. Lo más importante es la pesquisa precoz de estos casos, pues si no se manejan oportunamente pueden provocar alteraciones como dolor, atrofia de trapecio, alteraciones posturales, dolor radicular por tracción plexo braquial, contracturas musculares y capsulitis adhesiva.

La alteración en el sistema circulatorio linfático producto de la disección ganglionar, puede producir edema en la región facial y cervical, afectando aún más la ya disminuida movilidad cervical. El aumento de volumen puede provocar gran impacto en la imagen corporal percibida por el paciente y, además, si

el paciente continúa con tratamiento de radioterapia postcirugía, este edema podría aumentar. Es por estas razones que se transforma en un objetivo primordial de la educación en la fase aguda hospitalaria, el que el paciente entienda el proceso y el manejo terapéutico para la disminución del edema.

Los pacientes que presentan alteración del sistema linfático y/o alteración de hombro son los que requieren tratamiento ambulatorio para mejorar la funcionalidad del cuarto superior, con el propósito de mejorar la calidad de vida del paciente y favorecer su reincorporación social, laboral y familiar.

Los beneficios que hemos ido consolidando con el equipo multidisciplinario de cabeza y cuello, son lograr la continuidad de la intervención de rehabilitación, desde el hospitalario al seguimiento en el ambulatorio, y generar una nomenclatura ordenada, asociada a las complejidades en rehabilitación, lo que permite una comunicación más fluida y directa con el equipo clínico, constituyendo hoy en día un programa en clara fase de crecimiento.

La experiencia que hemos adquirido desde el año 2011 ha confirmado la importancia de la comunicación entre los integrantes del equipo para la toma de decisiones terapéuticas, así como los beneficios de un abordaje precoz en el paciente, pudiendo enfocarnos en la educación y autocuidado, logrando una mayor adherencia al tratamiento tanto hospitalario como ambulatorio.

Finalmente, el Modelo de Categorización por Complejidad en Rehabilitación, nos ha permitido fundamentar tanto la necesidad como la dosificación de la intervención kinésica, basada en evaluaciones sistemáticas para la toma de decisiones. Con la formación del equipo multidisciplinario y la aplicación del modelo de categorización hemos logrado un abordaje terapéutico eficiente, integral y basado en el razonamiento clínico.

Hoy en día nuestro desafío es avanzar en la validación del Modelo de Categorización en Rehabilitación (Tabla 3).

**Tabla 3.** Modelo de categorización en rehabilitación

Nivel de complejidad	Objetivos	Educación
<b>Baja</b> <b>5 pts.</b>	Mantenimiento y optimización de capacidad funcional. Manejo del dolor.	Educación al paciente sobre el proceso quirúrgico y sus consecuencias reversibles. Consejería sobre ejercicios cervicales en su hogar. Información de terapia ocupacional para manejo de cicatriz.
<b>Media</b> <b>6-10 pts.</b>	Optimización de capacidad funcional. Mejora y prevención de alteraciones posturales. Manejo del dolor. Manejo de linfedema.	Educación al paciente sobre el proceso quirúrgico y sus consecuencias reversibles. Consejería sobre ejercicios cervicales en su hogar. Educación sobre movimientos y actividades contraindicadas en esta etapa. Información de terapia ocupacional para manejo de cicatriz. Información al paciente sobre eventual necesidad de intervención de fonoaudiólogo y/o psicólogo.
<b>Alta</b> <b>11-15 pts.</b>	Optimización de capacidad funcional. Mejora y prevención de alteraciones posturales. Manejo del dolor. Manejo de linfedema. Detección de posibles secuelas a largo plazo y estrategias de readaptación funcional.	Educación al paciente sobre el proceso quirúrgico y sus consecuencias reversibles. Consejería sobre ejercicios cervicales en su hogar. Educación sobre movimientos y actividades contraindicadas en esta etapa. Educación sobre adaptaciones necesarias en ABVD. Información de terapia ocupacional para manejo de cicatriz. Información al paciente sobre eventual necesidad de intervención de fonoaudiólogo y/o psicólogo.

## Referencias

1. Ferlay J, Bray F, Pisan P, et al. *GLOBOCAN 2000: Cancer incidence and mortality worldwide (IARC Cancer Bases N°5)*, Lyon, IARC Press, 2001.
2. Duran S. *Cirugía: tratado de patología y clínica quirúrgica. Tomo II 2º ed. Madrid. 1993.*
3. Economu SG, Economu TS. *Atlas de técnica de cirugía. Ed Mc Graw-Hill Interamericana 1997.*
4. National Cancer Institute. *Cáncer de labio y cavidad oral. Versión electrónica, actualización 09/05/2002.*
5. Gellrich NC, Schimming R, Schramm A, et al. *Pain, function, and psychologic outcome before, during, and after intraoral tumor resection. J Oral Maxillofac Surg. 2002; 60(7):772-7.*

# El ejercicio en pacientes oncológicos: ¿Marca la diferencia?

### **Klga. Carolina Bascuñán Q.**

Kinesióloga  
Mg© Fisiología Clínica del ejercicio  
Servicio de Medicina Física y Rehabilitación

### **Dra. Tania Gutiérrez P.**

Fisiatra - Jefe Servicio de Medicina Física y Rehabilitación

### **Klga. Viviane Hidalgo C.**

Kinesióloga - Subjefe Servicio de Medicina Física y Rehabilitación

Departamento de Medicina Interna  
Clínica Alemana, Facultad de Medicina Clínica Alemana,  
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: cbascunan@alemana.cl

## **La inactividad: un factor de mayor letalidad**

El ejercicio está definido como una actividad física que produce un gasto energético y que se prescribe con una finalidad, periodicidad y de intensidad determinada. La realización de actividad física y ejercicio han demostrado prevenir la aparición de varios tumores, siendo los más estudiados: el cáncer colorrectal <sup>(1)</sup>, próstata <sup>(2)</sup> y mama <sup>(3)</sup>. En pacientes con diagnóstico de cáncer de mama y colorrectal se ha demostrado que la realización de actividad física ha logrado reducir la mortalidad general <sup>(4)</sup>.

Las principales causas del deterioro en la función física de los pacientes con cáncer son: el síndrome de inactividad (desuso), efectos del tratamiento del cáncer y la propia evolutividad de la enfermedad.

Posterior al diagnóstico de cáncer, la intervención mediante un programa de ejercicio cumple un importante rol en distintas

etapas como: preparación para el tratamiento, efectividad del tratamiento, recuperación post tratamiento y prevención de enfermedades en sobrevivientes de esta enfermedad <sup>(5)</sup>.

Incluso en ausencia de complicaciones, las cirugías resectivas de tumores están asociadas a un 20-40% de reducción de la capacidad fisiológica y funcional, en especial en sujetos añosos con comorbilidades, la que puede no retornar a su nivel basal por varios meses <sup>(6)</sup>. La preparación para el tratamiento o la denominada *prehabilitación* tiene un impacto sobre la recuperación de la capacidad funcional posterior a una intervención quirúrgica por cáncer <sup>(6)</sup>.

Un periodo supervisado de ejercicio terapéutico ha mostrado ser más efectivo que programas no supervisados <sup>(7)</sup>. Ésto podría incrementar la actividad física posterior al diagnóstico de cáncer, lo cual es uno de los principios del tratamiento oncológico: evitar la inactividad <sup>(8)</sup>.

## Beneficios del ejercicio

Se estudian actualmente los beneficios psicosociales asociados con programas grupales de ejercicio supervisado, lo que podría influir en la regular adherencia al ejercicio de los pacientes oncológicos<sup>(9)</sup>. Lo que se conoce ampliamente como beneficios del ejercicio son que mejora la función física, la capacidad aeróbica, la fuerza muscular y la flexibilidad (evidencia categoría A)<sup>(5)</sup>. Tiene un rol importante en la mantención de la composición corporal, semejante a un sujeto sano debido a que incrementa la masa muscular y reduce la masa grasa (evidencia categoría B)<sup>(5)</sup>, que tiende a incrementarse por los mismos dos factores.

Los efectos sobre el *outcome* calidad de vida, incluyendo la fatiga relacionada al cáncer, están apareciendo cada vez más frecuentemente como el *outcome* principal en los estudios<sup>(9)(10)</sup> y algunos ya evalúan en seguimiento dichas variables y el efecto positivo del ejercicio sobre la reducción de la mortalidad general<sup>(5)</sup>.

## Ejercicio durante radioterapia y quimioterapia

Existe una amplia evidencia categoría A, en especial en cáncer de mama, que la realización de ejercicio es segura durante la radioterapia y quimioterapia<sup>(5)</sup>.

Se ha estudiado, principalmente en sobrevivientes de cáncer de mama, que el ejercicio supervisado comprendido como ejercicio aeróbico, resistido y de flexibilización mejora la calidad de vida relacionada a la salud durante la quimioterapia o radioterapia (evidencia categoría B)<sup>(5)</sup>.

El ejercicio mejora la capacidad funcional, la densidad mineral ósea, rangos de movimiento, calidad del sueño, niveles de hemoglobina y variables psicológicas como el ánimo y la autoestima durante el tratamiento<sup>(5)(11)</sup>. También mitiga los síntomas asociados principalmente a la quimioterapia y a la fatiga relacionada al cáncer<sup>(6)(9)</sup>, además actúa sobre efectos adversos asociados con ambos tratamientos, reduciendo la duración de la trombocitopenia, estadía para cuidados intrahospitalarios, visitas médicas para el manejo de los síntomas, duración de la diarrea y el dolor<sup>(5)</sup>.

Al comparar grupos de intervención mediante ejercicio versus cuidados habituales, se ha evidenciado también una menor reducción en la aptitud cardiorrespiratoria, una mejor funcionalidad y menor aparición de síntomas asociados a la quimioterapia como náuseas, vómitos y dolor<sup>(7)</sup>. Cuando se comparó la intervención con ejercicio supervisado versus un programa de actividad física domiciliaria, los mejores resultados en relación a la fatiga, fuerza muscular se dieron en el grupo supervisado. Además, el grupo de entrenamiento supervisado reportó significativamente mejor función cognitiva y menor constipación que el grupo control y el de actividad física domiciliaria<sup>(7)</sup>.

En relación a la función social, se ha evidenciado que los pacientes que realizan ejercicio supervisado o actividad física domiciliaria durante su quimioterapia, tienen una mejor función social y pueden mantenerse trabajando o retornar a éste posterior a la quimioterapia en un mayor porcentaje que quienes no realizan actividad física o ejercicio<sup>(7)</sup>.

## Relación ejercicio y optimización fármaco quimioterápico

Los ajustes de las dosis de los fármacos quimioterápicos están asociados a la excesiva sintomatología adversa, cardiotoxicidad objetivada mediante reducción de la fracción de eyección ventricular y aparición de neuropatía.

Aquellos pacientes intervenidos mediante ejercicio supervisado durante la quimioterapia han mostrado requerir menores ajustes de la dosis, por lo tanto, una mayor tasa de terminación de la quimioterapia en comparación con cuidados habituales y con actividad física domiciliaria<sup>(7)</sup>. Estos recientes hallazgos no se relacionan solamente con la presencia de supervisión, sino que aparecen en este estudio al realizar ejercicio aeróbico y ejercicio resistido de moderada a alta intensidad<sup>(7)</sup>.

La mejor relación dosis-respuesta de los fármacos quimioterápicos cuando se realiza ejercicio parece estar íntimamente relacionado con la activación y preservación de la masa muscular.

El cálculo de la dosis se realiza considerando la superficie corporal y no la composición corporal, por lo que el incremento de la masa muscular podría ser la explicación por la que se incrementa la biodisponibilidad de estos fármacos, mediante una intervención que aumenta la masa muscular como lo es el ejercicio resistido. Protocolos de entrenamiento muscular mediante ejercicio resistido exclusivo han mostrado ser efectivos durante la quimioterapia para incrementar significativamente la masa muscular, fuerza muscular, control del incremento de la fatiga física y mantención de la calidad de vida durante el desarrollo de la quimioterapia, en comparación con ejercicio aeróbico y cuidados habituales sin ejercicio <sup>(9)(11)</sup>.

En un análisis del seguimiento de los pacientes sometidos a ejercicio durante la quimioterapia, los resultados a 7 años sugirieron efectos del ejercicio potencialmente más fuertes sobre los años de vida libre de enfermedad para las mujeres en fase II / III del cáncer que tenían cáncer de mama, sobrepeso y obesidad, en tumores receptores positivos de estrógeno, quienes recibieron quimioterapias basadas en taxanos y con una tasa de terminación de la dosis  $\geq 85\%$  de su quimioterapia planificada <sup>(12)</sup>.

### Objetivos de la rehabilitación

Se ha enfatizado que los programas de rehabilitación con ejercicio logran un rápido retorno a las actividades laborales o de la vida diaria posterior a una cirugía y/o durante tratamientos oncológicos adyuvantes.

#### Principales objetivos:

1. Mejorar la capacidad funcional.
2. Mejorar la composición corporal, preservando la masa muscular.
3. Atenuar los efectos deletéreos del tratamiento oncológico y el nivel de fatiga asociada al cáncer.
4. Optimizar la biodisponibilidad del tratamiento oncológico.
5. Mejorar la calidad de vida del paciente.

### Tipo de ejercicio más recomendado

Si bien se han publicado guías elaboradas por expertos para prescripción de ejercicio y recomendaciones de actividad física en personas con cáncer <sup>(5,8)</sup> que sugieren la realización de ejercicio aeróbico y resistido, las modificaciones de los protocolos de ejercicio establecidos están determinadas por condiciones personalizadas de cada individuo, como la capacidad física, tipo de tratamiento oncológico y la respuesta a éste, comorbilidades asociadas y valoración de los riesgos <sup>(6)</sup>.

Es importante, determinar la intensidad del ejercicio en relación a los hallazgos de: pruebas hematológicas, presencia de neuropatía periférica, morbilidad musculoesquelética, intensidad de la fatiga relacionada al cáncer y comorbilidad cardiorespiratoria.

Como primera declaración, se sabe que la intervención con ejercicio supervisado logra mejores resultados en relación a la fatiga, fuerza muscular y capacidad funcional versus un programa de actividad física domiciliaria <sup>(7)</sup>.

La realización de ejercicio aeróbico o éste combinado con ejercicio resistido (de sobrecarga), produce mejoría en síntomas depresivos en quienes se objetiva clínicamente. El realizar mayor volumen de ejercicio aeróbico no mostró mayor beneficio en síntomas depresivos en pacientes con cáncer de mama recibiendo quimioterapia <sup>(13)</sup>. En pacientes con cáncer de mama etapa II y III sometidas a baja intensidad de ejercicio aeróbico, los cambios en fuerza muscular y fatiga fueron menores que en aquellas sometidas a ejercicio de moderada-alta intensidad <sup>(7)</sup>. Debido a esto, la segunda declaración es que la intensidad es la variable más importante a definir cuando analizamos el ejercicio aeróbico como conducta de tratamiento para pacientes con cáncer.

La realización de ejercicio aeróbico de moderada-alta intensidad está limitada en su aplicación a pacientes con preservación de la función cardiaca, respiratoria y también de su función musculoesquelética. Es por este motivo y por los planteados anteriormente, que surge como la tercera declaración, la reha-

bilitación focalizada en la sarcopenia del paciente, utilizando protocolos de entrenamiento muscular exclusivo <sup>(9)(11)</sup> como preparación para actividades funcionales y ejercicio aeróbico progresivo.

En Clínica Alemana de Santiago llevamos alrededor de un año trabajando exitosamente en la valoración funcional de la sarcopenia y en la rehabilitación ambulatoria de pacientes oncológicos, con buenos resultados, mediante ejercicio resistido (protocolo de entrenamiento muscular a intervalos de alta velocidad) que utiliza bajas cargas, pero que a través de las repeticiones rápidas, busca alcanzar el umbral de fatiga muscular para producir adaptaciones musculares metabólicas, neuromusculares y estructurales en la musculatura periférica.

Dada la evidencia mostrada acerca del beneficio del ejercicio durante la fase curativa del cáncer, la aplicación formal de este protocolo de entrenamiento enfocado en la sarcopenia en el ambiente hospitalario es, indudablemente, el paso a seguir en el ambiente hospitalario de Clínica Alemana con el fin de mantener la masa muscular y optimizar la funcionalidad del paciente mientras está en un tratamiento curativo e incluso paliativo de su enfermedad oncológica.

Reciente evidencia muestra la costo-efectividad de la intervención mediante ejercicio en pacientes en cuidados paliativos, ya que produce un retraso de la dependencia funcional, la postulación y menor requerimiento de medicación para controlar los síntomas <sup>(14) (15)</sup>.

La evidencia demuestra que el ejercicio, posterior al diagnóstico de cáncer, pasa a ser un fármaco más en el tratamiento de la patología y que como tal, tiene una posología determinada y riesgos asociados a la sobredosis. Es de gran importancia que la prescripción de protocolos de entrenamiento esté a cargo de profesionales idóneos, quienes tendrán la labor de dosificar el entrenamiento en base a metas

funcionales, potenciando los beneficios y controlando los posibles riesgos.

## Referencias

1. Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2010 Jun;138(6):2029–43.e10.
2. Heitkamp HC, Jelas I. [Physical activity for primary prevention of prostate cancer. Possible mechanisms]. *Urol Ausg A*. 2012 Apr;51(4):527–32.
3. Lynch BM, Neilson HK, Friedenreich CM. Physical activity and breast cancer prevention. *Recent Results Cancer Res Fortschritte Krebsforsch Prog Dans Rech Sur Cancer*. 2011;186:13–42.
4. Schmid D, Leitzmann MF. Association between physical activity and mortality among breast cancer and colorectal cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2014 Jul;25(7):1293–311.
5. Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc*. 2010 Jul;42(7):1409–26.
6. Gillis C, Li C, Lee L, et al. Prehabilitation versus rehabilitation: a randomized control trial in patients undergoing colorectal resection for cancer. *Anesthesiology*. 2014 Nov;121(5):937–47.
7. Van Waart H, Stuiver MM, van Harten WH, et al. Effect of Low-Intensity Physical Activity and Moderate- to High-Intensity Physical Exercise During Adjuvant Chemotherapy on Physical Fitness, Fatigue, and Chemotherapy Completion Rates: Results of the PACES Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015 Jun 10;33(17):1918–27.
8. Wolin KY, Schwartz AL, Matthews CE, et al. Implementing the exercise guidelines for cancer survivors. *J Support Oncol*. 2012 Oct;10(5):171–7.
9. Schmidt ME, Wiskemann J, Armbrust P, et al. Effects of resistance exercise on fatigue and quality of life in breast cancer patients undergoing adjuvant chemotherapy: A randomized controlled trial. *Int J Cancer J Int Cancer*. 2015 Jul 15;137(2):471–80.
10. Courneya KS, Mackey JR, Bell GJ, et al. Randomized controlled trial of exercise training in postmenopausal breast cancer survivors: cardiopulmonary and quality of life outcomes. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2003 May 1;21(9):1660–8.
11. Courneya KS, Segal RJ, Mackey JR, et al. Effects of aerobic and resistance exercise in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007 Oct 1;25(28):4396–404.
12. Courneya KS, Segal RJ, McKenzie DC, et al. Effects of exercise during adjuvant chemotherapy on breast cancer outcomes. *Med Sci Sports Exerc*. 2014 Sep;46(9):1744–51.
13. Courneya KS, McKenzie DC, Gelmon K, et al. A multicenter randomized trial of the effects of exercise dose and type on psychosocial distress in breast cancer patients undergoing chemotherapy. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2014 May;23(5):857–64.
14. Oldervoll LM, Loge JH, Lydersen S, et al. Physical exercise for cancer patients with advanced disease: a randomized controlled trial. *The Oncologist*. 2011;16(11):1649–57.
15. Salakari MRJ, Surakka T, Nurminen R, et al. Effects of rehabilitation among patients with advanced cancer: a systematic review. *Acta Oncol Stockh Swed*. 2015 May;54(5):618–28.

# Ejercicio, valoración funcional y fatiga en pacientes con cáncer

### **Klgo. César Ítalo von Marttens C.**

Kinesiólogo - Servicio de Medicina Física y Rehabilitación

### **Dra. Tania Gutiérrez P.**

Fisiatra - Jefe Servicio de Medicina Física y Rehabilitación

### **Klga. Viviane Hidalgo C.**

Kinesióloga - Subjefe Servicio de Medicina Física y Rehabilitación

Departamento de Medicina Interna  
Clínica Alemana, Facultad de Medicina Clínica Alemana,  
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: [cvonmarttens@alemana.cl](mailto:cvonmarttens@alemana.cl)

## Introducción

El concepto de calidad de vida relacionada con salud, se define como la suma de factores físicos, emocionales y sociales que contribuyen al bienestar de una persona <sup>(1, 2)</sup>. Desde la mirada del paciente que sufre un cáncer, el valor de su propia impresión de cómo le afecta la enfermedad, se hace muy importante una aproximación a lo que él experimenta, así en una valoración integral del paciente, la aplicación de encuestas que responde el mismo, comienzan a ser de primordial interés.

Entre los síntomas más recurrentes, la fatiga relacionada con el cáncer (FRC) se presenta en un 80-100% de los pacientes <sup>(3)</sup> y ello afecta la calidad de vida, lo que exige un apropiado trato por parte de los miembros del equipo multidisciplinario a cargo de los pacientes oncológicos.

Una forma integral no farmacológica de asistir a estos pacientes

es la aplicación del ejercicio físico. Una revisión y meta-análisis reciente sobre la eficacia del ejercicio y la fatiga relacionada con el cáncer, demostró que el ejercicio físico supervisado de alta intensidad, es seguro y eficaz en el tratamiento de la fatiga en pacientes con cáncer de mama <sup>(3)</sup>.

La kinesiterapia en pacientes oncológicos exige, por lo tanto, ofrecer a los pacientes los beneficios de la actividad física, en que se consideren herramientas adecuadas durante sus fases de evaluación y tratamiento kinésico. Aquí se recoge una revisión de temas relacionados con la valoración funcional, la fatiga y el ejercicio físico en el paciente oncológico.

## Valoración integral del paciente oncológico

Existen diversos instrumentos para la evaluación de los pacientes oncológicos, cada uno de ellos parcializando diversos aspectos que revelan la condición del paciente:

1. **Escala de Valoración Funcional de Karnofsky:** también llamada **KPS**, es la forma típica de medir la capacidad de los pacientes con cáncer para realizar tareas rutinarias ("*performance status*"). Se trata de una escala categórica numérica discontinua, con descriptores que clasifican el estado funcional de 100 (vida normal) a 0 (defunción). La evaluación se realiza a partir de aspectos de la actividad, el trabajo y el autocuidado (Ver Tabla 1).

**Tabla 1.** Escala de Karnofsky

100	Actividad normal. Sin síntomas. Sin indicio subjetivo de enfermedad.
90	Capaz de desarrollar una actividad normal. Síntomas de enfermedad mínimos.
80	Actividad normal con esfuerzo. Algunos síntomas de enfermedad subjetivos.
70	Puede cuidar de sí mismo. Incapaz de desarrollar su actividad normal.
60	Requiere asistencia ocasional pero es capaz de cuidar de sí mismo.
50	Requiere asistencia considerable y frecuente atención médica.
40	Requiere asistencia médica especial.
30	Gravemente inhábil. Requiere hospitalización. No se prevé una muerte inminente.
20	Muy enfermo. Hospitalización necesaria. Es preciso tratamiento de soporte activo.
10	Moribundo. Terminal.
0	Difunto.

2. **Escala Funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).** Valora la evolución de las capacidades del paciente en su vida diaria, manteniendo al máximo su autonomía. Este dato es muy importante cuando se plantea un tratamiento, ya que de esta escala dependerá el protocolo terapéutico y el pronóstico de la enfermedad (Tabla 2).

**Tabla 2.** Clasificación *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)

Grado	ECOG
0	Actividad normal sin restricción ni ayuda
1	Actividad restringida. Deambula.
2	Incapacidad para cualquier actividad laboral. Menos del 50% del tiempo encamado.
3	Capacidad restringida para los cuidados y aseo personal. Más del 50% del tiempo encamado.
4	Incapacidad total. No puede cuidar de sí mismo. El 100% del tiempo encamado.
5	Difunto



- 3. Escala de funcionalidad en las actividades de la vida diaria de Barthel.** Mide el nivel de independencia del paciente con respecto a la realización de algunas actividades de la vida diaria (AVD), mediante la cual se asignan diferentes puntuaciones y ponderaciones, según la capacidad del sujeto examinado para llevar a cabo estas actividades (Tabla 3).

**Tabla 3.** Índice de actividades básicas de la vida diaria de Barthel

Actividad		Grado de autonomía
Comer	10	Independiente: capaz de comer solo.
	5	Necesita ayuda para cortar la carne o extender mantequilla.
	0	Dependiente: necesita ser alimentado por otra persona.
Baño	5	Independiente: capaz de lavarse solo (entrar y salir de la bañera).
	0	Dependiente: necesita alguna ayuda o supervisión.
Vestirse	10	Independiente: no precisa ayuda.
	5	Necesita ayuda: realiza la mitad de las tareas en un tiempo razonable.
	0	Dependiente
Aseo	5	Independiente: realiza todas las actividades sin ayuda.
	0	Dependiente: necesita ayuda.
Deposición	10	Continente
	5	Accidentes ocasionales (menos de una vez por semana) o precisa ayuda con enemas o supositorios.
	0	Incontinente
Micción	10	Continente: ningún episodio de incontinencia; capaz de manejar cualquier dispositivo solo.
	5	Accidentes ocasionales, máximo un episodio en 24 horas, precisa ayuda con sondas o dispositivos.
	0	Incontinente
Uso del WC	10	Independiente: no necesita ayuda.
	5	Necesita ayuda parcial.
	0	Incapaz de manejarse sin ayuda.
Traslado cama-sillón	15	Independiente: no precisa ayuda.
	10	Mínima ayuda verbal o física.
	5	Gran ayuda: precisa la ayuda de una persona entrenada.
	0	Dependiente: necesita grúa o dos personas para la movilización. Incapaz de permanecer sentado.
Deambulación	15	Independiente: capaz de recorrer 50 m. Puede ayudarse de bastón.
	10	Necesita ayuda: supervisión o ayuda física en el alzado.
	5	Necesita andador.
	0	Independiente en silla de ruedas (capaz de recorrer 50 m); dependiente.
Escaleras	10	Independiente: capaz de subir o bajar un piso sin ayuda o supervisión.
	5	Necesita ayuda física o verbal.
	0	Dependiente: incapaz de salvar escalones.

#### 4. Evaluación de la Fatiga Relacionada al Cáncer (FRC).

##### Consideraciones previas

“La **fisiopatología de la fatiga** se conoce solo parcialmente. La **fatiga “primaria”** se asocia a fenómenos atribuidos a las patologías de base (por ejemplo, cáncer avanzado) y la “secundaria” a comorbilidades o síndromes concomitantes. En los casos de pacientes oncológicos con fatiga primaria, se cree que la producción de citoquinas (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) jugaría un rol fundamental y directo, generando fatiga a través de alteraciones en la regulación de diversos procesos, como el metabolismo de células musculares, el metabolismo de neurotransmisores (serotonina) o el funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. La **fatiga “secundaria”** se asocia a síndromes asociados al cáncer, como anemia, infecciones o caquexia, y a terapias oncológicas, como la quimio, inmuno y radioterapia. La fatiga asociada a quimioterapia tiende a tener un patrón cíclico, ocurriendo los primeros días después de iniciada la terapia y llegando a su mayor severidad de forma concomitante al menor recuento de glóbulos blancos. En las semanas posteriores la fatiga disminuye y reaparece con el siguiente ciclo, siendo cada vez más intensa en los ciclos posteriores, lo que sugiere toxicidad acumulativa. Los casos de fatiga asociados a radioterapia presentan un inicio y resolución más abruptos, temporalmente vinculados a la administración de radiación. Aunque se ha observado un efecto acumulativo con terapias mantenidas, tiende a resolverse en un plazo de semanas luego de terminados los ciclos”<sup>(4)</sup>.

##### Manejo de la fatiga en cuidados paliativos <sup>(4)</sup>

“En pacientes con cáncer avanzado, numerosos mecanismos participan probablemente de manera simultánea o secuencial en el desarrollo de la fatiga en las distintas fases de la enfermedad”. Considerando su alta frecuencia y su relevancia clínica, la fatiga siempre debe ser buscada en pacientes en el contexto de los cuidados paliativos. Una pregunta simple sobre presencia o ausencia de fatiga (“¿Se ha sentido fatigado, débil o cansado en el último tiempo?”), puede ser utilizada como instrumento de tamizaje. Si la respuesta es afirmativa, la fatiga debe ser evaluada de modo similar a otros síntomas, incluyendo: manera

de inicio, intensidad, patrón durante el día, duración, repercusión en la vida diaria y factores de alivio o exacerbación asociados”.

“Es frecuente encontrar numerosos síntomas concomitantes, como ansiedad, desánimo, insomnio o dolor, por lo que en general es de utilidad realizar una evaluación multidimensional usando escalas como la **Edmonton Symptom Assessment System (ESAS)**, la que permite evaluar la presencia e intensidad de múltiples síntomas de forma simultánea, según la condición del paciente”. Se pide al paciente que seleccione el número que mejor indique la intensidad de cada síntoma (Tabla 4).

También hay herramientas validadas para la evaluación estandarizada de fatiga, como la Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue Subscale (FACT-F) y el Brief Fatigue Inventory (BFI).

En Clínica Alemana de Santiago (CAS), se dispone de una versión en español, autorizada por The University of Texas MD Anderson Cancer Center, conocida como el **Inventario Breve sobre la Fatiga**, que consiste en una encuesta hecha al paciente, donde califica cómo le afecta la fatiga, tanto en la última semana como en las últimas 24 horas. Considera nueve ítems, donde el paciente señala en una escala de 0 -10 puntos. Este cuestionario está siendo aplicado por kinesiólogos, en el contexto de un proyecto de investigación, en el que se busca conocer el nivel de fatiga en los pacientes oncológicos que concurren a hospitalizarse en CAS (Tabla 5).

##### I. Valoración del paciente en fase final de la vida (FFV)

Una mirada distinta debe hacerse en aquellos pacientes oncológicos, en quienes se verifica la ausencia de tratamientos curativos y /o que tienen un pronóstico fatal de 3-6 meses, es decir aquellos pacientes que están en la fase final de la vida.

En ellos se hace necesaria la derivación a la Unidad de Cuidados Paliativos (CP), que tendrá la especial misión de hacer una identificación precoz, evaluación meticulosa y tratamiento del dolor y otros problemas físicos, psicosociales y espirituales de los pacientes.

**Tabla 4.** Escala Edmonton Symptom Assessment System (ESAS)

### Sistema de evaluación de síntomas de Edmonton

Listado de 10 escalas numéricas que evalúan el promedio de intensidad de diferentes síntomas en un período de tiempo determinado (24 horas, 48 horas, 1 semana), según la condición del paciente. Se pide al paciente que seleccione el número que mejor indique la intensidad de cada síntoma.

Mínimo síntoma	Intensidad	Máximo síntoma
Sin dolor	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Máximo dolor
Sin cansancio	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Máximo cansancio
Sin náusea	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Máxima náusea
Sin depresión	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Máxima depresión
Sin ansiedad	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Máxima ansiedad
Sin somnolencia	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Máxima somnolencia
Buen apetito	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Sin apetito
Máximo bienestar	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Máximo malestar
Sin falta de aire	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Máxima falta de aire
Sin dificultad para dormir	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Máxima dificultad para dormir

En este grupo de pacientes en FFV, la evaluación funcional considerará en particular otros aspectos, y deberá prestarse especial atención a los síntomas: dolor, astenia y anorexia. En estos pacientes se suele aplicar el **Palliative Prognostic Score** (PaP Score), que toma en consideración estos aspectos (Tabla 6).

### Efecto del ejercicio en pacientes oncológicos

En Chile, el ejercicio físico no se plantea como una herramienta terapéutica en pacientes oncológicos debido a la escasa evidencia de sus efectos a nivel nacional, mientras que en la literatura especializada como hemos visto, se afirma que el ejercicio de moderada a alta intensidad aporta importantes beneficios, tanto en instancias previas a la terapia, en conjunto con ella, como también en etapas posteriores a la terapia oncológica y en pacientes sobrevivientes al cáncer <sup>(5)</sup>.

Estos efectos se han estudiado primordialmente en pacientes con cáncer de mama, especialmente con el ejercicio supervisado y en relación a que esta modalidad de ejercicio puede disminuir la fatiga relacionada con el cáncer <sup>(6)</sup>.

En otro estudio reciente, en un meta-análisis se ve que habría una asociación entre el ejercicio y la disminución del riesgo de mortalidad para pacientes con cáncer de mama o colorectal <sup>(7)</sup>.

En la práctica diaria en nuestro quehacer junto a pacientes oncológicos en CAS, el ejercicio físico, tal como los propuestos de acuerdo a las evidencias que se disponen en la actualidad, se aplica en forma muy reducida aún, y ello se realiza en las dependencias de nuestro gimnasio terapéutico, del Servicio de Medicina Física y Rehabilitación, al que los pacientes acuden en forma ambulatoria.

**Tabla 5.** Inventario breve sobre la fatiga

Servicio de Medicina Física  
y Rehabilitación  
CLÍNICA ALEMANA  
DE SANTIAGO

Inventario breve sobre la fatiga		Estudio #
Código	Hora:	Fecha
Durante el transcurso de nuestras vidas, la mayoría de nosotros tenemos momentos en que nos sentimos muy cansados o fatigados. ¿Se sintió usted muy cansado (fatigado) durante la semana pasada? <span style="float: right;">SI <input type="text"/></span> <span style="float: right;">NO <input type="text"/></span>		
<b>1. Por favor, califique su fatiga (cansancio) haciendo un círculo alrededor del número que describe su fatiga EN ESTE MOMENTO.</b>		
0	1	2
3	4	5
6	7	8
9	10	
Ninguna Fatiga		La peor fatiga que se puede imaginar
<b>2. Por favor, califique su fatiga (cansancio) haciendo un círculo alrededor del número que describe su fatiga USUAL durante las últimas 24 horas.</b>		
0	1	2
3	4	5
6	7	8
9	10	
Ninguna Fatiga		La peor fatiga que se puede imaginar
<b>3. Por favor, califique su fatiga (cansancio) haciendo un círculo alrededor del número que describe su fatiga PEOR durante las últimas 24 horas.</b>		
0	1	2
3	4	5
6	7	8
9	10	
Ninguna Fatiga		La peor fatiga que se puede imaginar
<b>4. Haga un círculo alrededor del número que mejor describa la manera en que su fatiga ha interferido durante las últimas 24 horas, con su:</b>		
<b>A. Actividad en general</b>		
0	1	2
3	4	5
6	7	8
9	10	
No interfiere		Interfiere por completo
<b>B. Estado de ánimo</b>		
0	1	2
3	4	5
6	7	8
9	10	
No interfiere		Interfiere por completo
<b>C. Capacidad para caminar</b>		
0	1	2
3	4	5
6	7	8
9	10	
No interfiere		Interfiere por completo
<b>D. Trabajo normal (ya sea en casa o fuera del hogar)</b>		
0	1	2
3	4	5
6	7	8
9	10	
No interfiere		Interfiere por completo
<b>E. Relaciones con otras personas</b>		
0	1	2
3	4	5
6	7	8
9	10	
No interfiere		Interfiere por completo
<b>F. Capacidad de diversión (disfrutar de la vida)</b>		
0	1	2
3	4	5
6	7	8
9	10	
No interfiere		Interfiere por completo

**Tabla 6.** Palliative prognostic score (PaP Score)

Variable	Puntos
<b>Disnea</b>	
Presente	1
Ausente	0
<b>Anorexia</b>	
Presente	1,5
Ausente	0
<b>Estimación clínica (semanas)</b>	
>12	0
11-12	2
9-10	2,5
7-8	2,5
5-6	4,5
3-4	6
1-2	8,5
<b>Índice de Karnofsky</b>	
≥30	0
10-20	2,5
<b>Leucocitos totales por mm<sup>3</sup></b>	
≤8.500	0
8.501-11.000	0,5
>11.000	1,5
<b>Porcentaje de linfocitos</b>	
<12	2,5
12-19,9	1
≥20	0
<b>Grupos de riesgo</b>	Total de puntos
A (probabilidad de sobrevivir a 30 días >70%)	0 – 5,5
B (probabilidad de sobrevivir a 30 días 30-70%)	5,6 – 11
C (probabilidad de sobrevivir a 30 días <30%)	11,1 – 17,5



Para ellos se ha iniciado un programa de entrenamiento denominado “Proyecto Sarcopenia”, que acoge a los pacientes con algún grado de disminución de la masa muscular. Allí se dirige un tratamiento según el principal deterioro (equilibrio, potencia, fuerza y/o todas las anteriores), agrupando así a los pacientes según la complejidad de la sarcopenia y no según el diagnóstico. De este modo, el programa recibe a los pacientes principalmente derivados desde oncología, cardiología, geriatría y neurología, y se excluye aquellos pacientes con un deterioro muy avanzado (Rankin > a 4 puntos), u oxígeno dependientes.

Los pacientes hospitalizados en cambio, reciben una carga terapéutica que se decide de acuerdo a las pautas de categorización KNT-ONCO en marcha, lo que ha permitido optimizar las atenciones kinésicas para ellos.

Por otro lado, con la aplicación sistemática de las encuestas sobre fatiga BFI, del proyecto de investigación sobre el nivel de fatiga relacionada con cáncer en nuestros pacientes, actualmente en desarrollo, se espera que sus resultados y la validación de esta encuesta nos permitirá diseñar pautas de tratamiento más eficientes, conociendo cuánto afecta la fatiga relacionada con el cáncer en cada paciente.



## Referencias

1. Moinpour CM, Feigl P, Metch B. Quality of life end points in cancer clinical trials: review and recommendations. *J Natl Cancer Inst.* 1989;81:485-95.
2. Badia X, García F. La medición de la calidad de vida relacionada con la salud y las preferencias en estudios de investigación de resultados en salud. En Badia, X. (Ed.) *La Investigación de Resultados en Salud. De la evidencia a la práctica clínica.* Barcelona, Edimac 2000.
3. Meneses-Echávez JF, González-Jiménez E, Ramírez-Vélez R. Supervised exercise reduces cancer-related fatigue: a systematic review. *Journal of Physiotherapy* (2015) 61: 3–9.
4. Palma A. Manejo de la Fatiga en Cuidados Paliativos. En texto de Alejandra Palma, Paulina Taboada, *MEDICINA PALIATIVA Y CUIDADOS CONTINUOS.* Ediciones Universidad Católica de Chile 1ª Edición, Noviembre de 2010.
5. Courney KS, Segal RJ, Mckenzie DC, et al. Effects of Exercise during adjuvant Chemotherapy on Breast Cancer Outcomes. *Official Journal of the American College of Sports Medicine* (2014);1744 -1751.
6. Gollhofer SM, Wiskemann J, Schmidt ME, et al. Factors influencing participation in a randomized controlled resistance exercise intervention study in breast cancer patients during radiotherapy. *BMC Cancer.* 2015; 15:186.
7. Schmid D, Leitzmann MF. Association between physical activity and mortality among breast cancer and colorectal cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Oncology* 25: 1293–1311, 2014.

## Soporte nutricional del paciente adulto oncológico en Clínica Alemana de Santiago: diagnóstico nutricional

**Dra. María Pía de la Maza C.**  
**Nut. MS. Andrea Valenzuela B.**

Departamento de Medicina Interna  
Departamento de Oncología  
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,  
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: mdelamazac@alemana.cl

La desnutrición es frecuente en pacientes con cáncer. Alteraciones metabólicas asociadas al tumor, disminución en la capacidad de ingerir o digerir los alimentos y el tratamiento oncológico *per se* contribuyen al compromiso del estado nutricional. Esto deteriora la calidad de vida y afecta negativamente la respuesta al tratamiento oncológico <sup>(1,2,3)</sup>.

La desnutrición no es siempre evidente, debido al aumento en la prevalencia de sobrepeso y obesidad tanto en la población general, como entre los pacientes con cáncer <sup>(4)</sup>. La disminución involuntaria de peso es más frecuente en neoplasias del sistema digestivo alto, pulmón, cabeza y cuello <sup>(5,6)</sup>. En cambio los cánceres hematopoyéticos, de mama, colon y próstata <sup>(7,8,9,10)</sup> se asocian con frecuencia a malnutrición por exceso (sobrepeso y obesidad). Sin embargo en ambos tipos de malnutrición ocurre el fenómeno de **caquexia o sarcopenia**, síndrome caracterizado por la pérdida de masa y función muscular, que puede o no acompañarse de disminución de tejido adiposo, y se asocia a un mayor riesgo de muerte <sup>(1)</sup>. La detección de caquexia se esta-

blece en términos del porcentaje de peso perdido (sobre 5 % del peso previo) pero además requiere incorporar algunos métodos específicos para su diagnóstico <sup>(1)</sup>, así como el seguimiento de los parámetros para detectar su deterioro y efectuar las intervenciones destinadas a aminorarlo durante el tratamiento <sup>(1)</sup>.

El manejo nutricional adecuado de los pacientes oncológicos requiere la participación de un equipo multidisciplinario, para optimizar y coordinar adecuadamente la intervención nutricional durante todas las etapas del tratamiento oncológico. Un enfoque integral, centrado en el paciente es necesario para evaluar el estado nutricional, la composición corporal y la capacidad funcional, planificando las intervenciones necesarias.

Para evaluar el estado nutricional se utilizan métodos subjetivos como la Valoración Global subjetiva de Detsky (VGS) <sup>(1)</sup> o la Valoración Global Subjetiva generada por el paciente (VGSGP) <sup>(1)</sup>, específica para pacientes oncológicos. Ambas son simples, de bajo costo, con excelente correlación con los métodos objetivos y tienen un adecuado

valor pronóstico <sup>(11)</sup>. Para identificar caquexia se puede estimar la masa magra indirectamente a través de mediciones radiológicas <sup>(12)</sup>, por considerarse que los pliegues corporales son poco precisos en estos pacientes. Para evaluar el aspecto funcional muscular se pueden efectuar mediciones de la fuerza de ciertos grupos musculares, lo más utilizado es la dinamometría de mano, efectuar pruebas de marcha, o escalas como el Índice de Karnofsky u otros <sup>(11)</sup>.

### Modelo de atención en Clínica Alemana

En Clínica Alemana de Santiago (CAS), se ha implementado el modelo de atención denominado "Soporte Nutricional en Pacientes Oncológicos CAS". Este entrega una estrategia de gestión integrando medidas tempranas de vigilancia y soporte nutricional, que ayuden a mantener y/o mejorar el estado nutricional durante todo el proceso, incluyendo el manejo del paciente en tratamiento paliativo. Las funciones del equipo se resumen en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Funciones del equipo de soporte nutricional

Funciones del equipo de soporte nutricional
1. Evaluar oportunamente el estado nutricional de los pacientes oncológicos desde la etapa de diagnóstico y planificación del tratamiento futuro.
2. Organizar y coordinar de manera integral el soporte nutricional de los pacientes durante las diferentes etapas del tratamiento.
3. Interactuar con los demás equipos médicos involucrados en el tratamiento del paciente, como oncología quirúrgica, oncología médica, radioterapia y cuidados paliativos además de otras especialidades como medicina física y rehabilitación, radiología, etc.
4. Implementar recomendaciones dietéticas y el uso de suplementos específicos para situaciones de riesgo nutricional.
5. Implementar las modalidades de intervención nutricional necesarias durante el tratamiento en curso, incluyendo nutrición enteral o parenteral a nivel hospitalario y domiciliario en aquellos pacientes que lo requieran.
6. Colaborar en mejorar o mantener la calidad de vida de los pacientes.

Las estrategias de evaluación e intervención nutricional utilizadas en CAS han sido validadas y recogidas por las principales sociedades de nutrición en América y Europa. Las recomendaciones de soporte nutricional para pacientes oncológicos en tratamiento quirúrgico, quimio y radioterapia se han establecido en base a evidencia de diferente grado y se han ido adaptando progresivamente <sup>(20,21,22,23,24)</sup>.

### Organización y metodología propuesta para soporte nutricional en oncología Clínica Alemana

La decisión de la terapia nutricional se toma sobre la base de tres aspectos:

1. Según el objetivo terapéutico del tratamiento: curativo o paliativo.
2. Riesgo nutricional de la terapia antineoplásica: bajo, moderado o alto.
3. Estado nutricional según la Valoración Global Subjetiva Generada por el Paciente (VGS-GP) o valoración Global Subjetiva (VGS).

*\* La VGSGP fue diseñada y validada específicamente para pacientes con cáncer; incluye una primera sección que debe ser completada por el paciente en forma individual o en conjunto por el profesional de salud capacitado del equipo de oncología (pacientes ambulatorios). En cambio, según normas de CAS para los pacientes hospitalizados en oncología, la nutricionista del servicio efectúa un procedimiento más breve, la Valoración Global Subjetiva (VGS) y debe informar al médico tratante si el paciente presenta riesgo de desnutrición o se encuentra desnutrido. Este último puede solicitar una interconsulta al equipo de nutrición, quienes completarán la evaluación, planificarán el soporte nutricional y seguimiento del paciente.*

### 1.- Objetivo terapéutico: tratamiento curativo o tratamiento paliativo

El objetivo del soporte nutricional cambia de acuerdo a la progresión de la enfermedad. En la terapia paliativa, el énfasis está en la calidad de vida y el control de los síntomas más que en lograr beneficios nutricionales <sup>(25)</sup>. Así en la etapa de caquexia refractaria, en que el paciente no responde a la terapia antineoplásica, el soporte nutricional no logra revertir el deterioro nutricional asociado a las alteraciones metabólicas inducidas por el tumor, por lo que en general no se recomiendan estrategias invasivas <sup>(22)</sup>.



En cambio las evidencias indican que un adecuado apoyo nutricional durante el tratamiento oncológico con intención curativa es capaz de evitar la progresión de la caquexia, prevenir las complicaciones asociadas a la terapia oncológica, mejorar la tolerancia al tratamiento oncológico y aumentar la sobrevida <sup>(22,26,27)</sup>.

Por el contrario en los cánceres asociados a malnutrición por exceso, específicamente cáncer de mama, se ha demostrado que la restricción calórica con pérdida de peso y el ejercicio físico reducen el riesgo de recidiva tumoral. Por esta razón, también es fundamental detectar sobrepeso o ganancia de peso durante el tratamiento oncológico para intervenir preventivamente <sup>(28,29)</sup>.

## **2. Riesgo nutricional de la terapia antineoplásica: bajo, moderado o alto**

En forma conocida y predecible, algunos quimioterápicos inducen mayor toxicidad gastrointestinal, comprometiendo los procesos absortivos o provocando anorexia, lo cual implica disminución en la ingesta alimentaria. Otros inducen inmunodepresión e infecciones secundarias, aumentando los requerimientos calórico protéicos. De igual manera, determinados procedimientos quirúrgicos comprometen especialmente la ingesta y/o absorción de los nutrientes o bien la magnitud de la cirugía genera un estrés metabólico importante y prolongado, que aumenta las necesidades de macro y micronutrientes. La radioterapia extensa en ciertos territorios puede tener consecuencias similares, especialmente si se desencadena enteritis actínica. Al planificar el soporte nutricional se debe tener en consideración estos aspectos, para calcular adecuadamente los requerimientos y adaptar la vía más adecuada para suministrar los nutrientes.

La Tabla 2 presenta un esquema de clasificación de las diferentes terapias nutricionales de acuerdo al riesgo de compromiso nutricional asociado.

## **3. Estado nutricional según la Valoración Global Subjetiva Generada por el Paciente (VGS-GP) o Valoración Global Subjetiva (VGS)**

Estas escalas consideran variables como disminución de peso, alteraciones en la capacidad de alimentación y/o digestión de

los nutrientes, deterioro de la funcionalidad y algunos signos en el examen físico, sin cuantificarlos numéricamente. Ambos sistemas clasifican a los enfermos como A (bien nutridos), B (moderadamente desnutridos o en riesgo de desnutrición) y C (severamente desnutridos). Los esfuerzos del equipo deben concentrarse en los pacientes que evidencian un mayor riesgo o un franco deterioro del estado nutricional y adecuar periódicamente el soporte nutricional según la evolución clínica y nutricional. El esquema de atención propuesto en CAS para pacientes desnutridos o en riesgo de desnutrición se presenta en la Figura 1. Aquellos pacientes bien nutridos que van a terapia antineoplásica, se clasifican según el riesgo nutricional de la terapia y se entregan recomendaciones nutricionales. Se reevalúan periódicamente por el equipo y según la evolución clínica se derivan a soporte nutricional.

### **Soporte nutricional**

De acuerdo al algoritmo presentado, pueden indicarse diversas modalidades de manejo nutricional:

#### **1.- Suplementación oral o soporte nutricional enteral**

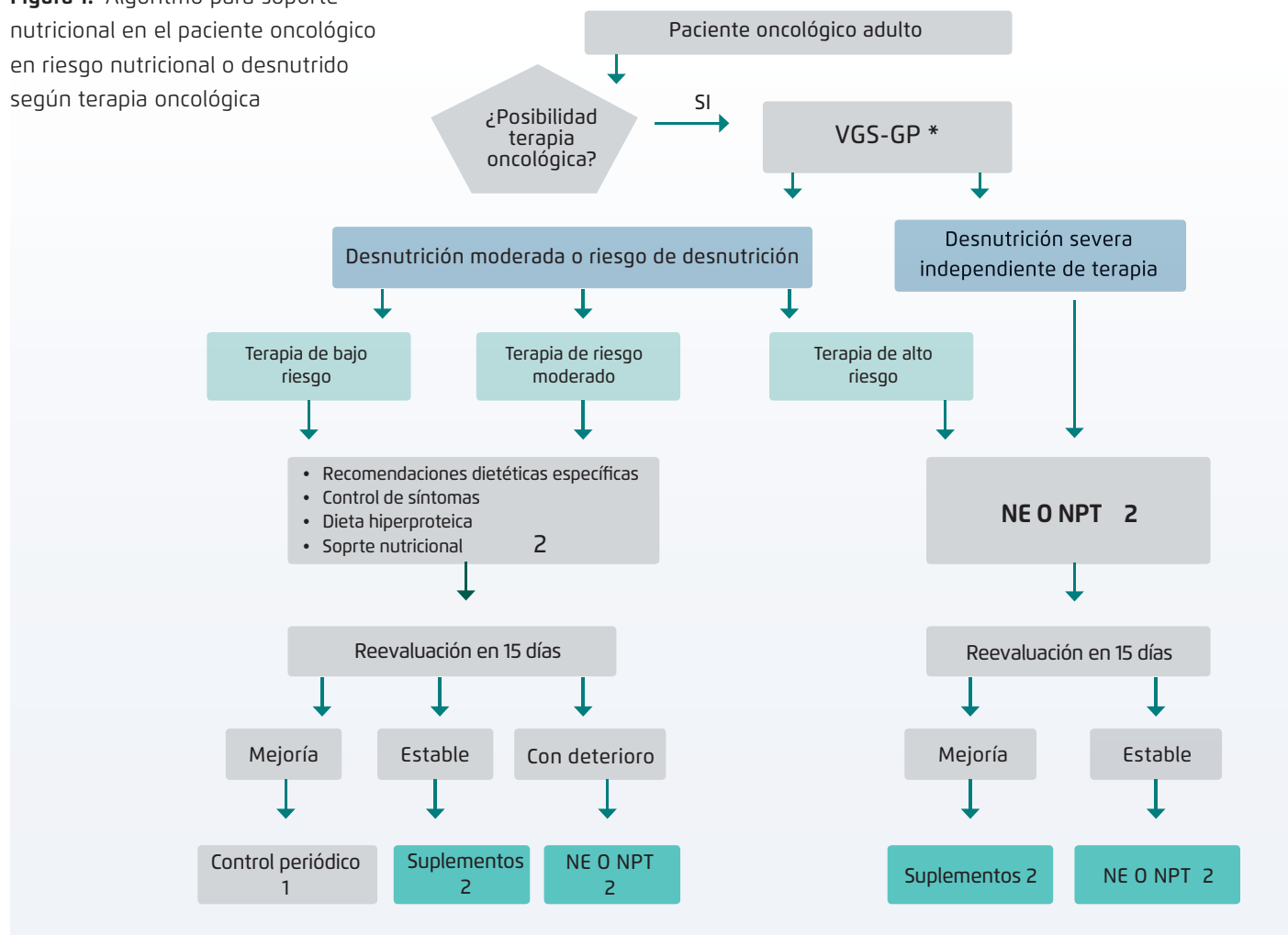
La primera alternativa ante una ingesta dietaria insuficiente, es la suplementación oral con fórmulas especiales. La nutrición enteral (NE) por sonda u ostomía debe iniciarse si existe desnutrición de cualquier grado, o marcado descenso de ingesta por más de 7 a 10 días. Se recomienda iniciar NE si la ingesta es menor a 60% de los requerimientos estimados. En cuanto a las fórmulas a emplear existen diferentes alternativas, que serán elegidas individualmente según requerimientos, estado metabólico y tolerancia gastrointestinal. El mercado ofrece formulaciones específicamente diseñadas para el paciente oncológico, con elevado aporte proteico (específicamente ricas en leucina y aminoácidos ramificados), alta densidad energética y que contienen ácidos grasos omega 3 y otros nutrientes inmunomoduladores como glutamina, arginina y nucleótidos. La literatura no es totalmente concluyente en cuanto a recomendar fórmulas específicas, sin embargo existe evidencia sólida en cuanto a que el uso de fórmulas inmunomoduladoras en el período perioperatorio (5 a 7 días antes y precozmente en el

postoperatorio) en cirugía oncológica digestiva y de cabeza y cuello permite reducir la pérdida de peso, las infecciones postoperatorias <sup>(30,31,32)</sup> e incluso la mortalidad <sup>(33)</sup>. También existe evidencia que demuestra beneficios de estas fórmulas en pacientes en tratamiento con quimio/radioterapia <sup>(22)</sup>.

**Tabla 2.** Riesgo nutricional de las terapias antineoplásicas

Terapias de bajo riesgo		
<p><b>Quimioterapia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Derivados de la Vinca</li> <li>• Metotrexato a dosis baja</li> <li>• 5-fluorouracilo en bolo</li> <li>• Utefos</li> <li>• Melfalán</li> <li>• Glorambucil</li> <li>• Talidomida</li> <li>• Lenalidomida</li> <li>• Pomalidomina</li> <li>• Esteroides altas dosis</li> <li>• Inhibidores tirosin kinasa</li> </ul>	<p><b>Radioterapia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tórax: pulmón y mama</li> <li>• Sistema Nervioso Central</li> <li>• Óseos y musculares</li> <li>• Melanomas</li> </ul>	<p><b>Cirugía:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toda cirugía paliativa</li> <li>• Cólica benigna</li> <li>• Intestino delgado (aguda)</li> </ul>
Terapias de riesgo moderado		
<p><b>Quimioterapia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Altas dosis de cisplatino (&gt;80mg/m<sup>2</sup> cada 3 sem)</li> <li>• 5-fluorouracilo en infusión continua</li> <li>• Irinotecan</li> <li>• Docetaxel</li> <li>• Ifosfamida</li> <li>• Dacarbacina</li> <li>• Fluoropiridimas orales</li> <li>• Carboplatino</li> <li>• Paclitaxel</li> <li>• Mitoxantrone</li> <li>• Antraciclinas: doxorubicina, daunorrubicina, idarubicina,</li> <li>• Inhibidores topoisomerasa: etoposido, topotecan</li> <li>• Inhibidores proteosomas: bortezomib, carfilzomib</li> <li>• Bleomicina</li> </ul>	<p><b>Radioterapia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cabeza y cuello: <ul style="list-style-type: none"> <li>Parótidas</li> <li>Maxilares</li> </ul> </li> <li>• Abdomen y pelvis: <ul style="list-style-type: none"> <li>Hepato-biliar</li> <li>Renal</li> <li>Ovario</li> <li>Órganos genitales</li> <li>Vejiga</li> <li>Próstata</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Cirugía:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Esofágica benigna</li> <li>• Gástrica benigna</li> <li>• Intestino delgado y grueso (crónica)</li> </ul>
Terapias de alto riesgo		
<p><b>Quimioterapia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes sometidos a trasplante de médula ósea</li> <li>• Radio-quimioterapia concomitante por cánceres de cabeza-cuello y esófago</li> <li>• Metotrexato en altas dosis</li> </ul>	<p><b>Radioterapia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cabeza y cuello: <ul style="list-style-type: none"> <li>Boca, faringe, laringe, esófago</li> </ul> </li> <li>• Abdomen y pelvis: <ul style="list-style-type: none"> <li>Digestivo</li> <li>Hematología: <ul style="list-style-type: none"> <li>Trasplante de médula ósea</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Cirugía:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cabeza y cuello</li> <li>• Esófago maligna</li> <li>• Gástrica maligna</li> <li>• Pancreática benigna y maligna</li> <li>• Ante la aparición de complicaciones (quirúrgicas o no) en la cirugía de riesgo moderado o bajo</li> </ul>

**Figura 1.** Algoritmo para soporte nutricional en el paciente oncológico en riesgo nutricional o desnutrido según terapia oncológica



## 2. Soporte nutricional parenteral

Esta modalidad se utiliza solo cuando no es posible utilizar el tubo digestivo. La nutrición parenteral total central (NPTC) debe ser administrada por un mínimo de 7 a 14 días, y se ha observado mayor beneficio en pacientes oncológicos moderada a severamente desnutridos o con complicaciones transitorias del tratamiento sobre el tubo digestivo o sometidos a trasplante de médula ósea <sup>(34,35, 36, 37)</sup>. Como complemento a una ingesta oral o enteral insuficiente existe la posibilidad de utilizar fórmulas de NPT más diluidas, a través de venas periféricas.

\* VGS-GP = Valoración Global Subjetiva Generada por el Paciente

1. Efectuado por enfermera o profesional de salud capacitado

2. Efectuado por nutricionista o nutriólogo del equipo

Suplementos = productos específicos de alimentación para uso vía oral

NE = Nutrición enteral (por sonda u ostomía)

NPT = Nutrición parenteral (por vena central o periférica)

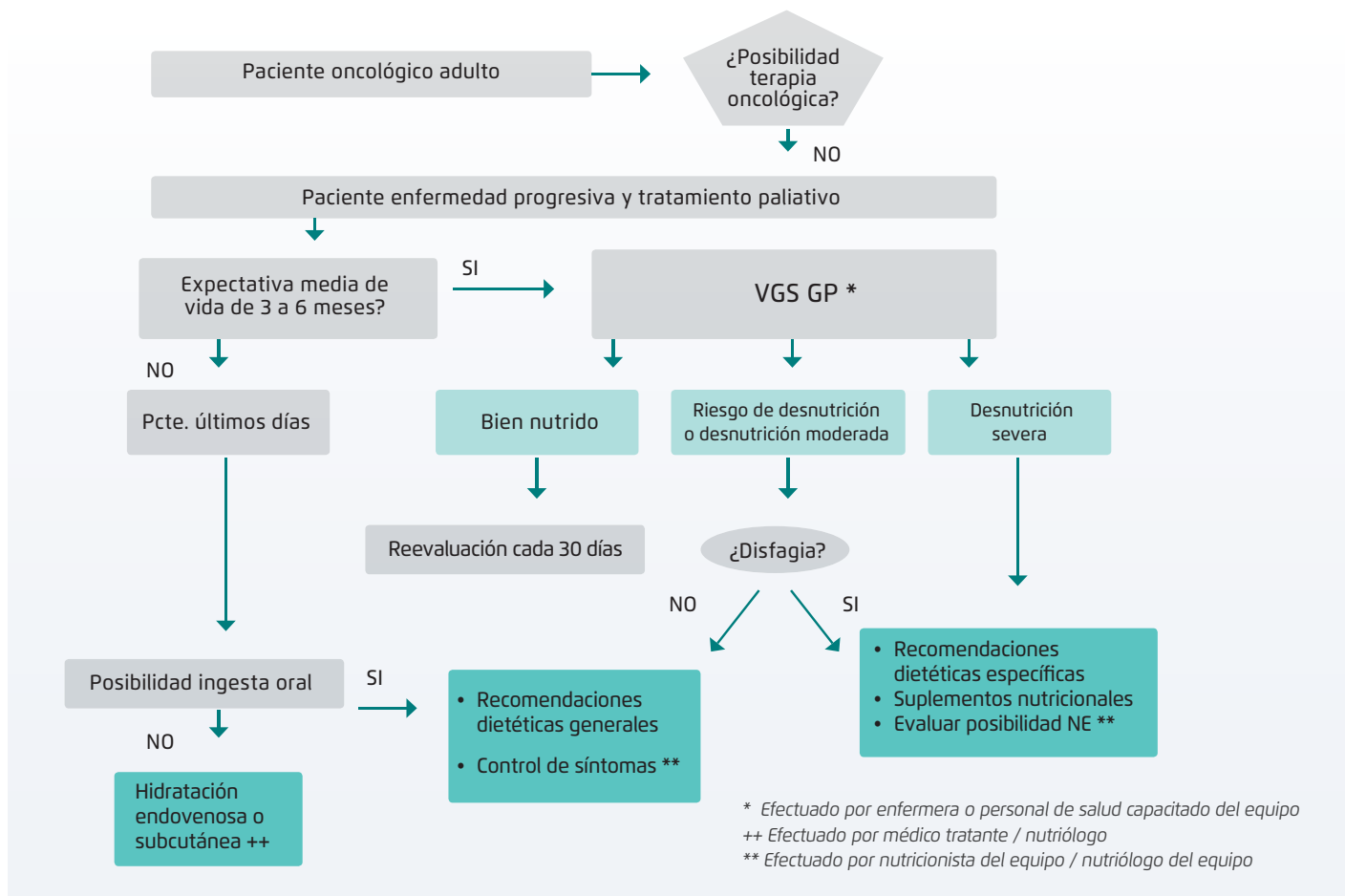
La nutrición parenteral es inefectiva y hasta puede ser deletérea cuando se utiliza en pacientes que pueden ser alimentados totalmente por vía enteral o en aquellos con desnutrición leve <sup>(22)</sup>.

Algunos pacientes pueden requerir soporte nutricional después de terminado el tratamiento, debido a los efectos secundarios de la cirugía, la radioterapia o la quimioterapia. Entre estos, están los pacientes con enteritis actínica por radiación, disfagia en los cánceres de cabeza y cuello, o síndrome de intestino corto después de una resección intestinal, que pueden ser candidatos para soporte nutricional enteral

o parenteral domiciliario de largo plazo <sup>(22)</sup>.

En los pacientes incurables, el soporte nutricional debe establecerse de manera individualizada. En general solo se recomienda soporte nutricional enteral o parenteral si la expectativa de vida supera los 3 meses <sup>(20, 22)</sup>, en cambio debiera ser evitado en los casos terminales, por cuanto no mejorará la supervivencia ni la calidad de vida <sup>(38)</sup>. El objetivo del tratamiento en estos casos debe definirse claramente con el paciente y la familia. El esquema de atención propuesto en CAS para pacientes paliativos se presenta en la Figura 2.

**Figura 2.** Algoritmo soporte nutricional en paciente oncológico con enfermedad progresiva, o tratamiento paliativo



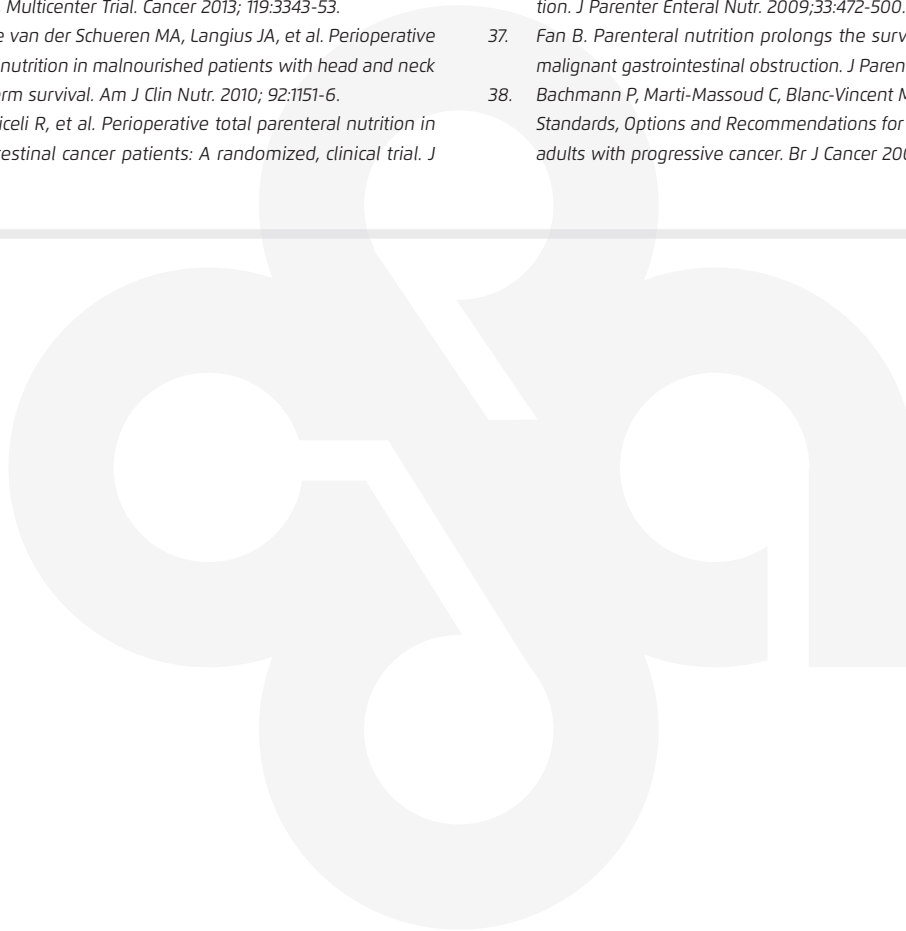
## Conclusión

Para manejar adecuadamente los problemas nutricionales de los pacientes oncológicos y ante la creciente demanda de atención de estos, se hace relevante contar con un equipo multidisciplinario, con el fin de optimizar la intervención nutricional. Es necesario un enfoque integral, centrado en el paciente, que evalúe el estado nutricional, la composición corporal y la capacidad funcional de éste para decidir la mejor estrategia de soporte nutricional. Esto, a su vez, puede conducir a una reducción en los costos de salud y una mejor calidad de vida.

## Referencias

1. Gómez Candela C, Olivar Roldán J, García M, et al. Utilidad de un método de cribado de malnutrición en pacientes con cáncer. *Nutr Hosp* 2010;25:400-405.
2. García-Luna PP, Parejo Campos J, Pereira Cunill JL. Causas e impacto clínico de la desnutrición y caquexia en el paciente oncológico. *Nutr Hosp* 2006, 21: 10-15.
3. Gómez Candela C, Martín Peña G, de Cos Blanco AI, et al. Evaluación del estado nutricional en el paciente oncológico en Soporte Nutricional en el Paciente Oncológico. Capítulo IV; Pag 43-56.
4. Pañella L, Jara M, Cornejo M, et al. Relación entre estado nutricional y evolución postoperatoria, en cirugía oncológica digestiva. *Rev Med Chile* 2014; 142: 1398-1406.
5. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, et al. Nutritional deterioration in cancer: the role of disease and diet. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2003;15:443-50.
6. Gyung-Ah Wie, Yeong-Ah Cho, So-Young Kim, S, et al. Prevalence and risk factors of malnutrition among cancer patients according to tumor location and stage in the National Cancer Center in Korea. *Nutrition* 2010; 26: 263-268.
7. Barbosa LR, Lacerda-Filho A, Barbosa LC. Immediate preoperative nutritional status of patients with colorectal cancer: a warning. *Arq Gastroenterol*. 2014; 51:331-6.
8. Hackshaw-McGeagh LE, Penfold CM, Walsh E, Donovan JL, Hamdy FC, Neal DE, Jeffreys M, Martin RM, Lane JA; ProtecT Study Group. Physical activity, alcohol consumption, BMI and smoking status before and after prostate cancer diagnosis in the ProtecT trial: Opportunities for lifestyle modification. *Int J Cancer*. 2015;137:1509-15.
9. Agnoli C, Grioni S, Sieri S, et al. Metabolic syndrome and breast cancer risk: a case-cohort study nested in a multicentre Italian cohort. *PLoS One*. 2015;10:e0128891.
10. Huhmann MB, August DA. Review of American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) Clinical Guidelines for Nutrition Support in Cancer Patients: nutrition screening and assessment. *Nutr Clin Pract*. 2008;23:182-8.
11. Biolo G, Cederholm T, Muscaritoli M. Muscle contractile and metabolic dysfunction is a common feature of sarcopenia of aging and chronic diseases: From sarcopenic obesity to cachexia. *Clin Nutr* 2014;33: 737-748.
12. Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. 2011;12:489-95.
13. Kimura M, Naito T, Kenmotsu H, et al. Prognostic impact of cancer cachexia in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Support Care Cancer*. 2015;23:1699-708.
14. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN* 1987; 11: 8-13.
15. Ottery DF. Rethinking nutritional support of the cancer patient: the new field of nutritional oncology: *Seminars in Oncology*, 1994; 21:770-8.
16. Rodrigues CS, Chaves GV. Patient-Generated Subjective Global Assessment in relation to site, stage of the illness, reason for hospital admission, and mortality in patients with gynecological tumors. *Support Care Cancer*. 2015; 23:871-9.
17. Bauer J, Capra S, Ferguson M. Use of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer. *Europ J Clin Nutr* 2002; 56: 779 – 785.
18. Leandro-Merhi VA, Braga de Aquino JL. Comparison of nutritional diagnosis methods and prediction of clinical outcomes in patients with neoplasms and digestive tract diseases. *Clin Nutr*. 2015;34:647-51.
19. Paiva CE, Siquelli FA, Santos HA, et al. The Functionality Assessment Flowchart (FAF): a new simple and reliable method to measure performance status with a high percentage of agreement between observers. *BMC Cancer*. 2015;15:501-507.
20. Marín Caro MM, Gómez Candela C, Castillo Rabaneda R, et al. Evaluación del riesgo nutricional e instauración de soporte nutricional en pacientes oncológicos, según el protocolo del grupo español de Nutrición y Cáncer. *Nutr Hosp*. 2008;23:458-468.
21. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, Fearon K, Muscaritoli M, Selga G, van Bokhorst-de van der Schueren MA, von Meyenfeldt M; DGEM (German Society for Nutritional Medicine), Zürcher G, Fietkau R, Aulbert E, Frick B, Holm M, Kneba M, Mestrom HJ, Zander A; ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition). ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clin Nutr*. 2006;25:245-59.
22. Bozzetti F, Arends J, Lundholm K, Micklewright A, Zurcher G, Muscaritoli M; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: non-surgical oncology. *Clin Nutr*. 2009;28:445-54.
23. Huhmann MB, August DA. Nutrition support in surgical oncology. *Nutr Clin Pract*. 2009;24:520-6.
24. Bozzetti F. Nutritional support of the oncology patient. *Critical Reviews in Oncology/ Hematology* 2013; 87:172-200.
25. Kapala A, Lange E. Possibility of pain reduction by dietary intervention in patients with advanced cancer. *Ann Agric Environ Med* 2013; Special Issue 1: 18-22.
26. Lu Z, Yang L, Yu J, et al. Change of body weight and macrophage inhibitory cytokine-1 during chemotherapy in advanced gastric cancer: what is their clinical significance? *PLoS One*. 2014 ;9:e88553.
27. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Camilo M. Individualized nutrition intervention is of major benefit to colorectal cancer patients: long-term follow-up of a randomized controlled trial of nutritional therapy. *Am J Clin Nutr*. 2012;96:1346-53.
28. Courneya KS, Segal RJ, McKenzie DC, et al. Effects of exercise during adjuvant chemotherapy on breast cancer outcomes. *Med Sci Sports Exerc*. 2014;46:1744-51.
29. Lemanne D, Cassileth B, Gubili J. The role of physical activity in cancer prevention, treatment, recovery, and survivorship. *Oncology (Williston Park)*. 2013;27:580-5.
30. Braga M, Wischmeyer PE, Drover J, et al. Clinical evidence for pharmacconutrition in major elective surgery. *J Parenter Enteral Nutr*. 2013;37:665-725.

31. Senesse P, Assenat E, Schneider S, et al. Nutritional support during oncologic treatment of patients with gastrointestinal cancer: who could benefit? *Cancer Treat Rev.* 2008;34:568-75.
32. Fietkau R, Lewitzki V, Kuhnt T, et al. A Disease-Specific Enteral Nutrition Formula Improves Nutritional Status and Functional Performance in Patients With Head and Neck and Esophageal Cancer Undergoing Chemoradiotherapy: Results of a Randomized, Controlled, Multicenter Trial. *Cancer* 2013; 119:3343-53.
33. Buijs N, van Bokhorst-de van der Schueren MA, Langius JA, et al. Perioperative arginine-supplemented nutrition in malnourished patients with head and neck cancer improves long-term survival. *Am J Clin Nutr.* 2010; 92:1151-6.
34. Bozzetti F, Gavazzi C, Miceli R, et al. Perioperative total parenteral nutrition in malnourished gastrointestinal cancer patients: A randomized, clinical trial. *J Parenter Enteral Nutr.* 2000;24:7-14.
35. Wu GH, Liu ZH, Wu ZH, et al. Perioperative artificial nutrition in malnourished gastrointestinal cancer patients. *World J Gastroenterol.* 2006;12(15): 2441-2444.
36. August DA, Huhmann MB. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. *J Parenter Enteral Nutr.* 2009;33:472-500.
37. Fan B. Parenteral nutrition prolongs the survival of patients associated with malignant gastrointestinal obstruction. *J Parenter Enteral Nutr.* 2007;31:508-510.
38. Bachmann P, Marti-Massoud C, Blanc-Vincent MP, et al. Summary version of the Standards, Options and Recommendations for palliative or terminal nutrition in adults with progressive cancer. *Br J Cancer* 2003;89 (Suppl 1):S107-1



## Arteterapia en un espacio oncológico

**Ps. Consuelo Planella O.**

**TM. Carmen Mallea P.**

**EU. Sandra Acevedo A.**

Unidad de Cuidados Integrales Oncológicos

Departamento de Oncología

Clinica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,

Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: consueloplanella@gmail.com

***“Recuperarse es, con todos los vidrios rotos en que un día quedó convertida su vida, poder hacer un vitral, un maravilloso e iluminado vitral, su vitral”.<sup>(1)</sup>***

La actividad artística ha formado parte de casi todas las culturas desde sus orígenes, constituyendo las piezas fundamentales para la construcción de la historia humana. Como actividad se anticipa al lenguaje, situándose la imagen antes de la palabra. El carácter subjetivo de lo artístico, permite la simbolización de aspectos primitivos, la expresión del inconsciente de manera sublimada. A través del arte es posible pronunciarse sobre lo siniestro, lo imposible y lo prohibido, transformando en cultura los pasajes más ocultos de la naturaleza humana.

*“El hombre moderno no se siente cómodo, ‘a sus anchas’, en el ambiente donde vive, la cultura. Son tantas las restricciones a que le obliga la civilización, que no puede desplegar naturalmente sus tendencias, y, satisfacerlas.”<sup>(2)</sup>*

A partir de los años 40 del siglo XX, tienen lugar una serie de circunstancias que, desde distintos ámbitos, van a ir dando forma a una nueva disciplina: el arteterapia, que nace con la intención de hacer posible el desarrollo de procesos terapéuticos significativos a través del arte. Con el descubrimiento del inconsciente desde el psicoanálisis, el interés de la psiquiatría por las obras artísticas, la redefinición del arte más allá de la figura, el devastamiento emocional de las guerras mundiales y la conjunta necesidad de reparación terapéutica, comienza a instalarse esta técnica, ofreciendo un espacio dentro de la psicoterapia, que no se sostiene necesariamente en la palabra.

### **¿Qué es el Arteterapia?**

El arteterapia es una disciplina especializada en acompañar, facilitar y posibilitar un cambio significativo en la persona mediante la utilización de diversos medios artísticos: atendiendo a su proceso creativo, a las imágenes que produce y a las preguntas y respuestas que éstas le suscitan.

En el campo psico-oncológico, el arteterapia brinda múltiples beneficios terapéuticos, sostenidos en la vivencia del placer, propia de la actividad artística y elaborativa. Lo lúdico está relacionado con procesos creativos que aumentan la energía vital y restauran aspectos dañados del sujeto. Se produce una regresión a un funcionamiento emocional - infantil, donde predomina la fantasía y la lógica de lo placentero. La responsabilidad y el juicio lógico quedan en un plano secundario, permitiendo la expresión libre de aspectos profundos del sujeto.

Dentro de los efectos terapéuticos inmediatos, se encuentra la posibilidad de disminuir síntomas ansiosos y depresivos asociados a la incertidumbre y al dolor movilizado frente a un diagnóstico oncológico. Registros experimentales confirman la modificación en la secreción de algunos neurotransmisores, estimulación de la glándula suprarrenal, activación del sistema inmunológico y estabilización del sistema simpático y parasimpático.

Por otra parte, se pueden expresar y simbolizar aspectos dañados del cuerpo y de la vivencia interna, como espacio de reparación psíquica. A través del arteterapia se puede comunicar lo doloroso más allá de lo verbal, aparecen aspectos inconscientes que no pueden ser dichos a través de la palabra. La situación de hospitalización y tratamiento sitúa al sujeto en una condición de vulnerabilidad emocional, movilizándose conflictos inconscientes y temores relacionados al daño corporal, siendo el arteterapia un espacio de canalización e integración de dichas tensiones.

***“El hombre se aproxima con su obra a la gratificación de sus deseos”<sup>(2)</sup>***

También, es un espacio fundamental para el proceso de duelo e integración de la enfermedad, se actualizan recuerdos, deseos, fantasías, formas de vincularse a través de las imágenes. Se articulan experiencias intra e intersubjetivas, situando al grupo como espejo de sí mismo. La imagen del otro reconstruye la propia y permite poder pensarse en y más allá de la enfermedad. El grupo otorga un sentido de pertenencia, la restitución de

un lugar social sin dar cuenta de las marcas de la enfermedad. Lo trágico se hace familiar y existe un espacio verdadero para poder hablar de la muerte, de lo doloroso, sin dañar a otros. La existencia se trabaja de manera simbólica, dentro de un grupo que es parte de esa metáfora.

Este adueñamiento de contenidos inconscientes debe estar inserto en el campo psicoterapéutico para poder provocar los cambios psíquicos. Las intervenciones se producen a través del arte, permitiendo la simbolización de la experiencia, en un camino de la imagen a la palabra. El terapeuta facilita la correlación de la expresión verbal y no verbal.

Si bien la psicoterapia a través del arte puede aplicarse a todo tipo de perturbaciones, no necesariamente se utiliza una visión psicopatológica de la persona, sino y más bien es una apelación a sus capacidades creativas, de crecimiento y desarrollo. Se trata de desplegar el potencial humano, y de ir despatologizando al sujeto, y subjetivando la enfermedad.

D.W. Winnicott habla de ilusiones creadoras. Es decir ilusiones cuya función no es el desconocimiento o la represión, sino la expresión sensible de una realidad psíquica que no logra representarse de otro modo. El carácter creador o no creador habría entonces que buscarlo en el tipo de proceso psíquico implicado en un espacio intermedio entre la realidad interna y la realidad externa. Es el espacio potencial subjetivo, entre la fantasía y la realidad.

***“Es en el juego y sólo en el juego que el niño o el adulto como individuos son capaces de ser creativos y de usar el total de su personalidad, y sólo al ser creativo el individuo se descubre a sí mismo”.<sup>(3)</sup>***

La creatividad de la que él se ocupa es universal y no tiene que ver con la del artista especialmente y pone como nota distintiva la sensación de estar vivo. Se refiere al enfoque de la realidad exterior por el individuo y hace una segunda distinción en donde lo creativo es idéntico a la salud.





Este placer marginal de la función vital, Winnicott lo indica como impulso creador que es un "sentimiento de estar vivo", es decir de vivir la vida. Lo contrario es que el individuo carezca del sentimiento de que la vida es real o significativa.

***"Lo que hace que el individuo sienta que la vida vale la pena de vivirse es, más que ninguna otra cosa, la apercepción creadora".***

## **CUERPO Y ARTETERAPIA**

Desde el arteterapia, el cuerpo es entendido como la inscripción psíquica del organismo. La medicina daría cuenta del organismo y la psicología del cuerpo. Desde el registro de lo imaginario, el cuerpo es la vivencia de una imagen unitaria que brinda unidad al organismo fragmentado con el que el sujeto nace. El organismo fragmentado encuentra su unidad en la imagen, la cual en su papel estructurante organiza el cuerpo ubicándolo como cuerpo humano: como forma total, superficie.

Desde este entendimiento, la enfermedad se relaciona con el dolor y la interrupción de la elaboración de ciertas situaciones de vida. Los órganos tendrían la función de extensión psíquica, desplazándose aquello que no puede ser dicho a través de la palabra. La economía entre lo físico y lo psíquico, permite al cuerpo hablar en un lenguaje propio, denunciando algo ilegible.

Freud sitúa al síntoma físico en el lugar de la represión y la desviación de un afecto al inconsciente. El cuerpo habla desde una construcción subjetiva y en ese espacio se va a situar la enfermedad.

Cuando el cuerpo se enferma se interrumpe toda vivencia de continuidad, se pierden los límites del yo e irrumpe la vivencia interna, dolorosa relacionada con la fantasía de muerte y la propia historia emocional. El arteterapia pretende potenciar ese espacio subjetivo para poder restablecer la imagen del cuerpo y darle un significado a la experiencia. Se ofrece esta imagen

como sustituto de la palabra que no se encuentra para representar tal dolor, y comienza un camino para acercarse progresivamente al significado.

La creatividad le devuelve al sujeto la posibilidad de sentirse vivo, más allá de la enfermedad y de la muerte. La creación sitúa lo humano en la trascendencia, en una vida psíquica por sobre el cuerpo y el organismo.

***“Todo arte se caracteriza por un cierto modo de organización alrededor de un vacío.”***<sup>(4)</sup>

En cuidados paliativos el arteterapia toma una función esencial en hacer de la muerte una experiencia subjetiva. La imagen se sitúa en el lugar del vacío existencial, y la vida se redefine desde otros registros. Se ofrece al paciente el espacio para entender lo ocurrido dentro de un gran sentido, la vida no se agota en el cuerpo y el arte otorga la trascendencia. La vida orgánica se

va apagando, el paciente va transformando la energía física en energía creativa, las hospitalizaciones van siendo más largas y el espacio de arteterapia se transforma en un fragmento de la vida íntima.

En un estadio final de la vida, sólo hay espacio a la contemplación, ya no hay lugar para el arte ni la palabra, sólo para el “estar”.

***“La vida es una obra de teatro que no permite ensayos... Por eso canta, ríe, baila, llora y vive intensamente cada momento de tu vida... antes que el telón baje y la obra termine sin aplausos”.*** (Charles Chaplin)

### **Referencias**

1. *Fonnegra de Jaramillo I. De cara a la muerte, Ed. Andres Bello, 2009.*
2. *Freud S. 1927, Obras Completas, Ed. Amorrortu, 2003.*
3. *Winnicott DW. Realidad y Juego, Ed. Gedisa, 2002.*
4. *Lacan J. 1957, Escritos, Ed. Siglo veintiuno, 2003.*

## Tratamiento de otros síntomas en cuidados paliativos

**Dr. Ronny Muñoz M.**

**Dra. Marta Quiroga G.**

Unidad de Cuidados Integrales Oncológicos  
Departamento de Oncología  
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,  
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: [rmunozm@alemana.cl](mailto:rmunozm@alemana.cl)

### Introducción

Los pacientes con cáncer avanzado presentan una serie de síntomas que son originados por la propia enfermedad y/o que son consecuencia de los tratamientos recibidos (cirugía, radioterapia, quimioterapia).

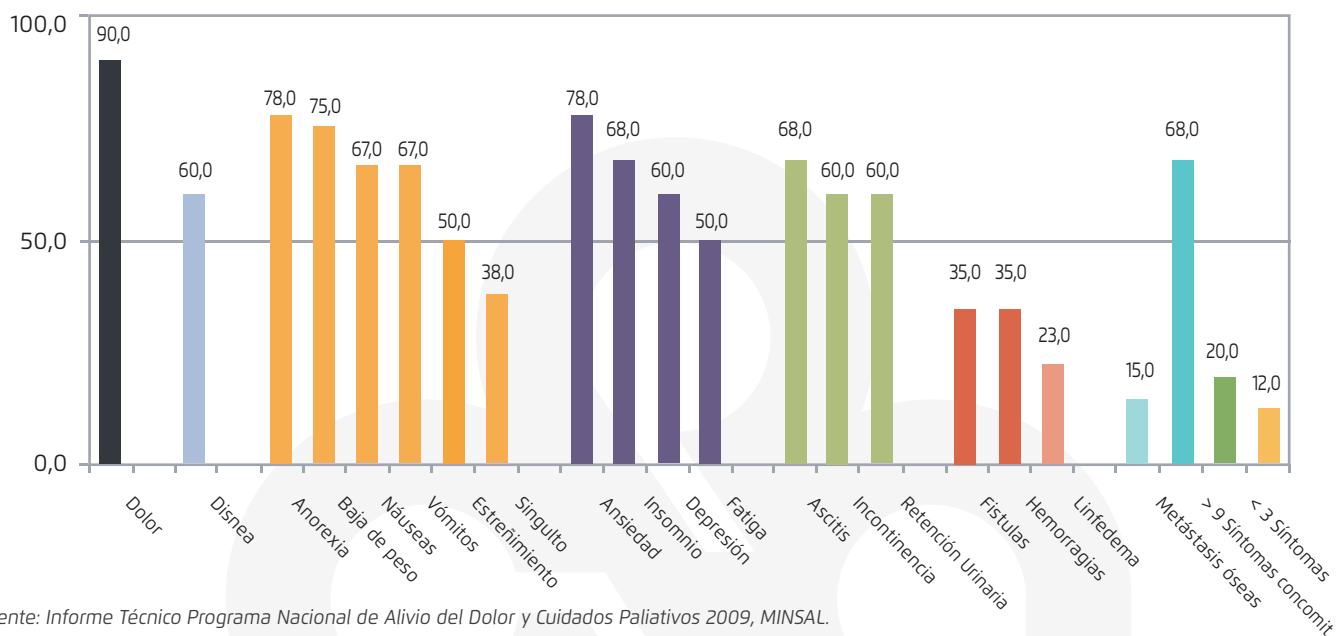
El síntoma más prevalente es el dolor, tema tratado en otros capítulos de esta monografía, por lo que nos referiremos a otros síntomas frecuentes que también comprometen la calidad de vida de los pacientes.

Entre estos, Solano <sup>(1)</sup> en 2006 refiere: anorexia (30-92%), fatiga (32-90%), confusión (6-93%), estitiquiez (23-65%), ansiedad (13-79%), disnea (10-70%), insomnio (9-69%), náusea (6-68%), depresión (3-7%). La mayoría de los pacientes presentan más de un síntoma al momento de consultar en unidades de cuidados paliativos, y se describen hasta 10 síntomas en forma concomitante <sup>(3)</sup> por lo que Homsí establece el término *clusters* (racimo) o grupos de síntomas.

En México se reportó que los síntomas que más alteraban la calidad de vida de los pacientes luego de tener el dolor controlado eran fatiga, disnea y somnolencia <sup>(6)</sup>.

En Chile el Informe Técnico del Programa Nacional de Alivio del Dolor y Cuidados Paliativos en el año 2009 reporta que el 68% de los pacientes presenta más de 9 síntomas concomitantes y solo un 12% presenta menos de 3 síntomas. Dentro de los síntomas más prevalentes están: náuseas (78%), baja de peso (75%), ansiedad (78%), insomnio y ascitis (68%), náuseas y vómitos (67%), disnea y depresión (60%), fatiga y constipación (50%), etc. <sup>(2)</sup>.

La evaluación de síntomas debe ser periódica, con instrumentos y cuestionarios validados, que permitan objetivar la intensidad, la respuesta al tratamiento y su interferencia en la calidad de vida (QOL). La escala de síntomas de Edmonton (ESAS) le da una puntuación de 1 a 10 para cada uno de los síntomas.

**Figura 1.** Prevalencia de síntomas, 2009

Fuente: Informe Técnico Programa Nacional de Alivio del Dolor y Cuidados Paliativos 2009, MINSAL.

Los médicos tienden a minimizar los síntomas<sup>(3,4)</sup> cuyo reporte mejora con la evaluación sistemática. Por otro lado Lefkowitz reporta que una visita de pacientes con cáncer ginecológico a cuidados paliativos logra prevenir una serie de síntomas molestos sin control previo<sup>(5)</sup>.

Hay síntomas de peor pronóstico, como por ejemplo el deterioro del estado funcional (*Performance Status* o ECOG), la presencia de disnea, disfagia, anorexia y delirium que se asocian a menor sobrevida, en promedio de 30 días<sup>(7)</sup>.

También se han explorado técnicas complementarias (ej acupuntura y otros). Varios centros de cáncer integran terapias complementarias al tratamiento convencional, entre ellos MD Anderson Cancer Center, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, H Lee Moffitt en Tampa, Hospital Albert Einstein en Brasil y centros de estudios en Taipéi<sup>(8,9,10)</sup>.

En Clínica Alemana de Santiago (CAS) la Unidad de Cuidados Integrales Oncológicos (Paliativos) tiene un equipo interdis-

ciplinario que trabaja en el alivio del dolor y tratamiento de otros síntomas, tanto físicos como psicosociales del paciente oncológico y su familia desde el año 2012. En este artículo nos referiremos principalmente a los síntomas físicos frecuentes (exceptuando el dolor, tema tratado en otros capítulos).

### Fatiga

Es un síntoma subjetivo, frecuente, multidimensional que involucra los aspectos físicos, emocionales, sociales y espirituales, debido a la enfermedad y/o su tratamiento<sup>(24)</sup>. Es uno de los síntomas más frecuentes (80% en etapas finales de la enfermedad).

Lo primero es corregir las causas reversibles como anemia, deshidratación, malnutrición, hipotiroidismo, interacciones de fármacos, alteraciones electrolíticas y metabólicas, etc.

### Tratamiento farmacológico:

Dexametasona 8 mg/día (vía oral, sc o iv) 15 días o Metilprednisolona por 7 días. Este tratamiento tiene efecto limitado y

también efectos colaterales, por lo que se prefiere indicar en los estados terminales de la enfermedad <sup>(11)</sup>.

Megestrol acetato también ha demostrado tener un rol en el control de la fatiga en dosis de 160 a 800 mg vo día <sup>(11)</sup>.

Las guías canadienses recomiendan los estimulantes del sistema nervioso central: Metilfenidato (5-15 mg oral 2v/día) Dextroanfetamina (2,5 hasta 20 mg 2 v/día) también se han usado con estos fines, pero no se recomiendan en pacientes mayores de 65 años. Modafinilo 100 mg AM se recomienda en pacientes mayores de 65 años y 100mg a 200mg 2V/día en pacientes entre 18 y 65 años <sup>(24)</sup>.

Otras terapias con ginseng o guaraná requieren aún estudios para su validación.

Se recomienda el ejercicio 2 veces a la semana y la práctica de yoga, que mejorarían la condición del paciente.

La terapia psicológica ha demostrado disminuir la fatiga.

## Anorexia

Referido como síndrome anorexia-caquexia.

La disminución de nutrición más los cambios metabólicos producidos por el cáncer determinan disminución de apetito, pérdida de masa magra, alteración del requerimiento energético <sup>(13)</sup>. Estas condiciones interfieren con los tratamientos, los pacientes responden menos y se complican más <sup>(14,15)</sup>. La pérdida de más del 5% del peso debido a la enfermedad aumenta la mortalidad al recibir quimioterapia (como variable independiente). La anorexia es un factor de mal pronóstico en pacientes con cáncer avanzado, y esto no cambia con la ingesta obligada <sup>(24,16,17)</sup>, por lo que hay que educar a la familia al respecto.

Hay que tratar las causas reversibles como disgeusia, dolor, mucositis, náuseas, fatiga, depresión, trastornos endocrinos y metabólicos, etc. <sup>(24)</sup>.

## Tratamiento farmacológico:

Dexametasona 2 a 24 mg/día, dosis bajas estimulan el apetito por tiempo limitado. Prednisona 10 mg 2 veces día (similar respuesta, con efecto mineralocorticoide) <sup>(24,19,20)</sup>. Von Gunten sugiere evitar el uso prolongado de Dexametasona por el compromiso muscular, en ese caso usar Prednisona o Prednisolona 20-40 mg/día <sup>(18)</sup>.

Megestrol acetato con 50% de respuesta. Dosis de 400 -800 mg/día oral según respuesta (similar a los corticoides) <sup>(24,19,20)</sup>. Este fármaco disminuye función suprarrenal y se asocia a TVP <sup>(21)</sup>. Dronabinol estimula el apetito a nivel central, su uso podría ser complejo en pacientes inmunosuprimidos, por lo que Ruchlemer reportó un método de esterilización de la hierba para uso inhalatorio eliminando el riesgo de infecciones asociadas a su manipulación <sup>(22,23)</sup>.

Prokinéticos gástricos como Metoclopramida 10-20 mg cada 6 horas oral, o Domperidona para evitar gastroestasia y saciedad, también antibióticos macrólidos (eritromicina, claritromicina) con poca evidencia.

## Náuseas y vómitos

Para el óptimo manejo de las náuseas y vómitos, es necesario conocer sus causas, por ejemplo obstrucción intestinal, metástasis cerebrales, alteraciones metabólicas, hipercalcemia, o secundarias a terapias como quimioterapia o radioterapia paliativas o farmacológicas (opioides y otros). Es importante conocer la etiología y tratar las causas reversibles <sup>(24)</sup>. De este modo el alivio de los síntomas será mas eficiente.

## Tratamiento farmacológico:

- Antagonistas de receptores de dopamina: Metoclopramida 10-20 mg c/6 hrs, Domperidona 10 mg cada 6 hrs, Perfenazina 2-8 mg cada 6 hrs, Proclorperazina o Largactil 10-20 MG vo cada 6 hrs, Haloperidol 0,5-2 mg c/6 hrs<sup>(24)</sup> y antipsicóticos de efecto múltiple como olanzapina (5-10 MG día vo), todos fármacos que pueden provocar síndrome extrapiramidal. Olanzapina en Australia se utiliza en dosis única nocturna de 5 MG como terapia de primera línea sobre todo en tratamientos prolongados <sup>(25)</sup>.

- Inhibidores de serotonina (5-HT3): Ondansetrón 8 mg c/8 hrs, Granisetron 1-3 mg c/24 o 12 hrs, Dolasetron 200 mg vo o 50 mg iv, Tropisetron, Palonosetrón 0,25 mg iv) <sup>(24)</sup>.
- Dexametasona 4 a 24 mg día <sup>(24)</sup>.
- Inhibidores de neuroquininas como Aprepitán (Emend) 125 mg el primer día y 80 mg los días dos y tres cuando el síntoma es muy intenso.
- También se utilizan antihistamínicos (Difenhidramina, Hidroxizina, Meclizina), anticolinérgicos (Escopolamina) y derivados de cannabis como el Dronabinol o THC(24).

La acupuntura alivia las náuseas asociadas a la quimioterapia.

### Estitiquiez o constipación

La frecuencia normal de deposiciones varía desde 3 veces al día hasta una cada 3 días. Estitiquiez se define por deposiciones de gran consistencia o en tiempos mayores de los señalados. Es muy frecuente en cuidados paliativos por la condición del paciente: poca movilidad, pobre ingesta de líquidos y alimentos, hipocalcemia, hipokalemia, disminución de movimientos intestinales, y por uso de fármacos (principalmente opioides, 80% de pacientes con uso de opioides presentan estitiquiez) <sup>(24,28)</sup>.

Importante descartar impactación fecal y obstrucción intestinal <sup>(24)</sup>.

El tratamiento es revertir los factores anteriores y/o uso de terapias de resultados variados entre sí, celulosa, psyllium, avena, laxantes osmóticos (lactulosa, sorbitol, polietilenglicol, hidróxido de magnesio, citrato de magnesio) docusato o bisacodil, la mayoría actúa luego de 24 a 48 horas de su uso <sup>(24,29)</sup>.

En la estitiquiez inducida por opioides, hay que considerar una rotación (Fentanyl o Metadona). Se puede utilizar Naloxona oral que no se absorbe, dosis 0.4 a 0.8 mg día que pueden incrementarse gradualmente hasta 8 mg/día. También puede usarse Metilnaltrexona <sup>(22,24,29)</sup>.

Enemas indicados por consenso cuando la estitiquiez es de 3 días o más. Contraindicados en pacientes con neutropenia y/o trombocitopenia.

Lubiprostona similar de prostaglandina E1 activador de canales de cloro de enterocito y linaclotide agonista de adenil ciclasa2 (estimulación de neurona intestinal) son fármacos aprobados por FDA no disponibles en Chile con buenos resultados en constipación crónica <sup>(29)</sup>.

### Obstrucción intestinal

Es fundamental diferenciar etiología benigna reversible (adherencias, hernias internas, estenosis por radioterapia) de la obstrucción intestinal maligna (obstrucción tumoral, carcinomatosis peritoneal).

La radiografía simple de abdomen es, habitualmente, suficiente para el diagnóstico, pero la tomografía computada es necesaria para definir una eventual conducta quirúrgica, etiología, si es obstrucción única o diferentes niveles, etc.

La opción quirúrgica en obstrucción maligna solo debe considerarse si mejora la calidad de vida dada la alta morbimortalidad. Mal pronóstico para cirugía son: ascitis, carcinomatosis, masas abdominales palpables, obstrucciones múltiples, radioterapia previa, enfermedad avanzada y pobre estado funcional (PS). Es un cuadro grave, de mal pronóstico con sobrevivencia de semanas o meses <sup>(24,30,31)</sup>.

Los procedimientos endoscópicos (por ejemplo stents, ostomías de alimentación o de descarga) o de radiología intervencional (gastrostomías de descarga) resuelven muchas situaciones con menor morbilidad <sup>(24)</sup>.

#### Considerar uso de:

- Fármacos anticolinérgicos, Escopolamina, Atropina 0,4-1 mg sc cada 4 a 6 hrs o Glicopirrolato (no disponible en Chile).
- Corticoides: Dexametasona 6-16 mg/día. Suspender si no hay mejoría en 5 días.
- Octreotide 100 a 300 mcgr sc c/8 h, o 10-40 mcgr/hr en infusión continua sc o ev, análogo de somatostatina, eficaz en disminuir peristaltismo y secreciones intestinales.
- Cambio de analgesia a vía sc, ev o parches.

La sonda nasogástrica es molesta, aumenta el riesgo de aspiración, es poco útil en el cuadro crónico, se puede considerar gastrostomía percutánea de descarga.

La nutrición parenteral no está indicada, solo se debe considerar cuando mejore la calidad de vida y haya expectativa de vida de meses a años <sup>(24,30,31)</sup>.

### Hidratación

Cuando no hay ingesta oral (ya sea por factores digestivos, compromiso de conciencia, incapacidad de deglutir y otros), la hidratación es discutible porque no está demostrado su beneficio y puede ser deletérea al producir eventualmente aumento de: secreciones, edema general, incluso edemapulmonar y disnea, distensión abdominal. Indicar volúmenes bajos, no mayor de 1 litro al día.

### Diarrea

Los pacientes pueden presentar diarrea aguda (<14 días), persistente (>14 días a 1 mes), crónica (> 1 mes), no es un síntoma muy frecuente en cuidados paliativos si no se asocia a infección viral o bacteriana o mucositis por tratamiento. Descartando causas infecciosas, el tratamiento de elección es Loperamida 2-4 mg cada 6 hrs, Codeína 15-30 mg c/4-6 hrs, otros fármacos no disponibles en Chile como Subsalicilato de bismuto o Elixir paregórico. Si hay insuficiencia pancreática asociada el uso de lipasa oral está indicado.

Si la diarrea es muy voluminosa y no responde a lo anterior, Octreotide estaría indicado en dosis 0,05-0,5 mg sc cada 8 hrs.

### Ascitis

El líquido ascítico se forma por el intercambio de fluidos a través del peritoneo, ya sea por aumento de presión hidrostática intraabdominal, por disminución de flujo portal o por disminución de presión oncótica intravascular, o como resultado de la irritación peritoneal directa.

Los síntomas son distensión abdominal dolorosa, saciedad precoz, náusea y, más tardíamente, vómitos por compresión extrínseca gástrica o intestinal, disnea, inmovilidad, edema de extremidades inferiores.

#### Tratamiento farmacológico:

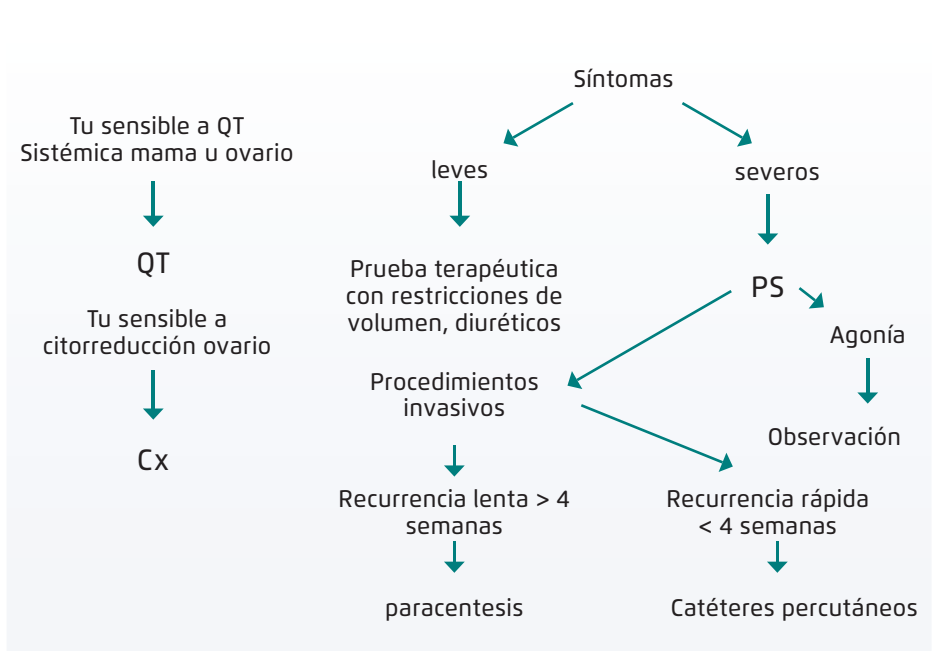
Diuréticos de asa que aumentan natriuresis y excreción de agua, como espirono-

lactona que inhibe la reabsorción de Sodio bloqueando la aldosterona.

La paracentesis es el tratamiento de elección para el drenaje de líquido ascítico de recurrencia lenta (>4semanas). La fisiología de formación de ascitis en cáncer permite la extracción de volúmenes altos (mayores de 5 L) sin descompensación hemodinámica. Se pueden instalar drenajes permanentes en pacientes con requerimiento de paracentesis frecuentes.

Se ha postulado en Barcelona y en Boston la combinación de cirugía con resección de peritoneo y quimioterapia hipertérmica intraperitoneal en carcinomatosis peritoneal.

### MODELO DE MANEJO EN ASCITIS MALIGNA



En el Instituto Nacional del Cáncer en 2006: 23 pacientes evaluados, con catéter de drenaje peritoneal continuo de 1 lumen no tunelizado con manejo de enfermería como catéter central y duración entre 3 y 43 días, se presentó un caso de peritonitis que requirió antibióticos, una obstrucción de catéter y 3 filtraciones pericatóter.

## Disnea

Es un síntoma frecuente en pacientes oncológicos, 80% en pacientes con cáncer avanzado <sup>(22)</sup>, 24% de ellos no tiene patología cardiopulmonar, aumenta con la ansiedad. Es un signo de mal pronóstico, el promedio de vida de los pacientes con disnea no es mayor a 30 días, siendo la segunda causa de indicación de sedación terminal.

Hay que corregir causas reversibles subyacentes. Ayudan el aire frío en la cara (ventiladores), medidas de confort, psicoeducación al paciente y familia. El oxígeno es útil solo en hipoxemia. La ventilación mecánica no invasiva (VMNI) transitoria estaría indicada solamente como apoyo cuando hay causas reversibles.

Si hay obstrucciones mecánicas el uso de stents o terapias ablativas (láser, argón plasma, crioterapia) serían de utilidad.

El tratamiento farmacológico de elección es con opioides. Morfina y Codeína están indicadas, Fentanilo transdérmico no logra los mismos efectos, los estudios no muestran depresión respiratoria debido al uso de éstos fármacos. También se asocian benzodiazepinas para alivio de ansiedad <sup>(22, 24)</sup>.

## Prurito

Síntoma frecuente, multifactorial, (alteraciones metabólicas, dermatitis, neuropatías, paraneoplásico, psicogénico, etc.) que altera la calidad de vida condicionando cambios importantes en el ánimo y el sueño.

Hay múltiples terapias tanto locales como sistémicas para su tratamiento y dependiendo de la etiología unas son más efectivas que otras.

Hay algunas medidas generales como la humectación de la piel, ambiente frío, reducción de stress y evitar irritantes en la piel.

Entre las terapias tópicas se encuentran cremas o sprays de lidocaína, prilocaína capsaicina, que son útiles en prurito neuropático. El mentol es ocasionalmente efectivo, debe hacerse prueba terapéutica, los corticoides generalmente no son efectivos.

Terapias sistémicas: antihistamínicos son los más utilizados, sin embargo sus resultados no son buenos excepto en urticaria y cuadro alérgico. El uso de antidepresivos Paroxetina 10-40mg/día, Fluvoxamina 25-150mg/día, Mirtazapina 7,5-15mg/día, son útiles en prurito paraneoplásico, Sertralina 75-100 mg/día es útil en prurito asociado a colestasia. Anticonvulsivantes como Gabapentina 100-3600mg/día, o Pregabalina 150-300mg/día actúan en el origen neuropático. Naltrexona y Nalmefene en prurito por opioides y también en colestasia e insuficiencia renal <sup>(32,33)</sup>.

Aprepitant (antiemético, antagonista de la sustancia P en receptores de neurokinina 1) 80mg/día indicado en linfoma de piel (síndrome de Sezary o micosis fungoides) <sup>(32,33)</sup>.

Otra alternativa es fototerapia, incluso en ausencia de lesiones de piel ha demostrado ser efectiva en el alivio de prurito.

## Insomnio

El insomnio, síntoma frecuente en pacientes en cuidados paliativos, que presentan según reportes entre 9 y 69% de los pacientes, es predictor de alteraciones de índole psiquiátrico en el curso de la enfermedad e incide importantemente en la calidad de vida.

Es importante corregir causas reversibles como dolor, tos, disnea, diarrea, ansiedad, el uso de fármacos que interfieren el sueño, reposo obligado que facilita la pérdida de horarios para dormir, etc.

Realizar higiene del sueño, cambiar fármacos que interfieren con el sueño, se generan espacios que permitan dormir (controlar luz, pantallas, ruido ambiental), evitar tratamientos de madrugada, evi-



tar las siestas, los estimulantes como café, comidas o bebidas en volúmenes altos al dormir y activar a la persona en el día. Si no responde los fármacos recomendados son benzodiazepinas Lorazepam, Midazolam, y Clotiazepam. Difenhidramina no es ampliamente usada en pacientes paliativos por desarrollo de tolerancia y en dosis alta posibilidad de delirium. La Melatonina no ha demostrado ser especialmente efectiva en insomnio. También se usa Zopiclona o Zolpidem.

Antidepresivos como Trazodona 50-100mg/día o Quetiapina 25-100mg/día también han sido sugeridos como segunda línea.

### Delirium

Las alteraciones metabólicas, electrolíticas, hipoxia, infecciones, obstrucción intestinal, constipación, obstrucción de vías urinarias, las fallas orgánicas, la presencia de metástasis o tumores primarios del SNC, el efecto de medicamentos (principalmente opioides y benzodiazepinas), privación de sustancias o medicamentos, entre otras causas pueden causar delirium en pacientes oncológicos. La primera medida es tratar él o los factores causales reversibles.

El tratamiento farmacológico de elección es Haloperidol, que debe utilizarse en dosis adecuada y no abandonar terapia por dosificación insuficiente 0,5-1 mg vo iv im o sc cada 45 a 50 min hasta controlar cuadro de delirium. Si el cuadro es refractario se debería indicar olanzapina 5-20mg/día o Clorpromazina 25mg vo ev o im hasta 3 veces día, se puede aumentar según respuesta, Midazolam sc a dosis de 2mg y titular pero en pacientes mayores puede presentar efecto paradójico. Otras alternativas son Periciazina 5-60mg/día, Quetiapina inicio con 50mg/día y subir a 100mg el 2º día, 200mg el 3er día, subir hasta 300 mg día 4 y mantener. Si lo anterior no controla el delirium se dará sedación superficial con Dexmedetomidina 0,5-1 mcg/kg/h<sup>(24, 34)</sup>.

### Sedación paliativa

Es una medida terapéutica que se utiliza en etapas finales de la vida cuando los síntomas son tan intensos y refractarios a tratamiento que no se pueden controlar y generan una condi-

ción que se vuelve intolerable, por lo que el paciente, su familia y grupo médico concuerdan en disminuir o bloquear el estado consciente para no percibir el síntoma. Los estudios descartan que esta terapia participe en acortar la vida, solo controla los síntomas mediante el bloqueo parcial o total de la conciencia. Las causas más frecuentes de su uso son disnea y delirio agitado, menos frecuentemente sangrado masivo, en dolor refractario y síndrome convulsivo.

Los fármacos más utilizados son opioides parenteral, generalmente morfina en dosis de 0,5-1 mg/h y titular según necesidad, asociado a una benzodiazepina parenteral como Midazolam 0,5-5 mg/h titulando según respuesta o Lorazepam 0,01-0,1 mg/kg/h, si no hay respuesta adecuada el uso de Propofol 5mcg/kg/min titular cada 10 min hasta 50 mcg/kg/min, o Dexmedetomidina 0,5 a 1 mcg/kg carga en 10 min y 0,5-1 mcg/kg/h estaría indicado (35,36).

### Referencias

1. Dong ST, Costa DS, Butow PN, et al. Symptom Clusters in Advanced Cancer Patients: An Empirical Comparison of Statistical Methods and the Impact on Quality of Life. *J Pain Symptom Manage*. 2015 Aug 21. PMID: 26300025.
2. Guía Clínica Alivio del Dolor por Cáncer Avanzado y Cuidados Paliativos. Santiago, MINSAL 2011.
3. Homsí J, Walsh D, Rivera N, et al. Symptom evaluation in palliative medicine: patient report vs systematic assessment. *Support Care Cancer* 2006; 14:444.
4. Laugsand EA, Sprangers MA, Bjordal K, et al. Health care providers underestimate symptom intensities of cancer patients: a multicenter European study. *Health Qual Life Outcomes* 2010; 8:104.
5. Lefkowitz C, Teuteberg W, Courtney-Brooks M, et al. Improvement in symptom burden within one day after palliative care consultation in a cohort of gynecologic oncology inpatients. *Gynecol Oncol*. 2015 Mar;136(3):424-8.
6. Covarrubias-Gómez A, Hernández-Martínez EE, Ruiz-Ramírez S, et al. Assessment of pain and other symptoms in Mexican patients with advanced illness. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2014 Dec;28(4):394-8.
7. Viganò A, Dorgan M, Buckingham J, et al. Survival prediction in terminal cancer patients: a systematic review of the medical literature. *Palliat Med* 2000; 14:363.
8. Thompson LM, Osian SR, Jacobsen PB, et al. Patient-reported Outcomes of Acupuncture for Symptom Control in Cancer. *J Acupunct Meridian Stud*. 2015 Jun;8(3):127-33.
9. Chien TJ, Liu CY, Hsu CH. Integrating acupuncture into cancer care. *J Tradit Complement Med*. 2013 Oct;3(4):234-9.
10. Holland Frei *Cancer Med Chapter: Integrative Oncology in Cancer Care*

- Feb\_19\_2015.
11. *www.BC Guidelines.ca Palliative Care for the Patient with Incurable Cancer or Advanced Disease Part 2: Pain and Symptom Management.*
  12. Bruera E, Yennurajalingam S. Challenge of managing cancer-related fatigue. *J Clin Oncol.* 2010 Aug 10;28(23):3671-2. doi: 10.1200/JCO.2010.29.8984. Epub 2010 Jul 12. PubMed PMID: 20625135.
  13. Cohn SH, Gartenhaus W, Sawitsky A, et al. Compartmental body composition of cancer patients by measurement of total body nitrogen, potassium, and water. *Metabolism: Clinical & Experimental.* 1981;30:222.
  14. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *American Journal of Medicine.* 1980;69:491-497.
  15. Staal-van den Brekel AJ, Shols AMW, ten Velde GPM, et al. Analysis of the Energy Balance in Lung Cancer Patients. *Cancer Research.* 1994;54:6430.
  16. Loprinzi CL, Laurie JA, Wieand HS, et al. Prospective evaluation of prognostic variables from patient-completed questionnaires. *J ClinOncol.* 1994;12:601-607.
  17. Ovesen L, Allingstrup L, Hannibal J, et al. Effect of dietary counseling on food intake, body weight, response rate, survival, and quality of life in cancer patients undergoing chemotherapy: a prospective, randomized study. *Journal of Clinical Oncology.* 1993;11:2043-2049.
  18. von Gunten Ch F, Gafford E. Parenteral nutrition in patients receiving cancer chemotherapy. *Annals of InternalMedicine.* 1989;110(9):734-736.
  19. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, et al. Randomized comparison of megestrol acetate versus dexamethasone versus fluoxymesterone for the treatment of cancer anorexia/cachexia. *J ClinOncol.* 1999;17:3299-3306.
  20. Loprinzi CL, Ellison NM, Schaid DJ, et al. Controlled trial of megestrol acetate for the treatment of cancer anorexia and cachexia. *Journal of the National Cancer Institute.* 1990;82:1127-1132.
  21. Loprinzi CL, Fonseca R, Jensen MD. Megestrol acetate-induced adrenal suppression [letter] *Journal of Clinical Oncology.* 1996;14:689.
  22. Harrold JA, Williams G. The cannabinoid system: a role in both the homeostatic and hedonic control of eating? *British Journal of Nutrition.* 2003;90:729-734.
  23. Ruchlemer R, Amit-Kohn M, Raveh D, et al. Inhaled medicinal cannabis and the immunocompromised patient. *Support Care Cancer.* 2015 Mar;23(3):819-22.
  24. NCCN Guidelines Version 2.2012 Palliative Care
  25. MacKintosh D. *J Palliat Med.* 2015 Sep 23. *Journal of Palliative Medicine.* -Not available-, ahead of print. doi:10.1089/jpm.2015.0224.
  26. Lowery L, Andrew I, Gill S, et al. The use of aprepitant in a case of refractory nausea and vomiting. *Palliat Med.* 2014 Apr 22;28(7):990-991. [Epub ahead of print].
  27. Garcia MK1, McQuade J, Lee R, Haddad R, Spano M, Cohen L. Acupuncture for symptom management in cancer care: an update *Curr Oncol Rep.* 2014 Dec;16(12):418.
  28. *www.secpal.com Guías españolas de Cuidados Paliativos*
  29. Candy B, Jones L, Larkin PJ, et al. Laxatives for the management of constipation in people receiving palliative care. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 5:CD003448.
  30. DeEulis TG, Yennurajalingam S. Venting Gastrostomy at Home for Symptomatic Management of Bowel Obstruction in Advanced/Recurrent Ovarian Malignancy: A Case Series. *J Palliat Med.* 2015 Aug;18(8):722-8.
  31. Laval G, Marcelin-Benazech B, Guirimand F, et al. Recommendations for bowel obstruction with peritoneal carcinomatosis. *J Pain Symptom Manage.* 2014 Jul;48(1):75-91.
  32. Patel T, Yosipovitch G. *Expert Opin Pharmacother* 2010 July;11(10) 1673-1682.
  33. Fazio SB, Yosipovitch G, Dellavalle RP, et al. Pruritus: Overview of management. Up to date 2015 (<http://www.uptodate.com>).
  34. Fainsinger RL, De Moissac D, Mancini I, et al. Sedation for delirium and other symptoms in terminally ill patients in Edmonton. *J Palliat Care* 2000; 16:5.
  35. Cherny N, Arnold RM, Savarese D, et al. Palliative sedation. Up to date 2015 (<http://www.uptodate.com>).
  36. Cherny NI, Portenoy RK. Sedation in the management of refractory symptoms: guidelines for evaluation and treatment. *J Palliat Care* 1994; 10:31.
  37. Muñoz R. Ascitis: mecanismos y formas de manejo. Presentación en IV Congreso Latinoamericano de Cuidados Paliativos, I Congreso Sociedad Peruana de Cuidados Paliativos, 26-29 marzo 2008, Lima, Perú.

## Cuidados de enfermería, apoyo diario a los pacientes oncológicos

**EU Evelyn Birchmeier C.**

**EU Kelly Barahona A.**

**EU Marcela Vargas Y.**

**EU Sandra Acevedo A.**

**EU Patricia Raimilla R.**

Departamento de Enfermería

Departamento de Oncología

Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,  
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: ebirchmeier@alemana.cl

### Introducción

Los cuidados de los enfermos existen en la literatura desde tiempos remotos y eran proporcionados principalmente por voluntarios sin mayores conocimientos sanitarios. El mayor avance de la enfermería moderna se reconoce con la visión y el trabajo desarrollado por Florence Nightingale con el inicio de la Escuela de Enfermería en el hospital de Saint Thomas, Londres, en 1860. Desde entonces la enfermería ha desarrollado su trabajo sobre fundamentos científicos basados en la evidencia. El departamento de Enfermería de Clínica Alemana Santiago (CAS), sustenta su quehacer en dos pilares fundamentales: la gestión del cuidado y la gestión de calidad, siguiendo el modelo de Virginia Henderson, enfermera estadounidense que elaboró una teoría en la que se ve reflejado el paradigma de la integración conocido como el modelo de Henderson.

El Capítulo Chileno de Enfermería Oncológica, define esta especialidad como *“la prestación de cuidados profesionales y compe-*

*tentes, al individuo, familia y comunidad, en todo el continuum salud-enfermedad: promoción de salud y prevención del cáncer, el proceso diagnóstico y terapéutico oncológico, recuperación y rehabilitación, y cuando la curación no es posible, el mejor cuidado del enfermo terminal y de su entorno familiar”.*

El cáncer es una patología compleja que demanda del paciente y su familia fortaleza física, mental y espiritual, por lo que el personal de enfermería que lo atiende debe tener competencias definidas que el servicio busca en cada integrante: humanización, acompañada de profesionalismo y amor por el quehacer diario.

### Historia de la enfermería oncológica en Clínica Alemana

La primera vez que una enfermera administró quimioterapia en Clínica Alemana de Santiago, fue en el año 1987. Inicialmente visitaba las distintas unidades en las que se encontraban los pacientes que recibían quimioterapia intravenosa, y era res-

ponsable de la preparación, administración y de monitorear los efectos secundarios inmediatos y tardíos.

En 1990 se crea el servicio de Quimioterapia Ambulatorio, con capacidad para cinco pacientes adultos y pediátricos atendidos por personal especializado. A fines de ese mismo año se concentran los pacientes que requieren hospitalización en un área que contaba con dos camas. Debido a la creciente demanda, al año siguiente ya serían 14 las habitaciones destinadas a pacientes oncológicos en tratamiento con quimioterapia. Este crecimiento también hizo necesario preparar una enfermera para dirigir este equipo humano. La EU Eliana San Martín realizó una estadía de capacitación en Francia, para conocer en terreno el manejo de una unidad de trasplante de médula ósea y así poder participar de la creación de esta unidad en Clínica Alemana. La siguiente encargada de liderar el equipo de enfermería oncológica fue Paulina Suarez, quien durante 15 años trabajó profundizando y potenciando el desarrollo de la especialidad en nuestra clínica.

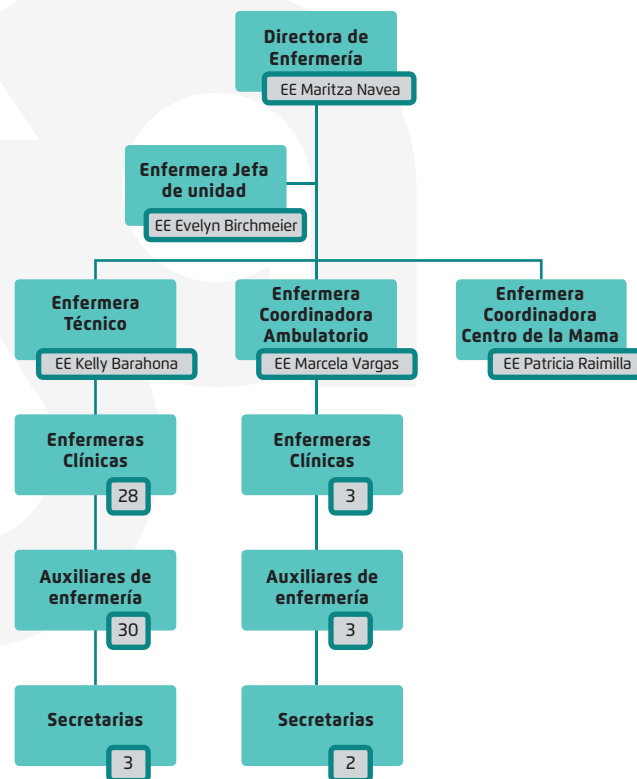
La presencia de enfermeras especializadas en los distintos equipos del Departamento de Oncología ha ido cobrando cada vez más fuerza. En agosto del año 2012 se creó la Unidad de Cuidados Integrales Oncológicos, a cargo de los cuidados paliativos, la que desde sus inicios cuenta entre su equipo multidisciplinario con una enfermera coordinadora. En la búsqueda por extender los cuidados al ámbito ambulatorio, desde el año 2013 al Centro de la Mama se integró una enfermera coordinadora, cuya principal función es gestionar y coordinar las atenciones de las mujeres con cáncer de mama, además de participar en forma activa en todo el equipo multidisciplinario.

En este contexto en la enfermería oncológica se ha desarrollado el concepto de “ayudar a transitar” a los pacientes por la institución, sorteando las barreras propias del sistema, además de brindarles apoyo y contención tanto a ellos como a sus familias en la etapa del diagnóstico e inicio del tratamiento.

En la actualidad, el equipo de enfermería cubre las diversas necesidades del Departamento de Oncología y su trabajo abarca

la atención del área de pacientes hospitalizados, que cuenta con 34 habitaciones; un servicio de oncología ambulatoria con 12 cupos que funciona en un horario continuado de 8:00 a 20:00 horas, y el sábado de 8:00 a 13:00 horas; una Unidad de Trasplante de Médula Ósea con 2 camas; una Unidad de Cuidados Integrales Oncológicos; y el Centro de la Mama; todo esto bajo la responsabilidad de la Enfermera Jefe de Unidad Evelyn Birchmeier, quien ha logrado potenciar y cohesionar el trabajo de un equipo de enfermeras oncológicas que llega a 34 profesionales, 31 auxiliares de enfermería y 5 secretarías.

### Organigrama Unidad de Enfermería Oncológica



### Calidad y seguridad en oncología

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), cada año se diagnostican más de 11 millones de nuevos casos de cáncer, y se proyecta que esta cifra alcance los 16 millones en el año 2020,

por lo que se espera que aumente el uso de los medicamentos citotóxicos.

Las Unidades de Enfermería de Oncología hospitalizado, ambulatorio y UTMO entregan atención de acuerdo al modelo de Gestión del Cuidado del Departamento de Enfermería, por lo que la planificación y trabajo se desarrollan alineados con los objetivos transversales de la institución y específicos del Departamento de Oncología.

Dentro de los objetivos transversales del Departamento de Enfermería se encuentran la prevención de errores de medicación y el doble chequeo de medicamentos de alto riesgo, entre los que se incluyen los citotóxicos. Estos son sustancias que se utilizan específicamente para causar daño celular y que no es selectivo para las células tumorales, sino que afecta a todas las células del organismo, resultando efectos tóxicos adversos. Estos últimos no sólo afectan a los pacientes tratados, sino que además pueden afectar a los trabajadores del área de la salud, ya sea durante la reconstitución de medicamentos liofilizados, dilución de estos en suero, administración a pacientes, manipulación de los fluidos corporales de los pacientes (vómitos y excretas), manejo de derrames, limpieza de los recintos o por contacto con residuos en forma de partículas presentes en las diferentes superficies de las áreas de trabajo. Incluso la exposición a concentraciones muy pequeñas de ciertos medicamentos pueden ser peligrosos para los trabajadores que los manipulan o trabajan cerca de ellos (NIOSH, 2004) sin la protección adecuada. La bioseguridad en las distintas etapas del proceso, se completa con la seguridad y calidad de la administración de la quimioterapia en el paciente, ya que un error de medicación en este proceso puede causar daños graves e incluso mortales.

Por todo lo anterior, se definen metas de calidad anuales, que se monitorizan en base a un indicador, umbral de cumplimiento y periodicidad. Los resultados son analizados año a año y según estos se plantean las nuevas metas. Los objetivos actuales están relacionados con la seguridad y calidad de la atención entregada al paciente y tienen por propósito prevenir errores

de medicación, extravasaciones y derrames, caídas durante la hospitalización y evitar el desarrollo de úlceras por presión, además de valoración y manejo adecuado del dolor.

Para la prevención del error de medicación con citotóxicos se han establecidos dos medidas:

**Doble visado de citotóxicos:** se refiere a la certificación de la indicación médica correcta y además al cálculo de dosis realizado por dos profesionales distintos.

**Doble chequeo de medicamento de alto riesgo:** se refiere al proceso en el cual se valida la correcta administración de la indicación médica de citotóxico, validación en la que participan dos profesionales.

Además, se previene la extravasación de los medicamentos y los derrames trabajando en base a la norma de "Manejo de procedimientos invasivos relacionados con Quimioterapia".

### **Programa de orientación y capacitación en Oncología**

El Departamento de Enfermería de Clínica Alemana cuenta con un programa de orientación general y específico para el nuevo personal. Quienes ingresan se incorporan a la Unidad de Formación Integral de Enfermería (UFIEN), en la que se les orienta con contenidos teórico-prácticos, para posteriormente incorporarse a la Unidad de Oncología donde se desarrolla un programa de orientación de la especialidad. Terminado este período, se evalúa el aprendizaje con una prueba de la especialidad. Todo esto con el objetivo de entregar excelencia en el cuidado de nuestros pacientes.

### **Competencias al servicio de nuestros pacientes**

La Misión de Clínica Alemana de Santiago es satisfacer en forma integral las necesidades de cuidado de la salud de las personas y contribuir al desarrollo del conocimiento médico en beneficio de la comunidad.

Clínica Alemana ha buscado brindar la mejor atención a nuestros pacientes, se han definido una serie de competencias en la atención y cuidado que entrega la enfermera oncológica, que se pueden resumir en lo siguiente:

1. Proporcionar atención integral al paciente y familia respondiendo a sus necesidades individuales y familiares.
2. Proporcionar las herramientas necesarias, a través de la educación, para que el paciente tenga los máximos niveles de recuperación de la autonomía, y así alentarlos a participar activamente en el proceso de recuperación a pesar de los límites impuestos por su enfermedad.
3. Promover el desarrollo de la persona, impulsando la capacidad de adaptación y crecimiento del individuo, desde el momento del diagnóstico y hasta la situación terminal.
4. Establecer una relación terapéutica y de apoyo hacia el paciente y familia, como un compromiso del acompañamiento que se hace en las distintas actividades.
5. Contribuir a una atención sanitaria especializada mediante seguimiento clínico, prevención, detección y control de signos y síntomas, el uso de la tecnología y la administración segura y correcta de los tratamientos.
6. Elaborar y participar en la elaboración de protocolos, guías y vías clínicas.
7. Garantizar la continuidad de atención estableciendo una coordinación e interrelación entre las diversas áreas y niveles del sistema de salud, e incluso sociales y laborales.
8. Crecimiento profesional continuo en relación a la actualización y modernización del conocimiento de los fenómenos de interés para la disciplina.
9. Investigación destinada a mejorar los fundamentos de los cuidados basados en la evidencia.
10. Mantener e implementar conocimientos clínicos y habilidades técnicas y de comunicación mediante el estudio y la formación continua, y actualizar la práctica clínica mediante el contacto con otros profesionales.
11. Participar activamente en el equipo de salud multidisciplinario, en todas las áreas terapéuticas, con el fin de ser un componente activo en el engranaje de manejo del paciente.
12. Participar activamente en los cuidados paliativos integrales del paciente oncológico.
13. Participar en la educación y orientación de los diferentes estamentos del equipo sanitario.
14. Colaborar activamente en la toma de decisiones y planificaciones estratégicas del Departamento de Oncología.
15. Participar activamente en el respeto a los derechos y deberes de los pacientes en el ámbito oncológico.
16. Tener un comportamiento irrestricto en lo ético, con el fin de que el paciente reciba la mejor terapia en cada caso.
17. Promover las necesidades espirituales particulares de cada paciente, en lo relacionado con creencias, valores y conductas morales.
18. Ser proactivos en promover la mejora continua del cuidado de los pacientes.
19. Acompañar, educar, orientar al paciente y su familia en proceso de fin de la vida.

### Humanización en la entrega de los cuidados

La enfermera de oncología ha ido evolucionando en el tiempo. Hoy debe creer en el valor del trabajo en equipo, en su capacidad de planificar, proveer y adelantarse a las complicaciones, en el valor de la educación y el apoyo emocional. Debe potenciar la intervención de la familia y acompañar al paciente durante su proceso buscando la continuidad de atención y la toma de decisiones.

Debe ser capaz de ser realmente empática y compasiva a la hora de entregar los cuidados, de reflexionar y planificar en qué es "lo mejor para el paciente y su familia", respetando sus creencias, considerando sus valores y deseos. Todo esto no puede realizarse si no existe un acabado conocimiento de su paciente en forma integral. También tiene que ser capaz de ejercer liderazgo en su equipo y estar atenta a las necesidades del mismo para así, brindar ayuda y apoyo cuando se necesite.

Cuando el cuidado de los pacientes y familias en los cuales la enfermedad progresa inexorablemente hacia la muerte, la enfermera de oncología desarrolla sus actividades en el contexto

---

enmarcado por los cuidados paliativos. Junto con el resto del equipo debe esforzarse por aliviar los problemas, facilitar los procesos de adaptación a la situación de terminalidad, contribuir a la comunicación paciente-familia y equipo, y colaborar con los diferentes recursos potencialmente implicados.

La problemática del personal de enfermería en oncología es aceptar que no todos los pacientes se van a curar y que parte de ellos morirán en el corto plazo, cambiar la actitud curativa hacia una actitud paliativa e integrativa. Al igual que para los otros miembros del equipo, la madurez profesional y personal, la habilidad para detectar y atender detalles, junto con la capacidad para obtener una visión global de la situación, son aspectos relevantes de enfermería.

***“El cuidado es un gesto amoroso con la realidad, gesto que protege y trae serenidad y paz. Sin cuidado nada de lo que está vivo, sobrevive”.***

## Referencias

1. *Guía de Cuidados Paliativos. Capítulo 14, Los últimos días, atención en la agonía, p 1-2.*
2. *Guía de Cuidados Paliativos. Capítulo 16, Duelo, p. 1-14.*
3. *Saunders CM (EDS). Cuidados de la enfermedad terminal. Barcelona Salvat Editors 1980, p 259-272.*
4. *NIOSH. Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and other Hazardous Drugs in Healthcare Settings (2004). National Institute for Occupational Safety and Health. Cincinnati, Oh, USA.*
5. *Young P, Hortis De Smith V, Chambi MC, et al. Florence Nightingale (1820-1910), a 101 años de su fallecimiento. 2011 Rev. Méd. Chile;139 (6): 807-813.*
6. *Amaro Cano M. Historia de la Enfermería. Editorial Ciencias Médicas, La Habana, 2004.*

## CAPÍTULO 5 GENÉTICA

# Relevancia del asesoramiento genético como proceso clave del programa de alto riesgo de cáncer de mama

**C.G. MS. Sonia Margarit P.**

**EU Patricia Raimilla R.**

**Dra. Jamile Camacho N.**

**Dr. Fernando Cádiz V.**

Centro de la Mama

Departamento de Oncología

Clinica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,  
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: smargarit@udd.cl / sonia.margarit@gmail.com

*Recibir un diagnóstico de cáncer de mama genera ansiedad e incertidumbre, más aún si se trata de una condición genética hereditaria con implicancias no solo para quien lo padece sino para los familiares cercanos. Con frecuencia esta información tiene repercusiones a nivel emocional (sentimientos de negación, culpa, impotencia), estigmatización o discriminación. El asesoramiento genético ayuda a los individuos y a las familias afectadas o con riesgo de presentar una condición genética, a comprender y adaptarse a las implicancias psicológicas, médicas, sociales y familiares<sup>(1)</sup>.*

### Introducción

La práctica del asesoramiento genético ha dejado de ser una tarea exclusiva de los médicos con formación en genética, y se ha desarrollado como un servicio profesional de apoyo llevado a cabo por profesionales no médicos del área de la salud con estudios de postgrado en genética médica y en asesoramiento. Lo distintivo de la formación de los consejeros genéticos se basa principalmente en la comprensión de que el componente emocional de riesgo genético es fundamental para proporcionar buenos servicios genéticos. Esa integración de la formación médica-genética con habilidades

psicológicas de asesoramiento, se ha mantenido en el centro de todos los programas de postgrado de formación que se ofrecen actualmente en el extranjero<sup>(2)</sup>.

Tradicionalmente, el asesoramiento genético estuvo enfocado a las áreas prenatal y de pediatría. Sin embargo, en los últimos 20 años el campo se ha ampliado hacia la predisposición hereditaria de enfermedades comunes del adulto como el cáncer. El objetivo del asesoramiento genético en cáncer es educar a los pacientes acerca de sus probabilidades de desarrollar esta enfermedad, ayudarlos a darle un significado personal a la información genética recibida y empoderarlos para que puedan tomar decisiones informadas. En el año 2009, Clínica Alemana incorpora como parte de sus servicios el asesoramiento genético en medicina preventiva y a partir de mayo de 2013, el Centro de la Mama integra al asesoramiento genético como proceso clave dentro del equipo de evaluación de alto riesgo hereditario. Hasta el momento, Clínica Alemana – Universidad del Desarrollo, es la única institución del país que cuenta con una consejera genética con capacitación formal en el extranjero como parte del equipo clínico - docente.



## Cuándo ofrecer asesoramiento genético en cáncer de mama

En cáncer de mama, aproximadamente el 5 al 10% de los casos corresponde a síndromes hereditarios. Estos son causados por mutaciones en la línea germinal de genes altamente penetrantes, que aumenta considerablemente el riesgo de enfermedades malignas de cáncer de mama y de cáncer en otros tejidos. Estas condiciones se heredan de manera autosómica dominante, y una porción significativa de estos, un 30%, se atribuye a la herencia de mutaciones en genes BRCA1 y BRCA2 característico del síndrome de cáncer de mama y/u ovario <sup>(3)</sup>.

Cuando existen varios individuos de la misma familia que tienen cáncer a edades tempranas, a menudo se sospecha que hay un síndrome familiar de cáncer. La Red Nacional de Cáncer de Estados Unidos (National Comprehensive Cancer Network, NCCN)<sup>4</sup> ha establecido criterios de alto riesgo detallados en la Tabla 1, que asisten en la identificación y derivación a la consulta de asesoramiento genético de pacientes con mayor riesgo de tener síndromes hereditarios de cáncer de mama. Los pacientes que reúnen criterios de alto riesgo hereditario, pueden beneficiarse de una derivación al asesoramiento genético para considerar estudios genéticos y opciones de seguimiento y manejo médico de alto riesgo.

Ante un reciente diagnóstico de cáncer de mama, el obtener rápidamente el mejor tratamiento es lo primordial. Sin embargo, cuando se desea obtener resultados para decisiones terapéuticas, las pacientes afectadas con cáncer de mama que obtienen resultados positivos para BRCA1 o BRCA2 pueden optar por cirugías de reducción de riesgo como medidas preventivas efectivas para el cáncer de ovario y trompas. La Sociedad Americana de Oncología Clínica recomienda el asesoramiento genético y estudio genético en cáncer hereditario, cuando se reúnen las siguientes condiciones:

1. El individuo presente rasgos de su historia personal o familiar sugestivos de una susceptibilidad genética al cáncer.
2. La prueba genética disponible pueda ser interpretada adecuadamente.

3. Los resultados puedan ayudar al diagnóstico o influir en el manejo médico o quirúrgico del paciente o de los miembros de su familia, con riesgo hereditario de cáncer, respetando siempre la autonomía y privacidad del paciente <sup>(5)</sup>.

## En qué consiste el asesoramiento genético y la evaluación del riesgo hereditario

El proceso de asesoramiento genético involucra múltiples pasos descritos en la Tabla 2 <sup>(6)</sup>. El paso inicial consiste en la obtención de los antecedentes médicos y familiares mediante la construcción de la genealogía utilizando símbolos estándar recomendados <sup>(6,7)</sup>. La genealogía constituye la herramienta fundamental para la evaluación del riesgo hereditario en cáncer, estableciendo las categorías de riesgo cualitativos según lo propuesto por la Conferencia Internacional de Consenso sobre el cáncer de mama del año 2007 <sup>(8)</sup>.

La evaluación del riesgo hereditario determina si se reúnen los criterios de alto riesgo cualitativo de acuerdo a los antecedentes personales y familiares, y el riesgo cuantitativo según modelos de cálculo empíricos utilizando el programa de BRCApro<sup>(9)</sup> que otorgan la probabilidad de recurrencia de un cáncer contralateral y la probabilidad de ser portador de una mutación en genes de alta susceptibilidad para cáncer de mama. Las pacientes no afectadas con antecedentes familiares de cáncer pueden obtener evaluación de riesgos utilizando modelos de cálculo estadísticos (Claus, Gail, Tyrer-Cuzick)<sup>(3,10,11)</sup> que pueden estimar la probabilidad de desarrollar cáncer de mama a lo largo de la vida. Si el riesgo es mayor al 20% pueden ofrecer medidas de vigilancia personalizadas que deberán ser discutidas con su médico tratante. Las guías de práctica de la Sociedad de Cáncer Americana recomiendan vigilancia con imágenes de resonancia magnética y mamografía anual a pacientes que poseen un riesgo mayor del 20% de desarrollar cáncer de mama a lo largo de la vida <sup>(5)</sup>.

Durante la evaluación del riesgo se determina a quién en la familia sería la persona con mayor indicación de realizar el estudio para obtener resultados informativos. Por lo general,

**Tabla 1.** NCCN criterios de alto riesgo para síndrome hereditario de mama y/u ovario <sup>(4)</sup>**Individuo afectado con cáncer, con uno o más de los siguientes:**

- Edad de diagnóstico precoz de cáncer de mama ( $\leq 45$  años)
- Edad de diagnóstico de cáncer de mama  $\leq 50$  años y:
- Otro cáncer primario
- $\geq 1$  parientes cercanos con diagnóstico de cáncer de mama
- Familia desconocida o limitada
- Edad de diagnóstico  $\leq 60$  años y tumor triple negativo (*RE-negativo, RP-negativo, HER2-negativo*) de cáncer de mama.
- Cáncer de mama a cualquier edad y además:
  - $\geq 1$  parientes cercanos c/dg precoz mama
  - $\geq 2$  parientes cercanos c/dg ca mama
  - $\geq 1$  parientes cercanos c/dg ca ovario
  - $\geq 2$  parientes c/dg de ca páncreas y/o ca próstata (Gleason  $\geq 7$ ).
  - Pariente cercano hombre c/dg ca mama.
  - Grupo étnico de alto riesgo (J.Ask)
- Dg de cáncer de ovario invasivo (*incluye cáncer a tubos de Falopio o al peritoneo*)
- Cáncer de mama en un paciente hombre
- Dg de cáncer de próstata (Gleason  $\geq 7$ ) o cáncer de páncreas y  $\geq 1$  parientes c/dg precoz de cáncer de mama
- Mutación familiar conocida en un gen de predisposición de cáncer hereditario

**Individuo sano con una historia familiar de uno o más de los siguientes:**

- Mutación familiar conocida en un gen de predisposición de cáncer hereditario.
- $\geq 2$  cánceres de mama primarios en un mismo individuo.
- $\geq 2$  individuos con cáncer de mama primarios en el mismo lado de la familia (materno o paterno).
- Parientes de primer o segundo grado con diagnóstico de cáncer de mama  $\leq 45$  años.
- $\geq 1$  pariente del mismo lado de la familia con una combinación de cáncer de mama y  $\geq 1$  de los siguientes (especialmente de edad de diagnóstico precoz): cáncer de páncreas, cáncer de próstata agresivo (escala de Gleason  $\geq 7$ ); sarcoma, carcinoma adrenocortical, tumor cerebral, cáncer de endometrio, leucemia/linfoma; cáncer de tiroides, manifestaciones dermatológicas y/o macrocefalia, pólipos hamartomatosos del tracto digestivo, cáncer gástrico difuso).
- Diagnóstico de cáncer de mama en un pariente hombre.

Adaptado de las Guías de Práctica Clínicas de NCCN en Oncología para Evaluación de Alto Riesgo Genético/Familiar: Mama y Ovario V.1.2015.

se recomienda realizar el estudio genético primero en un familiar afectado de cáncer con criterios de alto riesgo que aumenta la probabilidad de obtener un resultado positivo. La identificación de una mutación en un miembro de la familia

permite que los parientes sanos en riesgo tomen ventaja de esta información y opten por el asesoramiento y estudios genéticos predictivos. En el caso de obtener un resultado positivo para la mutación familiar, también poseen opciones

**Tabla 2.** Pasos del asesoramiento genético

**Individuo afectado con cáncer, con uno o más de los siguientes:**

**1. Obtención de antecedentes y evaluación del riesgo**

- a. Construcción genealogía
- b. Evaluación del riesgo hereditario
- c. Determinación del estudio genético adecuado y quién sería la persona más adecuada de realizarlo.
- d. Evaluación psico-emocional: percepción del riesgo y expectativas de los resultados.

**2. Educación**

- a. Genética y herencia
- b. Probabilidades del cáncer y riesgos de recurrencia
- c. Estilo de vida y medidas de prevención

**3. Asesoramiento genético pre-test**

- a. Proceso de consentimiento informado (beneficios y limitaciones)
- b. Implicancias de los resultados: positivos, negativos y variante de significado desconocido
- c. Opciones de manejo y seguimiento
- d. Discusión de riesgos de discriminación genética

**4. Asesoramiento genético post-test\*:**

- a. Entrega de resultados
- b. Discusión de plan de manejo y seguimiento
- c. Seguimiento y apoyo psico-emocional

\*Se realiza en conjunto con médico que supervisa programa de alto riesgo

de optar por medidas de prevención y manejo de alto riesgo hereditario. En el caso de obtener un resultado negativo para la mutación familiar ya identificada, pueden sentirse aliviados de conocer que su riesgo de desarrollar cáncer no es mayor y pueden continuar con las medidas de prevención de la población general.

La recopilación detallada de los antecedentes personales y familiares, validados durante la evaluación de asesoramiento

genético asegura que el síndrome hereditario más apropiado se investigue dentro de una familia. Existen otros síndromes de cáncer que se asocian a un mayor riesgo de cáncer de mama y se puede ofrecer un estudio genético más ampliado de un panel de genes que incluye aparte de BRCA1 y BRCA2 otros genes de síndromes de cáncer de mama y otros cánceres asociados. Los síndromes hereditarios que predisponen a un alto riesgo para desarrollar cáncer de mama se señalan en la Tabla 3 <sup>(12)</sup>.

Tabla 3.

Síndrome	Prevalencia	Cáncer asociado riesgo por vida(%) <sup>a</sup>	Genes
<b>Cáncer hereditario de mama y/u ovario</b>	1:400 – 1:800 1:40 (Judío Askenazí)	Mama (56%– 87%) Ovario (27% – 44%) Próstata (20%) Páncreas (7%) Colon Melanoma	<b>BRCA1, BRCA2</b>
<b>Li-Fraumeni</b>	Se desconoce Poco común	Mama Sarcoma Leucemia Linfoma Melanoma Colorrectal Páncreas Adrenocortical Cerebro	<b>P53</b>
<b>Cowden</b>	1:250.000	Mama (85%) Tiroides (35%) Renal(34%) Endometrio (28%) Colorrectal (9%) Melanoma(6%)	<b>PTEN</b>
<b>Cáncer Gástrico Difuso Hereditario</b>	Se desconoce Poco común	Gástrico difuso (85%) Mama (65%) Lobulillar	<b>CDH1</b>
<b>Peutz-Jeghers</b>	1:25.000-1:280.000	Intestino delgado (57%) Colorrectal o gástrico Mama (45%) Ovario, uterino o cervical (18%) Páncreas (11%)	<b>STK11</b>

El asesoramiento genético pre-test consiste en la discusión de los beneficios, limitaciones del estudio genético como también las implicancias de recibir un resultado positivo, negativo y de variante incierta. Durante el asesoramiento pre-test se proponen escenarios para que los pacientes reflexionen sobre preguntas como: ¿qué pasaría si recibo un resultado positivo?, ¿cómo va a ayudarme? ¿le será útil esta información a mis hijos y demás familiares? ¿cuáles son mis opciones de manejo de acuerdo a los resultados?

Es común que los pacientes tengan preguntas acerca de si su seguro de salud cubrirá el costo del estudio genético y preocupaciones sobre riesgos de discriminación de acuerdo a los resultados. Generalmente, el costo de estudios genéticos lo paga cada paciente. A diferencia de países desarrollados, en Chile no existe hasta el momento cobertura para estudios genéticos de predisposición de cáncer hereditario y tampoco existen leyes que protejan información genética de predisposición hereditaria. Los resultados de estudios genéticos moleculares son confidenciales, cada paciente decide con quién desea compartir esta información. Sin embargo, se recomienda compartir los resultados con el médico tratante para el manejo y seguimiento adecuado y con los familiares directos en riesgo que puedan beneficiarse de dicha información.

Es importante recordarles a los pacientes que el asesoramiento genético no implica automáticamente realizar el estudio genético. El estudio genético es una opción para los pacientes que deseen más información de sus riesgos y de los riesgos de sus familiares directos. Es frecuente que los pacientes obtengan asesoramiento genético y después de un tiempo, solo algunos toman la decisión de realizar el estudio genético.

La entrega de resultados consiste en el asesoramiento post-test. Se acuerda de antemano la entrega con el médico que supervisa el programa de alto riesgo para discutir las opciones de seguimiento y manejo según el resultado y se discuten las implicancias a los familiares en riesgo.

## El asesoramiento genético y la relevancia del equipo multidisciplinario del programa de alto riesgo del Centro de la Mama

Para un cuidado integrado de calidad a pacientes de alto riesgo de cáncer de mama, es indispensable el trabajo en equipo multidisciplinario con profesionales con capacitación en distintas especialidades de la salud. Entendiéndose como equipo multidisciplinario a un grupo de profesionales, que interactúan en forma duradera, para el logro de un objetivo común, aportando bajo la autoridad de un responsable, una contribución bien definida al estudio y al tratamiento de una situación dada <sup>(13)</sup>.

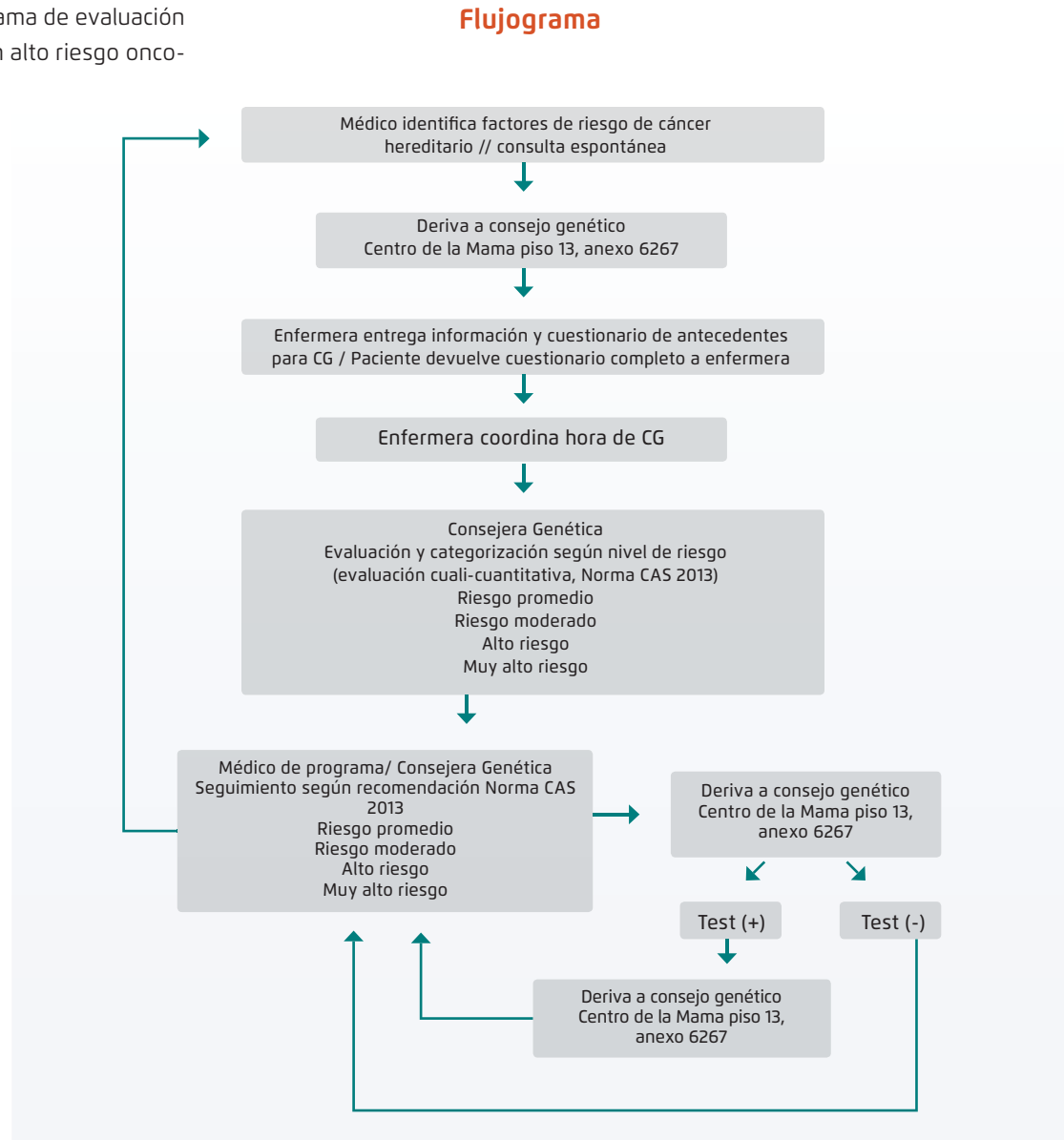
El equipo multidisciplinario del programa de alto riesgo hereditario está integrado por médicos tratantes de distintas áreas, la enfermera coordinadora, la consejera genética y el médico directo que supervisa el programa hereditario, todos bajo la autoridad de la directora del Centro de la Mama. Cada uno de los miembros del equipo de alto riesgo del Centro de la Mama juega un rol relevante y aporta sus conocimientos y experiencia en su área para lograr un objetivo común, que es el manejo integral de los pacientes logrando registrar resultados esperados. Entre estos se encuentran obtener un diagnóstico precoz, disminuir el riesgo, otorgar un tratamiento adecuado y dar tanto tranquilidad como estabilidad emocional a los pacientes y a la familia.

La **Figura 1** esquematiza el flujo del trabajo multidisciplinario, que comienza con la identificación de los pacientes y familiares que reúnen criterios de alto riesgo de cáncer hereditario por los médicos tratantes. Una vez identificados, los pacientes de alto riesgo hereditario se derivan al Centro de la Mama de Clínica Alemana, donde la enfermera coordinadora orienta, entrega cuestionario y material educativo y evalúa las necesidades y requerimientos de los pacientes para una consulta con la asesora genética. Cabe destacar la importancia de la labor de la enfermera, no solo en la coordinación armónica de la consulta sino también como referente y encargada del registro de todo paciente derivado al asesoramiento genético contribuyendo a la evaluación costo-efectivo del programa, tanto a corto como a largo plazo.

A los pacientes que obtienen asesoramiento genético, se les entrega un resumen de lo más relevante de la sesión detallando las recomendaciones de manejo de acuerdo a la evaluación del riesgo. El resumen permite que los pacien-

tes reflexionen sobre la información entregada durante la consulta y a su vez les otorga la opción de compartirlo con sus familiares y médico tratante para acordar el manejo y seguimiento adecuado.

**Figura 1.** Flujograma programa de evaluación y manejo de pacientes con alto riesgo oncológico mamario



---

## Conclusión

El programa de evaluación de alto riesgo del Centro de Mama sirve como modelo de trabajo multidisciplinario, que puede implementarse para otros síndromes de cáncer hereditarios. El asesoramiento genético juega un rol fundamental en el cuidado integrado de oncología, contribuyendo a la comunicación eficaz sobre las implicancias de los estudios genéticos. Los pacientes y familiares de alto riesgo hereditario pueden optar por mejores opciones de tratamiento, promoviendo la autonomía en la toma de decisiones y en la adaptación a las condiciones de riesgo y a las opciones de seguimiento y manejo médico.

## Referencias

1. Resta R, Bowles Biesecker B, Bennett RL, et al. A New Definition of Genetic Counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force Report. *J Genet Couns*, 2006; 15(2), 77-83.
2. Marks J. The Importance of Genetic Counseling. *Am. J. Hum. Genet.* 2004; 74:395-396.
3. Claus EB, Schildkraut JM, Thompson WD, et al. The genetic attributable risk of breast and ovarian cancer. *Cancer* 1996; 77: 2318-24.
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology. Genetic/familial high risk assessment: breast and ovarian (versión 1.2015). <http://www.nccn.org>. Extraído marzo 3, 2015.
5. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 2003; 21:2397-2406.
6. Trepanier A, Ahrens M, McKinnon W, et al. National Society of Genetic Counselors. Genetic cancer risk assessment and counseling: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* 2004; 13:83-114.
7. Bennett R, Steinhaus K, Resta R, et al. Standardized Human Pedigree Nomenclature: Update and Assessment of the Recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns.* 2008; 17:424-433.
8. Schwartz GF, Hughes KS, Lynch HT, et al. Proceedings of the International Consensus Conference on Breast Cancer Risk, Genetics, & Risk Management, April, 2007. *Breast J.* 2009;15:4-16.
9. Parmigiani G, Berry D, Aguilar O. Determining carrier probabilities for breast-cancer susceptibility genes BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Genet* 1998; 62(1): 145-158.
10. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 1879-1886.
11. Tyrer JP, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Statist. Med* 2004; 23:1111-1130.
12. Smith M, Mester J, Eng C. How to spot heritable breast cancer: A primary care physician's guide. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2014; 81:31-40.
13. Pizarro, R. (s.f.). Los Equipos Interdisciplinarios. Recuperado el 05.08.2013, de <http://www.binasss.sa.cr/bibliotecas/bhp/cupula/v8n17/art3.pdf>

## CAPÍTULO 6 AVANCES EN ONCOLOGÍA

### Equipo de Cirugía de Cabeza y Cuello: integración de nuevas tecnologías

#### Dr. Arturo Madrid M.

Cirujano oncólogo cabeza y cuello  
 Jefe Equipo de Cirugía Cabeza y Cuello  
 Departamento de Oncología  
 Departamento de Cirugía  
 Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,  
 Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: amadrid@alemana.cl

La cirugía oncológica de cabeza y cuello ha presentado un desarrollo histórico, marcado en la primera mitad del siglo XX por la consolidación de las técnicas resectivas. Gracias a la inclusión del manejo de los linfáticos regionales, incorporada tempranamente a principios de siglo, y posterior aporte de terapias adyuvantes (radioterapia, quimioterapia y combinación de ambas) se logró el control oncológico adecuado de estas patologías. Sin embargo, las secuelas derivadas de los mismos tratamientos afectaban de manera importante y definitiva la calidad de vida de los pacientes <sup>(1)</sup>.

Con el fin de mantener los estándares internacionales de curación y, en especial, la mejoría de la calidad de vida, nuestro equipo se ha preocupado de acceder a los más importantes avances en materia de organización, innovación y tecnología, siendo los polos de desarrollo más importantes:

1. Trabajo consolidado en torno a un comité multidisciplinario (cirugía, quimioterapia y radioterapia, otorrinolaringología, cirugía maxilofacial, rehabilitación, etc.).
2. Creación de un centro de derivación de Cirugía Avanzada de Cabeza y Cuello, en los ámbitos oncológico, traumático y de malformaciones:
  - Cirugía resectiva de avanzada (ganglio centinela)
  - Cirugía reconstructiva de avanzada (microcirugía, implantes)
  - Desarrollo de cirugía mínimamente invasiva de tiroides y paratiroides
3. Consolidación de Centro Multidisciplinario de Patología Tiroides, con integración de especialidades
4. Integración de nuevas tecnologías
  - Cirugía reconstructiva:
    - Disponibilidad, diversidad de colgajos
    - Monitorización, doppler implantable
  - Neuromonitorización intraoperatoria, cirugía de tiroides, parótida
  - Cirugía Robótica Transoral TORS



## Cirugía reconstructiva avanzada

### - Disponibilidad y diversidad de técnicas

El desarrollo de técnicas reconstructivas avanzadas, primero, y abordajes mínimamente invasivos, más recientemente, han permitido que nuestros pacientes vean mejoradas sus posibilidades de reinserción social y laboral.

Los esfuerzos reconstructivos en la década de los 70 se limitaban a cobertura simple de los “defectos” con tejidos locales o injertos autólogos, lo cual requería habitualmente de procedimientos en varias etapas y múltiples intervenciones. El conocimiento evolucionó durante la década de los 80 a los colgajos miocutáneos -colgajo pectoral, colgajo trapecial, colgajo dorsal ancho, todos pediculados - que agregaron nuevas posibilidades de reconstrucción. Sin embargo, los resultados estéticos y funcionales eran muy deficientes.

Ya en los 90, se desarrolló a nivel mundial una técnica avanzada de reconstrucción, basada en trasplante autólogo de tejidos, conocidos como colgajos microquirúrgicos en atención a las uniones vasculares que se requieren para dar vitalidad a dicha transferencia de tejidos (anastomosis microvasculares). Estas usualmente se realizan bajo microscopio y consisten en unir arterias y venas de alrededor de 1-2 milímetros a vasos receptores en la zona a reconstruir <sup>(2)</sup>.

Esta técnica presenta varias ventajas sobre las reconstrucciones con tejidos locales, dentro de ellas:

- Permiten buscar zonas dadoras que aporten los mismos tipos de tejidos que se perdieron por la resección oncológica (piel, mucosa, grasa, hueso).
- Permite trabajar en dos equipos simultáneos, disminuyendo los tiempos quirúrgicos y por ende la morbilidad asociada a estos procedimientos.
- Permite la reconstrucción de defectos complejos en una sola etapa.
- Mejoría estética importante al no tener que alojar voluminosos pedículos musculares en regiones perifaciales, como la cavidad oral y el cuello.
- Mejoría funcional ya que los colgajos microvasculares son más moldeables y plásticos al depender solo de un pequeño pedículo.

En ese sentido, el desarrollo de técnicas de microcirugía ha sido desde hace 15 años un polo de interés permanente de nuestro equipo, presentando opciones reconstructivas variadas que se adecuan a los diferentes casos. En la actualidad mantenemos un flujo constante de pacientes que requieren de esta técnica, con alrededor de 20 cirugías/año. En cuanto a la disponibilidad de diferentes colgajos, se cuenta con diversas alternativas:

- Colgajos musculares libres: de músculo recto abdominal, gracilis, dorsal ancho, ideales para reconstrucción de partes blandas, relleno de defectos (ej. Maxilectomías radicales).
- Colgajos óseos u osteomusculares libres: colgajo de peroné, cresta iliaca, adecuados para reconstrucción ósea mandibular y maxilar (Figura 1).
- Colgajos fasciocutáneos libres: anterolateral de muslo, antebraquial, utilizados en cobertura de defectos mucosos o cutáneos extensos y segmentos intraorales, como la lengua móvil.
- Colgajos de perforantes: diseñados a gusto del cirujano a partir de un eje vascular que entrega irrigación a un determinado segmento de piel o fascia, permitiendo “tallarlo” a necesidad de cada paciente y defecto.
- Combinación de los anteriores <sup>(3)</sup>.

**Figura 1.** Cirugía reconstructiva mandibular, integración de técnicas microquirúrgicas imagenológicas y planificación tridimensional



Existen diversos avances técnicos que han permitido mejorar los resultados en relación a este tipo de procedimientos complejos, los cuales hemos ido incorporando al arsenal terapéutico disponible para nuestros pacientes. Dentro de estos, destaca en especial:

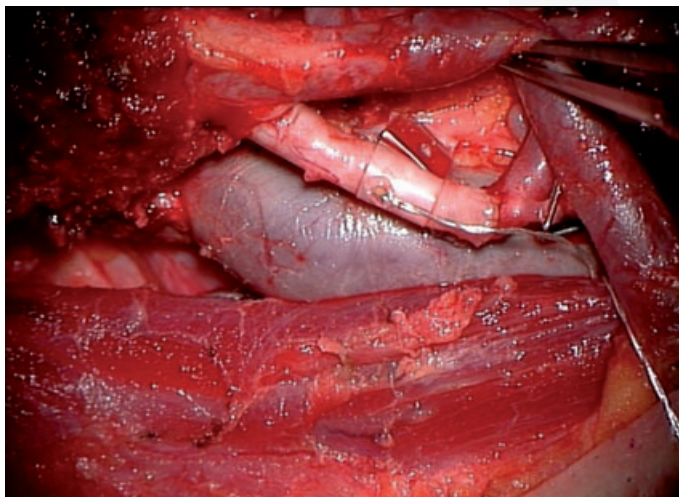
#### - Monitorización vascular con sonda doppler implantable

Este sistema de monitorización permite un certero control postoperatorio de los pacientes sometidos a microanastomosis, ya sea en cirugías de colgajos libres, trasplantes de órganos y neurocirugía.

Consiste en un cristal piezoeléctrico pequeño que se ubica adherido al vaso utilizado en la microanastomosis (arterial o venoso) y se conecta a un monitor externo que permite controlar el flujo sanguíneo en forma permanente, mediante una señal audible y visible.

Reportes en la literatura han demostrado la utilidad de controlar los colgajos microquirúrgicos con esta tecnología <sup>(4-5)</sup>, permitiendo el rescate de más del 90% de los colgajos comprometidos en el postoperatorio, la monitorización durante la primera semana del postoperatorio es fundamental para lograr rescatar un colgajo en caso de oclusión de las microanastomosis (Figura 2).

**Figura 2.** Sonda doppler implantable instalada en vaso arterial de colgajo microvascular.



El trabajo de nuestro equipo con este sistema ha generado resultados concretos, con mejoría de los resultados atribuible directamente a esta técnica. El primer reporte a nivel nacional con el uso de este aparato esta en vías de publicación <sup>(6)</sup>.

#### Neuromonitorización intraoperatoria

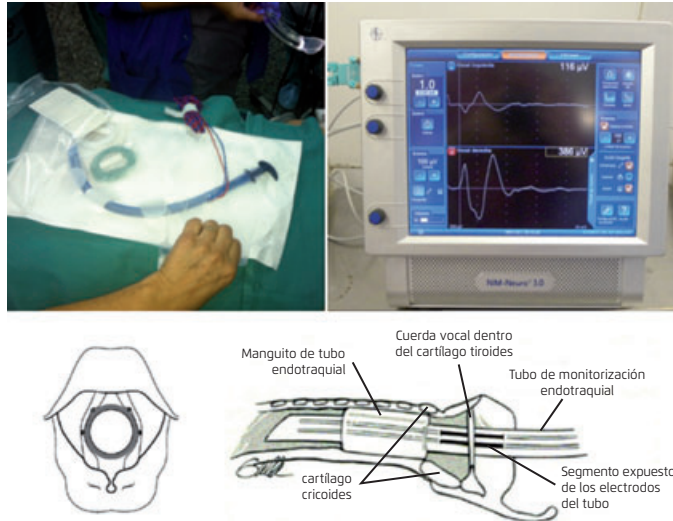
Uno de los procedimientos quirúrgicos más frecuentes en nuestra especialidad y en nuestro centro es la cirugía tiroidea, con más de trescientos casos/año. Sus complicaciones son bien conocidas e incluyen hematomas, hipoparatiroidismo y lesión de nervios laríngeos <sup>(7)</sup>.

La paresia de nervio laríngeo recurrente (NLR) afecta directamente la calidad de vida de los pacientes y puede llegar hasta tasas del 20% en distintas series <sup>(8)</sup>. Nuestra capacidad de evitar este daño se relaciona directamente con la correcta identificación de las estructuras nerviosas, y en este sentido, la monitorización se ha transformado en un estándar internacional en cirugía de tiroides <sup>(9)</sup>.

El sistema consiste en un circuito similar a una electromiografía que detecta la activación neuromuscular a nivel de cuerdas vocales, lo cual puede ser estimulado manualmente por el cirujano mediante un electrodo de búsqueda que se aplica sobre los nervios recurrentes permitiendo su identificación (neuromonitorización intermitente) o mediante estimulación permanente sobre el nervio vago y registro de actividad en el efector, los músculos laríngeos (neuromonitorización continua) <sup>(9)</sup> (Figura 3).

Se requiere de grandes series de casos para demostrar estadísticamente resultados favorables con esta tecnología, pero existe consenso internacional entre los cirujanos de tiroides con gran volumen de pacientes, en que se trata de una técnica que aporta gran confort al equipo quirúrgico y seguridad al paciente, en especial en cirugías de alta complejidad como reoperaciones, bocios con extensión endotorácica y cáncer de tiroides con gran diseminación locorregional.

**Figura 3.** Neuromonitorización intraoperatoria de cuerdas vocales.



### Cirugía Robótica Transoral TORS

El cáncer de orofaringe representa una importante causa de morbimortalidad en la esfera de las patologías de cabeza y cuello. Su tratamiento por mucho tiempo consideró procedimientos de gran complejidad, altamente traumáticos. Posteriormente se desarrolló el concepto de "tratamiento de conservación de órganos", utilizando mayoritariamente la radio y quimioterapia como herramientas terapéuticas.

Los severos y no deseados efectos, tanto de las terapias médicas como las quirúrgicas, han obligado a desarrollar nuevas técnicas para el manejo de estas enfermedades. Es así que a partir del año 2006 apareció la técnica de cirugía robótica transoral (TORS) <sup>(10)</sup>.

La baja morbilidad y adecuados resultados oncológicos que ofrece este procedimiento, lo definen como una alternativa terapéutica que debemos ofrecer a nuestros pacientes.

Esta técnica quirúrgica consiste en utilizar la vía transoral para acceder a reseca tumores de orofaringe, base de lengua, amígdalas y laringe supraglótica, gracias a la ayuda de un sistema de telecomando robotizado e instrumental de 5 mm finamente articulado (en nuestro medio, Robot Da Vinci®) (Figuras 4 y 5).

Nuestro equipo ha sido capacitado en esta técnica y contamos con un programa de cirugía robótica pionero en el país. Esta experiencia inicial ha generado la primera publicación científica del tema en el medio nacional <sup>(11)</sup>.

**Figuras 4 y 5.** Disposición intraoperatoria de brazos robóticos accediendo a la cavidad oral.



### Referencias

1. Shah JT. *A Century of Progress in Head & Neck Cancer*. Jaypee Brothers medical Publishers, 2014.
2. Disa J. *Head & Neck Service 1914-2014*. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2014. 77 – 78.
3. Urken Mark L. *Regional Free Flaps for Head & Neck Reconstruction*. Lippincott Williams & Wilkins, 2012 2 ed.

4. Guillemaud J, Seikaly H, Cote D, et al. The implantable cook-swartz Doppler probe for postoperative monitoring in head and neck free flap reconstruction. *Arch otolaryngol head neck surg.* 2008;134(7):729-734
5. Poder TG, Fortier PH. Implantable Doppler in monitoring free flaps: a cost-effectiveness analysis based on a systematic review of the literature. 2013 Apr;130(2):79-85.
6. Rappoport D, Madrid A, Capdeville F, et al. Utilidad de la monitorización de los colgajos microquirúrgicos: artículo en revisión para publicación en *Rev. Chilena de Cirugía.* 2015 - 2016.
7. Shaha AR. Selective surgical management of well differentiated thyroid cancer. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1138:58-64.
8. Shaha AR. Advances in Management of thyroid cancer. *Int J Surg* 2005 ; 3:213-20.
9. Barcynski M, et al. Randomized trial of visualization versus neuromonitoring of recurrent laryngeal nerves during thyroidectomy. *British Journal of Surgery* 2009; 96: 240-246.
10. O'Malley BW, Weinstein GS, Snyder W, et al. Transoral Robotic Surgery (TORS) for Base of Tongue Neoplasms. *The Laryngoscope* 2006; 116: 1465-72.
11. Madrid A, Capdeville F, Zanolli LF, et al. Cirugía trans-oral robótica para manejo de cáncer de orofaringe. *Departamento de Cirugía y Oncología Clínica Alemana, Santiago. Chile. Rev Chil Cir.* Vol 67 - Nº 3, Junio 2015; pág. 299-302.



## Cirugía robótica en el manejo del cáncer urológico

### Dr. Marcelo Orvieto S.

Urologo

Departamento de Cirugía

Clinica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,  
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

Contacto: morvieto@alemana.cl

Desde finales de la década de 1950, el mundo ha sido testigo de un crecimiento exponencial de la tecnología de la información [1]. Este desarrollo ha penetrado también en el ámbito de la cirugía. Es así como en las últimas décadas, la evolución de la tecnología ha permitido que la cirugía haya progresado desde el enfoque abierto, donde el cirujano puede tocar, visualizar y sentir el tejido directamente, a un estado intermedio - la cirugía laparoscópica - donde el cirujano logra introducir a través de pequeñas incisiones en el paciente instrumentos, los cuales mueve directamente, pero la información visual de los órganos es procesada a través de la cámara laparoscópica en un monitor, a la cirugía robótica (CR), donde la imagen (información) en la consola del cirujano representa el espacio de trabajo quirúrgico real.

Durante la CR, el cirujano está inmerso y en control de un entorno generado por una computadora (llamada 'realidad virtual'), la cual genera señales electrónicas a través de las palancas de mando de la consola a la punta de los instrumentos, los cuales reproducen con enorme precisión los movimientos de las manos

del cirujano (Figura 1). Esta capacidad única permite al cirujano hacer cumplir su "telepresencia", donde él / ella puede estar en cualquier lugar, desde unos metros a kilómetros de distancia del paciente. Estas características son la piedra angular del presente y futuro de la CR [2].

**Figura 1.** Sistema Robótico Da Vinci. El cirujano está sentado en una consola de visión tridimensional y controla el espacio quirúrgico.



© 2015 Intuitive Surgical, Inc.

La CR se ha establecido firmemente en la mayoría de los centros avanzados a nivel mundial, particularmente en Estados Unidos y Europa. Sin embargo, la adopción de CR ha variado entre diferentes especialidades (Figura 2). Un ejemplo histórico de la penetración de la CR ha sido en el campo de la urología, particularmente en la cirugía para cáncer de próstata localizado (prostatectomía radical) como para cáncer de riñón localizado (nefrectomía parcial). La principal razón para esta gran penetración observada se debe a que ambos procedimientos involucran una fase de resección del tumor, pero también de una compleja reconstrucción de la zona operada en la cual la reconstrucción es extremadamente tediosa, y donde el cirujano habitualmente está obligado a utilizar ángulos muy difíciles y posiciones no ergonómicas. En estos casos, a diferencia de la cirugía laparoscópica, la CR proporciona al cirujano una visión superior de tres dimensiones (3D), siete grados de libertad de movimientos (los cuales imitan fielmente los movimientos realizados durante la cirugía abierta estándar), ausencia de temblor y una muy superior ergonomía [3]. Además, el sistema puede generar movimientos extremadamente delicados en un espacio de trabajo pequeño (Figura 3). Es así como hoy en día, más del 85% de las prostatectomías radicales y nefrectomías parciales se realizan con la ayuda del robot en Estados Unidos [4].

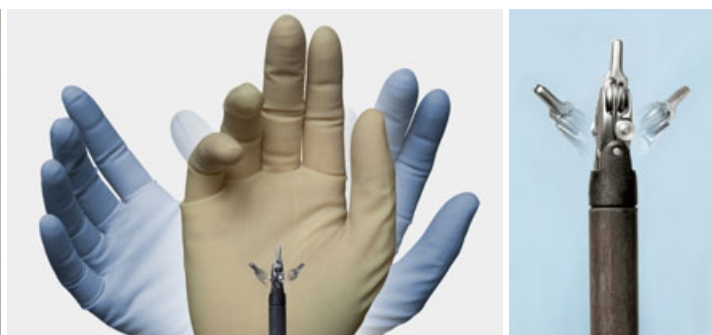
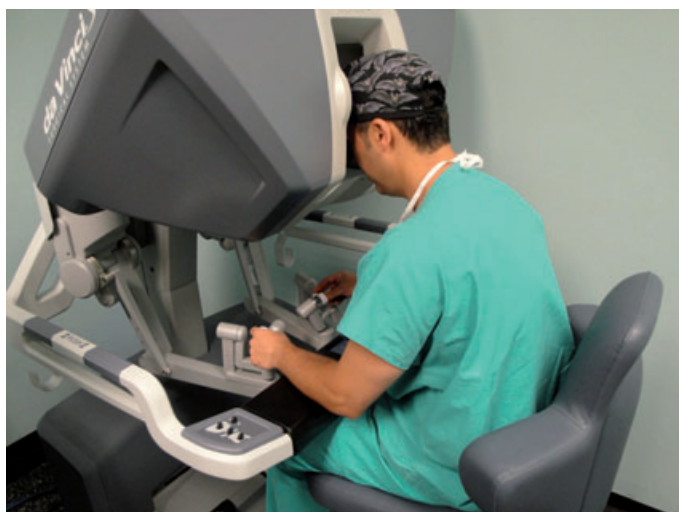
**Figura 2.** Hitos regulatorios de la cirugía robótica en diferentes especialidades quirúrgicas.



Gracias a este tremendo volumen quirúrgico, los datos se han acumulado rápidamente para demostrar que la prostatectomía radical robótica (PRR) ofrece de hecho resultados de control de cáncer comparables a su contraparte abierta, asociados a una mejor recuperación funcional en cuanto a los resultados de potencia y continencia urinaria [5-8]. Esta "historia de éxito" para la CR en el campo de la urología ha llevado al urólogo-oncólogo a ampliar los horizontes de la CR a otros procedimientos quirúrgicos oncológicos, incluyendo la cistectomía radical por cáncer vesical, y resección de linfonodos retroperitoneales por cáncer testicular, entre otros [9-12].

Inicialmente fueron los centros de mayor volumen quirúrgico, como las instituciones académicas, los que comenzaron con la incorporación de esta tecnología en su práctica diaria así como en el entrenamiento de residentes. En la actualidad, aproximadamente el 20% de todos los hospitales de Estados Unidos posee un sistema robótico. Aunque esto todavía puede parecer una pequeña proporción, la tecnología se está extendiendo a una velocidad extraordinaria, con un estimado de dos nuevos centros que incorporan un sistema de robot cada semana [13]. En Chile, desde 2009 a la fecha, ya existen cinco unidades robóticas, lo que sitúa a Chile como el país con más sistemas en América Latina por densidad poblacional. Este campo de rápida evolución ha dado lugar a un interés creciente entre los cirujanos por adquirir la adecuada destreza y experiencia en el manejo de la CR.

Es ampliamente reconocido que los resultados de un cirujano mejoran con la experiencia, también llamado curva de aprendizaje. Los cirujanos se someten a años de riguroso entrenamiento durante el cual se observan, ayudan y realizan un gran número de procedimientos quirúrgicos bajo supervisión. A pesar de la opinión general de que las curvas de aprendizaje existen en cirugía, estas son muy difíciles de evaluar ya que no existe una definición estándar o medios para medir con precisión. En general, es un punto de tiempo "autoproclamado" en la que el cirujano se siente cómodo para realizar el procedimiento [14]. En particular para la cirugía de cáncer, además de los pa-



© 2015 Intuitive Surgical, Inc.

**Figura 3.** Los movimientos de los instrumentos robóticos simulan fielmente los movimientos de la mano del cirujano

rámetros intraoperatorios estándar generalmente utilizados para definir la curva de aprendizaje (ej. tiempo quirúrgico <sup>[15]</sup>, sangrado operatorio <sup>[16]</sup>), es fundamental considerar los resultados de patología y oncológicos tales como tasas de recurrencia y supervivencia. Es ampliamente aceptado que en la cirugía de cáncer, la incidencia de márgenes quirúrgicos positivos, por ejemplo, se relaciona íntimamente con la experiencia y la competencia del cirujano que realiza el procedimiento. Es así como el proceso de aprendizaje es algo gradual, donde la adecuada selección de pacientes puede tener un profundo impacto en los resultados obtenidos.

Las implicancias que tiene la curva aprendizaje en oncología, ponen de manifiesto la importancia de contar con mecanismos y pautas mediante las cuales se pueda medir en forma objetiva las habilidades logradas por el cirujano, de tal forma de no comprometer la seguridad del paciente en ningún momento, incluso durante la curva de aprendizaje inicial.

En Clínica Alemana contamos con un equipo humano del más alto nivel, compuesto por cirujanos con vasta experiencia en el uso de esta tecnología, enfermeras capacitadas internacionalmente y un programa de capacitación interna muy riguroso. Fruto de este esfuerzo, hemos realizado cerca de 450

intervenciones robóticas en los últimos dos años, alcanzando tasas de éxito equivalentes a centros de Estados Unidos y Europa. Además, esta experiencia nos ha permitido ser pioneros en Chile en el desarrollo de la cirugía trans-oral robótica (TORS) y cirugía urológica robótica con puerto único.

### Cirugía robótica en urología oncológica

En las últimas dos décadas, la cirugía mínimamente invasiva ha penetrado profundamente en la especialidad de urología. Los avances tanto en cirugía endoscópica como laparoscópica, han proporcionado al urólogo de hoy herramientas para disminuir la morbilidad, acortar la estadía hospitalaria del paciente y lograr una mejora general de la calidad de vida. En el campo de la oncología urológica, procedimientos como la adrenalectomía y nefrectomía radical mínimamente invasivas, han demostrado beneficios comparativos sustanciales para el paciente en relación a la cirugía abierta. Otros procedimientos, en cambio, como la prostatectomía radical y la nefrectomía parcial laparoscópicas, han probado requerir curvas de aprendizaje muy pronunciadas <sup>[34]</sup>, por lo que el desarrollo de estas técnicas se ha limitado a centros académicos de alto volumen.

**Prostatectomía Radical Robotica (RPP):** desde la primera RARP realizada con éxito por Binder en Alemania en 2001 <sup>[17]</sup>, la asis-

tencia robótica ha cambiado dramáticamente el tratamiento quirúrgico del cáncer de próstata clínicamente localizado en el mundo. Actualmente, más del 85% de las prostatectomías radicales se realizan con la ayuda del robot en Estados Unidos<sup>[4]</sup>. Más importante aún, varias series de PRR han logrado una madurez suficiente para demostrar la seguridad, eficiencia y reproducibilidad del procedimiento, así como resultados oncológicos y funcionales comparables o incluso mejores que su contraparte abierta<sup>[5-8]</sup>.

Debido a que las series de PRR con mayor seguimiento oncológico postoperatorio incluyen un máximo de 15 años, la gran mayoría describe la incidencia de márgenes positivos (MPs) como sustituto al reporte de datos de sobrevida libre de enfermedad. Es ampliamente aceptado que el estado del margen quirúrgico es generalmente reconocido como un factor de riesgo independiente para la recidiva después de la prostatectomía radical, y es el único factor que puede ser modificado por la técnica quirúrgica. Por lo tanto, la experiencia del cirujano junto con una depurada técnica quirúrgica juegan un papel primordial en la disminución de la incidencia de MPs. El grupo de Patel reportó una tasa de MPs de 5,7% en pacientes con enfermedad órgano-confinada después de los primeros 200 casos, pero este número se redujo hasta el 2,5% después de 500 casos consecutivos<sup>[18]</sup>. Del mismo modo, Ahlering informó una tasa MPs inicial de 27,3% para la enfermedad OC después de sus primeros 50 casos robóticos, pero esto se redujo a 4,7% después de la experiencia con 150 casos<sup>[19]</sup>. En CAS, la incidencia de MPs es de 6,2% en 140 pacientes con enfermedad confinada a la próstata. Nuestros resultados iniciales son excelentes y comparables con otras series internacionales. Esto es de especial importancia, ya que nuestros resultados incluyen cirugías realizadas por cirujanos con diferentes niveles de experiencia en la técnica. Sin embargo, todos los casos han sido supervisados por un cirujano experto en la técnica, con una experiencia personal previa de más de 1200 casos realizados. Esto posiciona al programa de cirugía robótica urológica de CAS como el de mayor experiencia a nivel nacional.

Berryhill y asociados realizaron un meta-análisis que incluyó 22 series de prostatectomía utilizando diferentes técnicas de abordaje, y encontró la menor incidencia de las MEP entre los pacientes sometidos a PRR en comparación con laparoscópica estándar o enfoque abierto (10,3%, 20,2% y 18,3%, respectivamente)<sup>[20]</sup>. Del mismo modo, El-Hakim realizó un estudio de meta-análisis similar, reportando una tasa de MPs global de 15% para la PRR en comparación con 20% para la prostatectomía laparoscópica y el 24% de PVP abierta<sup>[21]</sup>.

**Nefrectomía parcial robótica:** el primer estudio en nefrectomía parcial robótica (NxPR) fue publicado por Gettman en 2004<sup>[9]</sup>. La serie incluyó 13 pacientes con un tamaño medio del tumor de 3,5 cm. Los promedios de tiempo quirúrgico, sangrado e isquemia caliente fueron de 215 minutos, 170 ml y 22 minutos, respectivamente. No se registraron complicaciones intra o postoperatorias importantes ni conversiones a cirugía abierta. Desde entonces, múltiples instituciones han publicado sus resultados en NxPR<sup>[22-23]</sup>, incluyendo un estudio multi-institucional que incluyó 148 pacientes<sup>[22]</sup>. En este análisis, el tamaño medio del tumor fue de 2,8 cm, tiempo quirúrgico promedio fue de 197 min, isquemia caliente de 27,8 min, sangrado de 183 ml, y una tasa de conversión a cirugía abierta de 1,3%. Además, no se reportaron casos de recurrencia y las tasas de margen positivo fue del 4%. Un número de estudios han comparado la NxPR con su contraparte laparoscópica. Si bien estudios iniciales no demostraron un beneficio agregado de la cirugía robótica sobre el abordaje laparoscópico<sup>[24]</sup>, estudios más recientes han comenzado a demostrar diferencias significativas entre las dos técnicas<sup>[25,26]</sup>, particularmente en lo que se refiere a menor tiempo quirúrgico, menor tiempo de isquemia caliente de riñón, menor sangrado perioperatorio, y menores tasas de conversión a cirugía abierta.

### Perspectivas futuras en Cirugía Robótica

No hay duda de que el futuro y la evolución de la CR vendrán de otras disciplinas que utilizan la tecnología robótica. De hecho, el progreso de la CR no es una cuestión de desarrollo de nuevas tecnologías, sino más bien el de consolidar y aplicar la tecnología robótica que ya está disponible en otras disciplinas.



**Miniaturización:** los robots quirúrgicos disponibles actualmente son grandes y voluminosos y requieren una gran cantidad de espacio en pabellón. La miniaturización ampliará en gran medida el uso de robots. En la actualidad, una de las tecnologías más prometedoras es la de Sistemas Micro-Electro-Mecánicos (MEMS). Estos cuentan con componentes de 1 a 100 micrómetros de tamaño, los cuales son extremadamente fiables y eficientes en el uso de energía. El uso de tales componentes MEMS permitirá insertar mini robots en el abdomen a través de un único puerto por ejemplo.

**Instrumentos inteligentes:** los instrumentos quirúrgicos disponibles actualmente son inanimados y están totalmente controlados por el cirujano. Sin embargo, los futuros instrumentos robóticos tendrán la capacidad para detectar activamente el medio ambiente y proporcionar "feedback" al cirujano. De hecho, la falta de retroalimentación háptica es un inconveniente en la cirugía robótica. Por lo tanto, es clave para el desarrollo de instrumentos que detectarán las fuerzas contra diversas estructuras como los vasos sanguíneos, y prevenir daños a las estructuras de retroalimentación de lazo cerrado, o movimientos de las manos y las fuerzas de registro como un registro médico de la realización del procedimiento. Otra capacidad de instrumentos inteligentes es la inclusión de los principios de evitación de obstáculos. De esta manera, el cirujano siempre tendrá una segunda oportunidad antes de dañar accidentalmente importantes estructuras anatómicas.

**Especialización de tareas:** un atributo básico de un robot es su capacidad para realizar una tarea específica con extrema precisión. Sin embargo, los sistemas robóticos en cirugía no se han desarrollado para realizar tareas específicas. Una anastomosis quirúrgica, por ejemplo, es un ejemplo perfecto de una tarea que se puede aplicar fácilmente a los sistemas robóticos. El cirujano puede configurar la anastomosis (o cualquier tarea), a continuación, pulsa el botón de operar, y el robot especializado puede realizar una anastomosis de alta precisión bajo la supervisión del cirujano.

## Conclusiones

Las nuevas tecnologías que han surgido en las últimas décadas han traído una revolución extraordinaria en el campo de la cirugía urológica. Si bien el desarrollo de la CR está aún en su infancia, la tecnología ya ha demostrado grandes ventajas. Al mejorar la precisión y destreza con respecto a la laparoscopia tradicional, la CR ha permitido a los cirujanos ampliar los horizontes de la cirugía mínimamente invasiva. En la medida que la tecnología se miniaturice y contemos con instrumentos más especializados, no hay duda que la CR formará parte de todas las especialidades quirúrgicas.

## Referencias

1. Forester T. *The Information technology revolution*. In: 1st MIT Press, editor. Cambridge, MA: MIT Press; 1985.
2. Sackier JM, Wang Y. Robotically assisted laparoscopic surgery. From concept to development. *Surg Endosc* Jan 1994; 8(1):63-6.
3. Giulianotti PC, Sbrana F, Bianco FM, et al. Robot-assisted laparoscopic pancreatic surgery: single-surgeon experience. *Surg Endosc* 2010; 24:1646-57.
4. Orvieto MA, Patel VR. Evolution of robot-assisted radical prostatectomy. *Scand J Surg* 2009; 98(2): 76-88.
5. Patel VR, Palmer KJ, Coughlin G, et al. Robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: perioperative outcomes of 1500 cases. *J Endourol* Oct 2008; 22(10):2299-305.
6. Badani KK, Kaul S, Menon M. Evolution of robotic radical prostatectomy: assessment after 2766 procedures. *Cancer* 2007; 110(9):1951-8.
7. Patel VR, Sivaraman A, Coelho RF, et al. Pentafecta: a new concept for reporting outcomes of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2011; 59(5):702-7.
8. Patel VR, Coelho RF, Chauhan S, et al. Continence, potency and oncological outcomes after robotic-assisted radical prostatectomy: early trifecta results of a high-volume surgeon. *BJU Int*. 2010; 106(5):696-702.
9. Gettman MT, Blute ML, Chow GK, et al. Robotic-assisted laparoscopic partial nephrectomy: technique and initial clinical experience with DaVinci robotic system. *Urol*. 2004; 64(5):914-18.
10. Figenshau R, Bhayani S, Venkatesh R, et al. Robotic renal hilar control and robotic clip placement for partial nephrectomy. *J Endourol*. 2008; 22(12):2657-59.
11. Gautam G, Benway BM, Bhayani SB, et al. Robot-assisted partial nephrectomy: current perspectives and future prospects. *Urol*. 2009; 74(4):735-40.
12. Pruthi RS, Nielsen ME, Nix J, et al. Robotic radical cystectomy for bladder cancer: surgical and pathological outcomes in 100 consecutive cases. *J Urol*. 2010; 183(2):510-14.
13. <http://www.intuitivesurgical.com/index.aspx>.
14. Zorn KC, Gautam G, Shalhav AL, et al.: Training, credentialing, proctoring and

- medicolegal risks of robotic urological surgery: recommendations of the society of urologic robotic surgeons. *J Urol.* 2009; 182(3):1126-32.
15. Mottrie A, De Naeyer G, Schatteman P, et al. Impact of the Learning Curve on Perioperative Outcomes in Patients Who Underwent Robotic Partial Nephrectomy for Parenchymal Renal Tumours. *Eur Urol.* 7 2010; 58(1):127-32.
  16. Schmidt CM, Turrini O, Parikh P, et al. Effect of hospital volume, surgeon experience, and surgeon volume on patient outcomes after pancreaticoduodenectomy: a single-institution experience. *Arch Surg.* 2010; 145(7):634-40.
  17. Binder J, Kramer W. Robotically-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int.* 2001; 87(4):408-10.
  18. Patel VR, Thaly R, Shah K. Robotic radical prostatectomy: outcomes of 500 cases. *BJU Int.* 2007; 99(5):1109-12.
  19. Ahlering TE, Woo D, Eichel L, et al. Robot-assisted versus open radical prostatectomy: a comparison of one surgeon's outcomes. *Urol.* 2004;63(5):819-22.
  20. Berryhill R Jr, Jhaveri J, Yadav R, et al. Robotic prostatectomy: a review of outcomes compared with laparoscopic and open approaches. *Urol.* 2008; 72(1):15-23.
  21. El-Hakim A, Tewari A. Robotic prostatectomy - a review. *MedGenMed.* 2004; 6(4):20.
  22. Rogers CG, Metwalli A, Blatt AM, et al. Robotic partial nephrectomy for renal hilar tumors: a multi-institutional analysis. *J Urol.* 2008; 180(6):2353-56.
  23. Emtage JB, Agarwal G, Sexton WJ. Robotic-Assisted Renal Surgery. *Cancer Control.* 2015; 22(3):291-300.
  24. Caruso RP, Phillips CK, Kau E, et al. Robot assisted laparoscopic partial nephrectomy: initial experience. *J Urol.* 2006; 176(1):36-39.
  25. Benway BM, Bhayani SB, Rogers CG, et al. Robot assisted partial nephrectomy versus laparoscopic partial nephrectomy for renal tumors: a multi-institutional analysis of perioperative outcomes. *J Urol* 2009; 182(3):866-72.
  26. Wang AJ, Bhayani SB. Robotic partial nephrectomy versus laparoscopic partial nephrectomy for renal cell carcinoma: single-surgeon analysis of >100 consecutive procedures. *Urol.* 2009; 73(2):306-10.



## Nuevas técnicas en anatomía patológica

### **Dra. Marcela Schultz H.**

Anatomopatóloga - Jefe Servicio de Anatomía Patológica  
Departamento de Laboratorio Clínico, Banco de Sangre y Anatomía Patológica  
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,  
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: mschultz@alemana.cl

### **Resumen**

Las técnicas utilizadas en anatomía patológica han evolucionado en las últimas dos décadas, con especial desarrollo de la inmunohistoquímica y de la biología molecular aplicadas al diagnóstico histopatológico, permitiendo la incorporación de nuevos marcadores. Además de ser un apoyo diagnóstico, algunos de estos nuevos marcadores tienen la propiedad de precisar pronóstico y predecir respuesta a tratamiento, siendo de gran apoyo a la medicina personalizada. La importancia de esta nueva aplicación de la anatomía patológica, no sólo ha generado un gran dinamismo con la incorporación constante de nuevas técnicas y biomarcadores, sino también ha aumentado las exigencias en cuanto a validación de estas técnicas y reproducibilidad de los resultados. En este artículo se describirán los avances que ha tenido el Servicio de Anatomía Patológica de Clínica Alemana en la automatización de la inmunohistoquímica, la incorporación de técnicas de secuenciación, reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real e hibridación in situ fluorescente además de una descripción de los biomarcadores disponibles. El desafío para los próximos años es mantenernos en la vanguardia del diag-

nóstico anátomo-patológico, avanzando en la automatización de la inmunohistoquímica e incorporando técnicas de última generación como es la secuenciación paralela masiva.

### **Abreviaciones**

*ADN: Ácido desoxirribonucleico*  
*EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico*  
*FISH: Hibridación in situ fluorescente*  
*PCR: Reacción en cadena de la polimerasa*

### **Introducción**

El análisis anátomo-patológico de muestras citológicas y de tejidos aporta información fundamental para establecer el diagnóstico y pronóstico en pacientes con enfermedades oncológicas. Por más de cien años el diagnóstico histopatológico se ha basado en la interpretación de imágenes visibles mediante el microscopio, de muestras de tejidos fijados en formalina, incluidos en parafina y teñidos con Hematoxilina y Eosina. En el transcurso de los años se han incorporado otras técnicas que permiten confirmar, complementar o precisar el diagnóstico, como son las tinciones histoquímicas, la microscopía electrónica, la inmunohistoquímica y las técnicas moleculares. Estas dos últimas técnicas son las que han

tenido mayor impacto, porque han permitido la aplicación de una amplia gama de nuevos marcadores tanto en el ámbito diagnóstico como en la predicción de respuesta a tratamientos específicos.

### Reacciones de inmunohistoquímica y análisis automatizado

La utilización de la inmunohistoquímica como una herramienta para el diagnóstico anátomo-patológico comenzó en los años noventa y, sin duda, es la que más cambios ha generado en el desempeño diario de los patólogos, ya que no sólo permite ser interpretada en un contexto morfológico sino que además es accesible y ofrece una gran variedad de marcadores.

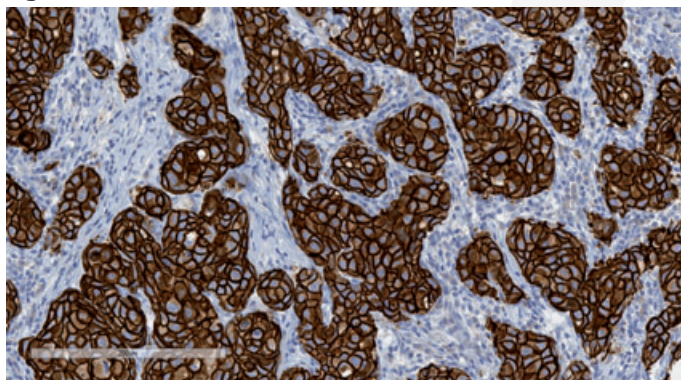
Esta técnica permite localizar antígenos específicos en células o tejidos, mediante el reconocimiento por anticuerpos unidos a un cromógeno. Durante muchos años la inmunohistoquímica fue una herramienta esencialmente diagnóstica, utilizada de rutina para una mejor caracterización de las lesiones, especialmente de las neoplasias. Sin embargo, en la última década se ha demostrado que diversos anticuerpos tienen un rol como factores pronósticos

y predictivos de respuesta a tratamientos específicos, demostrando su utilidad en la medicina personalizada. Esta última propiedad es la que ha exigido que el método sea reproducible tanto en la parte técnica como en la interpretación y cuantificación de los resultados. Si bien aún no se ha alcanzado una reproducibilidad absoluta, ha habido un gran avance con el desarrollo de anticuerpos más sensibles y específicos y de plataformas automatizadas que estandarizan las condiciones en las cuales ocurren las reacciones <sup>(1)</sup>. Además, han surgido sistemas de captura y análisis de imágenes microscópicas que cuantifican la proporción de células positivas y su intensidad, algunos de ellos aprobados para uso clínico <sup>(2,3)</sup>. Si bien el uso del análisis digital aún no es masivo, sin duda es un gran avance hacia la estandarización de la interpretación de muchos marcadores.

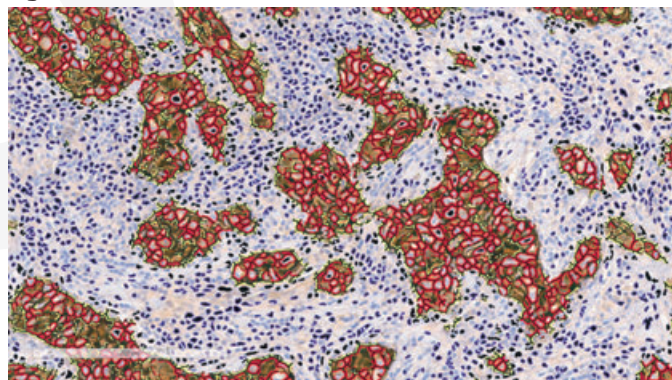
Ejemplos de biomarcadores detectados por inmunohistoquímica y con aplicaciones de análisis digital aprobadas para uso clínico son el Ki67 <sup>(2)</sup>, que permite establecer el pronóstico en muchas neoplasias y los receptores de estrógenos <sup>(2)</sup> y la expresión de HER2 <sup>(2,3,4,5)</sup> que se utilizan como marcadores predictivos de respuesta a tratamientos hormonales o terapias dirigidas (Figura 1).

**Figura 1.** Determinación de Her2 por inmunohistoquímica y análisis cuantitativo con sistema de análisis de imágenes, Leica Biosystems.

**Figura 1a.**



**Figura 1b.**



El Servicio de Anatomía Patológica de Clínica Alemana cuenta con más de 120 anticuerpos, con un programa de incorporación continua de nuevos anticuerpos en la medida que éstos demuestran ser útiles para el diagnóstico anátomo-patológico

o como factores de pronóstico o predictivos. La técnica se realiza en una plataforma automatizada, la interpretación es manual y anualmente se informan alrededor de siete mil determinaciones.

## Técnicas de biología molecular

El cáncer es una enfermedad genética, es decir, es causada por alteraciones en la expresión de genes que regulan importantes funciones celulares como la proliferación, diferenciación, supervivencia o muerte celular. El desarrollo de la medicina personalizada y de terapias dirigidas ha generado la necesidad de contar con marcadores biológicos que permitan predecir la respuesta a los tratamientos. Las técnicas moleculares utilizadas en anatomía patológica están orientadas a detectar cambios en la estructura o composición química del ADN de las células neoplásicas que sean relevantes para el manejo de los pacientes. Como ya fue mencionado, algunos de estos biomarcadores pueden ser detectados por métodos inmunohistoquímicos, sin embargo la gran mayoría requieren del análisis del ADN.

Las alteraciones que ocurren en el ADN pueden ser de diferentes tipos y pueden estar limitadas a uno o muy pocos nucleótidos o abarcar genes completos, regiones cromosómicas o cromosomas completos<sup>(1)</sup>. Las alteraciones más pequeñas corresponden a mutaciones puntuales, deleciones o inserciones pequeñas; y las de mayor tamaño a aneuploidías, reordenamientos de regiones cromosómicas, aumento en el número de copias de un gen (amplificaciones) o grandes deleciones con pérdida de una de las copias de un gen. La metilación del ADN es una característica química que está involucrada en la regulación de la expresión génica, por lo que cambios en el estado de metilación del ADN pueden alterar la expresión genética, aunque la secuencia de nucleótidos esté conservada.

El laboratorio de biología molecular del Servicio de Anatomía Patológica ha implementado distintas técnicas que permiten estudiar cada uno de estos tipos de alteraciones como son la reacción en cadena de la polimerasa con visualización de los productos de la amplificación, la PCR en tiempo real o cuantitativa, la secuenciación del ADN basada en fluorescencia y la hibridación in situ fluorescente.

### Amplificación de secuencias por PCR

La PCR consiste en una amplificación exponencial y bidireccional de una secuencia de ADN, obteniéndose múltiples copias de ésta. El producto de la amplificación puede ser visualizado

mediante electroforesis en gel de agarosa o en gel de poliacrilamida o por electroforesis capilar. En nuestro laboratorio utilizamos esta técnica para el estudio de clonalidad de linfocitos B y T, inestabilidad de microsatélites, metilación del ADN y como una primera etapa antes de la secuenciación en el estudio de mutaciones puntuales.

Determinar si una población de Linfocitos B o T es clonal o policlonal es de gran importancia para el diagnóstico de los Linfomas y se basa en el estudio de los genes que codifican las inmunoglobulinas y los receptores de células T. Una población clonal o neoplásica posee un único reordenamiento en estos genes a diferencia de las poblaciones policlonales o reactivas que muestran una gran diversidad de reordenamientos<sup>(6,7)</sup>.

Los microsatélites corresponden a secuencias cortas repetidas en ciertas zonas de los cromosomas. Si existen errores frecuentes en la replicación y estos no son reparados, estos microsatélites se alargan o se acortan, originando lo que se ha denominado inestabilidad microsatelital. En esta condición no sólo se alteran los microsatélites, sino que existen errores en múltiples niveles, generando mutaciones y con ello favoreciendo el desarrollo de neoplasias<sup>(1)</sup>. El estudio de inestabilidad microsatelital permite detectar diferencias en la longitud de las repeticiones de los microsatélites entre dos muestras de un mismo individuo y es una forma indirecta de demostrar que existe un defecto en las proteínas encargadas de la reparación del ADN (Figura 2). La inestabilidad microsatelital puede ser hereditaria causada por una mutación de línea germinal (Síndrome de Lynch)<sup>(8)</sup> o presentarse en forma esporádica, generalmente por metilación del promotor del gen hMLH1. También es posible detectar una alteración en los mecanismos de reparación mediante la expresión inmunohistoquímica de las proteínas asociadas a la reparación del ADN<sup>(9)</sup>.

La metilación de bases nitrogenadas del ADN en las zonas promotoras de transcripción produce silenciamiento de los genes afectados y también puede ser detectada mediante técnica de PCR. La metilación de la región promotora de MGMT se utiliza como marcador pronóstico y predictivo de respuesta a tratamiento con agentes alquilantes en Glioblastoma multiforme<sup>(10)</sup>.



**Figura 2.** Inestabilidad Microsatelital. Nuevos alelos en 4 de 5 marcadores: NR-21; BAT-25; NR-24; MONO-27 (Kit PROMEGA).

## PCR y secuenciación

Para la detección de mutaciones puntuales, la PCR debe ser complementada con secuenciación y así analizar la exacta composición de nucleótidos del fragmento de DNA amplificado por PCR. En nuestro laboratorio analizamos mutaciones en los genes KRAS, NRAS, BRAF, EGFR, c-kit, Receptor del Factor Derivado de Plaquetas alfa (PDGFRA), IDH1 e IDH2.

Los genes KRAS y NRAS participan en la vía de proliferación celular y su mutación produce una activación permanente de esta vía. El estudio de mutaciones de KRAS y NRAS se utiliza en pacientes con cáncer de colon avanzado para predecir la respuesta a agentes que bloquean esta vía a nivel del receptor; en caso de existir mutación estos agentes no tendrían efecto ya que la vía se encuentra activada independiente del estado del receptor <sup>(11)</sup>.

El estudio de mutaciones de BRAF permite predecir la respuesta a agentes específicos en pacientes con Melanoma y están presentes en un 45 a un 70% de estos pacientes <sup>(12)</sup>. En cáncer de colon, el estudio de mutaciones de BRAF ha demostrado tener utilidad como factor pronóstico y, en pacientes con inestabilidad microsatelital, las mutaciones estarían presentes en los casos esporádicos y no en los hereditarios <sup>(13)</sup>.

Las mutaciones de EGFR están descritas en un 10 a un 50% de los pacientes con adenocarcinoma de pulmón y su presencia permite predecir la respuesta al tratamiento con inhibidores de este receptor <sup>(14,15)</sup>.

El estudio de mutaciones de c-kit y PDGFRA es útil para el diagnóstico y manejo de pacientes con Tumor del Estroma Gastrointestinal<sup>(16)</sup>. Las mutaciones de c-kit han sido descritas además en una baja proporción de pacientes con Melanoma y, en ellos, su estudio permitiría predecir la respuesta al tratamiento con agentes específicos <sup>(17)</sup>.

Las mutaciones de IDH1 e IDH2 han demostrado tener un rol pronóstico en pacientes con Astrocitoma y Glioblastoma multiforme <sup>(18)</sup>.

La PCR en tiempo real y qPCR es una variante de la PCR convencional que permite cuantificar el producto de la PCR a medida que la reacción progresa y mediante el análisis de la curva de fusión ("melting"), es posible detectar variaciones en secuencias específicas. Requiere menor concentración de DNA, es más rápida y tiene menor riesgo de contaminación, por lo que en nuestro laboratorio se utiliza para la detección de mutaciones de KRAS, NRAS y EGFR, complementada y validada por la PCR convencional y secuenciación directa.

### Hibridación in situ fluorescente

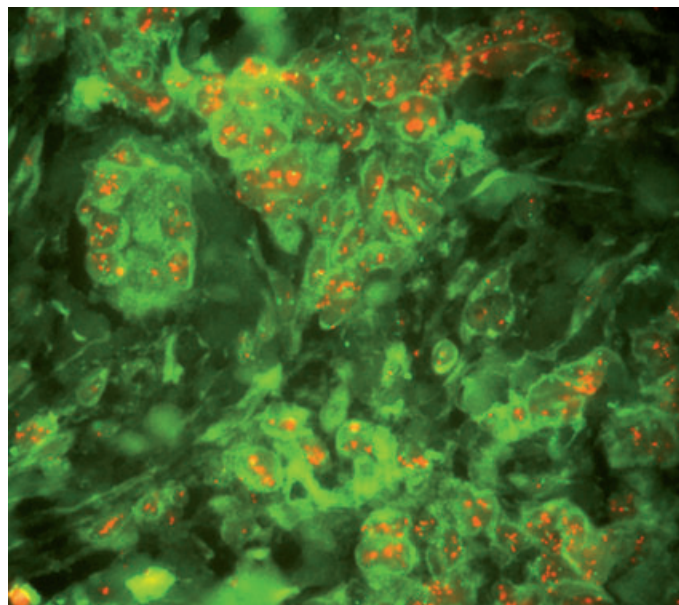
La técnica de FISH permite el estudio de reordenamientos de genes, deleciones y amplificaciones de regiones cromosómicas y alteraciones numéricas de los cromosomas. Utiliza sondas marcadas con fluoróforos que se unen (hibridan) a regiones cromosómicas homólogas en núcleos en interfase. Puede ser usado en tejido fijado en formalina e incluido en parafina y otros tipos de muestras de tejido y citológicas <sup>(1)</sup>. En el Servicio de Anatomía Patológica se han implementado y validado con estrictos controles, la utilización de sondas para la detección de amplificaciones del gen HER2/neu, pérdida de 1p y 19q y reordenamientos de ALK, ROS1, c-myc y SYT.

El gen HER2/neu codifica un receptor de membrana que participa en las vías de crecimiento y división celular. El estudio de amplificación del gen HER2/neu está indicado en pacientes que tienen expresión equívoca del receptor en la inmunohistoquímica. La amplificación está presente en un 15 a 20% de las pacientes con cáncer de mama y cáncer gástrico (Figura 3) y predice la respuesta al tratamiento con anticuerpos monoclonales contra este receptor <sup>(19,20)</sup>.

La deleción de las regiones 1p y 19q en tumores del sistema nervioso central es útil en el diagnóstico de oligodendroglioma y como predictor de la respuesta al tratamiento <sup>(21)</sup>.

Los reordenamientos de ALK y ROS1 están descritos en un 3 a 5% y en un 1 a 2 % respectivamente en pacientes con cáncer de

**Figura 3.** Amplificación de Her2 por hibridación in situ fluorescente.



pulmón no células pequeñas y su presencia predice la respuesta a inhibidores de Kinasas específicos <sup>(22,23)</sup>.

Los reordenamientos de c-myc aportan información de pronóstico en los linfomas de células B <sup>(24)</sup> y el reordenamiento del gen SYT es una importante herramienta diagnóstica en el Sarcoma Sinovial <sup>(25)</sup>.

La Tabla 1 muestra las técnicas realizadas con mayor frecuencia en nuestro laboratorio y los resultados generales obtenidos.

**Tabla 1.** Estudio de biomarcadores moleculares en el Servicio de Anatomía Patológica

Biomarcador	Casos realizados	Positivos N (%)	% Reportado <sup>(26-31)</sup>
Amplificación de HER2	401	121 (30,2)	18 a 20
Mutación de KRAS	316	140 (44,3)	36 a 40
Mutación de EGFR	155	32 (20,6)	10 a 35
Reordenamiento de ALK	99	5 (5,1)	3 a 7
Reordenamiento de ROS1	15	1 (6,7)	2

## Conclusiones

El Servicio de Anatomía Patológica ha incorporado sistemáticamente la tecnología necesaria para implementar los últimos avances en inmunohistoquímica y técnicas moleculares, cuidando de mantener altos estándares técnicos y estrictos sistemas de validación internos. Con ello hemos logrado tener disponibles una importante gama de exámenes que favorecen decisiones terapéuticas más precisas. Con la próxima implementación de la secuenciación paralela masiva con paneles dirigidos a enfermedades oncológicas y el análisis automatizado de biomarcadores inmunohistoquímicos, esperamos mantenernos a la vanguardia del diagnóstico anatómo-patológico en nuestro país para entregar el mayor beneficio al cuidado de nuestros pacientes.

## Referencias

- Dabbs DJ. *Diagnostic Immunohistochemistry: Theranostic and Genomic Applications, Expert Consult, 4th Edition*. Saunders 2014.
- Quintayo MA, Starczynski J, Yan FJ, et al. Virtual tissue microarrays: a novel and viable approach to optimizing tissue microarrays for biomarker research applied to ductal carcinoma in situ. *Histopathology*. 2014 Jul;65(1):2-8.
- Cantaloni C, Tonini RE, Eccher C, et al. Diagnostic value of automated Her2 evaluation in breast cancer: a study on 272 equivocal (score 2+) Her2 immunoreactive cases using an FDA approved system. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2011 Jul;19(4):306-12.
- Gavrielides MA, Gallas BD, Lenz P, et al. Observer variability in the interpretation of HER2/neu immunohistochemical expression with unaided and computer-aided digital microscopy. *Arch Pathol Lab Med* 2011 Feb;135(2):233-242.
- Nassar A, Cohen C, Agersborg SS, et al. Trainable immunohistochemical HER2/neu image analysis: a multisite performance study using 260 breast tissue specimens. *Arch Pathol Lab Med* 2011 July;135(7):896-902.
- Coad JE, Olson DJ, Lander TA, et al. Molecular assessment of clonality in lymphoproliferative disorders: I. Immunoglobulin gene rearrangements. *Mol Diagn* 1996 December;1(4):335-355.
- Bruggemann M, White H, Gaulard P, et al. Powerful strategy for polymerase chain reaction-based clonality assessment in T-cell malignancies Report of the BIOMED-2 Concerted Action BHM4 CT98-3936. *Leukemia* 2007;21(2):215-221.
- Baudhuin LM, Burgart LJ, Lentovich O, et al. Use of microsatellite instability and immunohistochemistry testing for the identification of individuals at risk for Lynch Syndrome. *Fam Cancer* 2005;4(3):255-265.
- Shia J, Klimstra DS, Nafa K, et al. Value of immunohistochemical detection of DNA mismatch repair proteins in predicting germline mutation in hereditary colorectal neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2005;29:96-104.
- Wick W, Weller M, van den Bent M, et al. MGMT testing-the challenges for biomarker-based glioma treatment. *Nat Rev Neurol* 2014;10:372-385.
- Lievre A, Bachet JB, Le Corre D, et al. KRAS mutation status is predictive of response to Cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res* 2006;66(8):3992-3995.
- Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. BRIM-3 Study Group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011 Jun;364(26):2507-2516.
- Domingo E, Laiho P, Ollikainen M, et al. BRAF screening as a low-cost effective strategy for simplifying HNPCC genetic testing. *J Med Genet* 2004;41:664-668.
- Gao G, Ren S, Li A, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) therapy is effective as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with mutated EGFR: a meta-analysis from 6 phase III randomized controlled trials. *Int J Cancer* 2012 Sep 1;131(5):E822-829.
- Cheng L, Alexander RE, MacLennan GT, et al. Molecular pathology of lung cancer: key to personalized medicine. *Mod Pathol* 2012;25(3) 346-369.
- Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2004;22:3813-3825.
- Flaherty KT, Stephen Hodi F, Bastian BC. Mutation-driven drug development in melanoma. *Curr Opin Oncol*. 2010 May; 22(3): 178-183.
- Ichimura K, Pearson DM, Kocalkowski S, et al. IDH1 mutations are present in the majority of common adult gliomas but rare in primary glioblastomas. *Neuro Oncol* 2009;11:341-347.
- Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society for Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Onc* 2013 Nov 1;31(31):3997-4013.
- Sheffield BS, Garratt J, Kalloger SE, et al. HER2/neu Testing in Gastric Cancer by Immunohistochemistry Assessment of Interlaboratory Variation. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138:1495-1502.
- Jenkins RB, Curran W, Scott CB, et al. Pilot evaluation of 1p and 19q deletions in anaplastic oligodendrogliomas collected by a national cooperative cancer treatment group. *Am J Clin Oncol* 2001 October;24(5):506-508.
- Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol* 2009;27:4247-4253.
- Davies KD, Le AT, Theodoro MF, et al. Identifying and targeting ROS1 gene fusions in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2012; 18:4570-4579.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, 4th ed. Lyon: IARC; 2008:214-217, 220-226, 229-237, 262-278.
- Fletcher C, Bridge JA, Hogendoom P, et al. *WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone*, 4th ed. Lyon: IARC; 2013:200-204.
- Owens MA, Horten BC, Da Silva MM. HER2 amplification ratios by fluorescence in situ hybridization and correlation with immunohistochemistry in a cohort of 6556 breast cancer tissues. *Clin Breast Cancer*. 2004 Apr;5(1):63-9.
- Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Apr 1;26(10):1626-34.
- Neumann J, Zeindl-Eberhart E, Kirchner T, et al. Frequency and type of KRAS mutations in routine diagnostic analysis of metastatic colorectal cancer. *Pathol Res Pract*. 2009;205(12):858-62.
- Paez JG, Jänne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*. 2004 Jun 4;304(5676):1497-500.
- Pillai RN, Ramalingam SS. The biology and clinical features of non-small cell lung cancers with EML4-ALK translocation. *Curr Oncol Rep*. 2012 Apr;14(2):105-10.
- Bergthorsson K1, Shaw AT, Ou SH, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol*. 2012 Mar 10;30(8):863-70.



## Unidad de Trasplante Hematopoyético (UTxPH): 25 años de trasplantes

### Dr. Timoleón Anguita C.

Hemato-oncólogo - Jefe Unidad Hemato Oncología  
Departamento de Oncología  
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,  
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: [tanguita@alemana.cl](mailto:tanguita@alemana.cl)

En el tratamiento de enfermedades neoplásicas sensibles a quimio y/o a radioterapia, la limitante es la toxicidad sobre los tejidos sanos. Uno de los primeros órganos dañados por las altas dosis es la médula ósea.

La única forma de elevar las dosis de dichos tratamientos con el fin de intentar erradicar la enfermedad, es recolectar células madres hematopoyéticas antes de administrar el tratamiento y conservarlas, usualmente en temperaturas bajo -196 grados Celsius (en general en nitrógeno líquido), para ser reinfundidas en el paciente después de haber administrado el tratamiento antineoplásico de alta dosis aunque se destruya la médula ósea, pues se repuebla la médula a partir de las células madres criopreservadas previamente.

Este procedimiento es la base de los tratamientos de altas dosis con trasplante autólogo de células madres hematopoyéticas. Las células se pueden obtener por aspiraciones de la propia médula ósea o movilizarlas a la circulación en sangre periférica, mediante factores de crecimiento con o sin quimioterapia previa.

Las células se recolectan mediante aféresis en procesadores de elementos figurados.

Las etapas del procedimiento son: movilización, recolección (por aspiración en pabellón de cirugía en caso de médula ósea, o por aféresis de sangre periférica en caso de movilización), tratamiento de alta dosis y luego infusión de las células madres hematopoyéticas criopreservadas. Esto se sigue de prendimiento de las células madres en la médula ósea y la consecutiva recuperación de los recuentos en sangre.

Más raramente se usa trasplante autólogo de células madres hematopoyéticas en enfermedades autoinmunes para generar un *resetting* del sistema inmune que ha fallado en el reconocimiento distintivo de lo propio versus lo no propio.

En el caso de los trasplantes alogénicos de células madres hematopoyéticas también el tratamiento quimio y/o radioterápico busca destruir las células neoplásicas, aunque se destruya la médula ósea, pero en este caso la reconstrucción de la médula

se logra infundiendo células madres hematopoyéticas de un donante compatible, de quien se las obtiene de médula ósea, o de la sangre periférica previa movilización.

Un efecto buscado, muy importante en los trasplantes alogénicos, es la respuesta del sistema inmune del donante contra las células neoplásicas del receptor (efecto Graft versus neoplasia). También se usa trasplante alogénico en casos de aplasia medular, cuando la médula ha sido destruida, y más raramente en enfermedades genéticas.

En los años 90 se agregó el cordón umbilical como fuente de células madres hematopoyéticas, de mayor uso en trasplantes alogénicos en pediatría que en adultos.

En 1990, Clínica Alemana de Santiago (CAS) inició el desarrollo de una Unidad de Trasplante Hematopoyético, siendo pionera en los trasplantes con células madres movilizadas a sangre periférica, que tienen la ventaja de prender más rápido disminuyendo la morbilidad del procedimiento. La historia se resume en el siguiente cuadro.

## Historia

- 1990** Creación de la Sección Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (TxPH) en Laboratorio Clínico (L.C.)
- 1991** Adquisición y puesta en marcha de procesador de sangre de flujo continuo Cobe Spectra (Banco de Sangre) y equipamiento de criopreservación (L.C.).  
Entrenamiento de Tecnóloga de la Sección Trasplante, María Teresa Dibarrart en Hospital Clinic, Barcelona.  
Primeros ensayos de cultivo de progenitores hematopoyéticos CFU.GM. y criopreservación.  
Aprobación de las técnicas de la sección por una experta del MD Anderson Cancer Center (MDACC) de Houston, B. Devaraj.
- 1992** Primer TxPH en CAS y Primer Trasplante con progenitores hematopoyéticos recolectados de sangre periférica en Chile.
- 1994** Servicios de Tx a Hospital J.J.Aguirre, Facultad Medicina Universidad de Chile.
- 1998** Convenio de Servicios de Tx a Hospital Luis Calvo Mackenna.
- 1999** Acreditación UTxPH. CAS por MINSAL.  
Servicios de Tx a Hospital FACH.  
Convenio de servicios de Tx a Hospital L.Calvo Mackenna.
- 2001** Servicios de Tx a Fundación Arturo López Pérez.
- 2006** Servicios de Tx a Clínica Santa María en pediatría.
- 2007** Convenio de servicios de Tx al Servicio de Salud Oriente, Hospital del Salvador.

Los resultados se han comunicado en congresos y publicado en revistas nacionales y extranjeras, generando incluso un estudio multinacional con centros de Estados Unidos, Brasil y China (ver página 146).

## Comunicaciones en congresos

- 1993** "Trasplante autólogo de PH movilizados para rescate de Qt de alta dosis: prendimiento precoz y estable. 1er caso en Chile". IX Congreso Soc. Ch. Cancerología.
- 1994** "Movilización de PH y TxH: Experiencia de UTXPH C. Alemana". X Congreso Soc. Ch. Cancerología.
- 1996** "Uso clínico del cordón umbilical en Tx: Banco de cordón en CAS?"  
Congresos integrados. Soc. Ch. Hemato, Med, Transf. y Cancerología.
- 1996** "Actualización en TxPH: El cordón umbilical como fuente de PH".  
XVIII Congreso Chileno M. Interna.
- 1997** "Recolección y uso de PHSP: Experiencia en 222 casos en UTX PH de CAS".  
Simposium de Aféresis de la Div. Med. Transf. de la Soc. Ch. Hematología.
- 1998** "Tx PHSP: Utilidad práctica del recuento de células CD34+ en sangre".  
1ª Jornada de Citometría de flujo.
- 2001** "Experiencia en Recolección PHSP UTXPH. Clínica Alemana".  
Jornada Anual Soc. Ch. Hematología.
- 2005** "Experiencia de UTX PH. Cl. Alemana".  
Nurse Meeting en MDACC. Houston Tx. USA. EU. P Suarez.
- 2007** "Experiencia en movilización y recolección de progenitores hematopoyéticos de sangre (PHSP) para Trasplante (Tx) en adultos y niños. 1992-2006:  
Planificación de las Volemias a procesar en base al nivel de PHSP en sangre y meta de recolección"  
Junio. Asamblea Générale de l'IFM. Nantes. Francia. Page Web 2007-2010.
- 2007** Junio. Department of Hematology Heidelberg University. Alemania.
- 2009** Congreso Latinoamericano y del Caribe de Hematología. Viña del Mar. Sept.2009.

## Publicaciones

- 1993** "Tx PHPH para rescate de Qt alta dosis: rápido y estable prendimiento".  
Anguita T., Dibarrart M.T., Paredes L., et al. Rev. Ch. Cancerología 1993, 3: 23-30.
- 1998** "Tx PHSP: Utilidad práctica del conteo de células CD34+ en sangre y comparación de técnicas citométricas",  
(1ª Publicación mundial en demostrar la utilidad de considerar Volemia individual en la predicción del rendimiento de la recolección de PHSP).  
Anguita T., Dibarrart MT., Montalva R., Paredes L., et al. Rev. Ch. Cancerología 1998, 8: 15-26.
- 2010** "Mobilization and Collection of Peripheral Blood Stem Cells:  
Guidelines for Blood Volume to Process based on CD34-positive blood cell count in Adults and Children".  
Anguita-Compagnon AT et al. Transplantation Proceedings 42, 339-344, 2010.
- 2011** "Prediction of Apheresis Peripheral Blood Stem Cells Yield Based on Preapheresis Absolute Peripheral Blood Stem Cell Counts", Anguita T et al. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts 2011) 118: abstract 4704. Proyecto cooperativo multicéntrico: Clínica Alemana de Santiago, Chile..MD Anderson Cancer Center, Houston, Tx. USA. Albert Einstein Institute, Sao Paulo, Brazil. Soo Chow University Hospital, Shanghai, China.
- 2014** Hosing C, Saliba RM, Hamerschlag N, Kutner JM, Sakashita AM, Tiemi Kondo A, Rodrigues M, Folloni Fernandez J, Chiattoni A, Chiattoni VC, Barros JC, Chiattoni CS, Chiattoni R, Popat U, Qazilbash M, Tang X, Wu D, Majlis A, de Lima M, Anguita T. Peripheral blood stem cell yield calculated using preapheresis absolute CD34+ cell count, peripheral blood volume processed, and donor body weight accurately predicts actual yield at multiple centers. TRANSFUSION 2014; Volume 54, 1081-1087.



### Mobilization and Collection of Peripheral Blood Stem Cells: Guidelines for Blood Volume to Process, Based on CD34-Positive Blood Cell Count in Adults and Children

A.T. Anguita-Compagnon, M.T. Dibarrat, J. Palma, L. Paredes, C. Mosso, R. Montalva, L. Salas, D. Araos, I. Delgado, and A. Majlis

#### ABSTRACT

We report 189 mobilizations and 489 collections of peripheral blood stem cells (PBSC) performed in 139 autologous transplantation patients and in 28 donors for allogeneic transplantations whose ages ranged from 2–68 years. We observed a correlation ( $P < .001$ ; Pearson's coefficient 0.64) between CD34-positive cells and granulocyte-macrophage colony-forming units examined to estimate PBSC. In a subset of 287 collections (97 adults and 49 children) we obtained peripheral blood (PB) CD34-positive cell counts at 2 to 4 hours before leukapheresis. We noted a correlation between PB CD34-positive cell counts before leukapheresis and the number of CD34-positive cells per kilogram of body weight collected in the whole apheresis of the day ( $P < .001$ ; Pearson's coefficient 0.82). An even better correlation was obtained between PB CD34-positive cells preapheresis and the yield of each individual blood volume (BV) processed ( $P < .001$ ; Pearson's coefficient 0.87). Healthy donors and patients in each age group behaved similarly. In addition, the collection yield was greater among children than adults. These findings allowed us to develop a simple predictive model to estimate the BV to process for a target dose of CD34-positive cells per kilogram, based on the level of PBSC before apheresis in children and adults.

© 2010 by Elsevier Inc. All rights reserved.  
350 Park Avenue South, New York, NY 10010-1710

0041-1345/10/\$-see front matter  
doi:10.1016/j.transproceed.2009.11.003

Transplantation Proceedings, 42, 339–344 (2010)

339

## TRANSPLANTATION AND CELLULAR ENGINEERING

### Peripheral blood stem cell yield calculated using preapheresis absolute CD34+ cell count, peripheral blood volume processed, and donor body weight accurately predicts actual yield at multiple centers

Chitra Hosing,<sup>1</sup> Rima M. Saliba,<sup>1</sup> Nelson Hamerschlak,<sup>2</sup> Jose Mauro Kutner,<sup>2</sup>  
Araci Massami Sakashita,<sup>2</sup> Andrea Tiemi Kondo,<sup>2</sup> Morgani Rodrigues,<sup>2</sup> Juliana Folloni Fernandes,<sup>2</sup>  
Alexandre Chiattonne,<sup>1</sup> Viviane C. Chiattonne,<sup>1</sup> Jose C. Barros,<sup>3</sup> Carlos S. Chiattonne,<sup>3</sup>  
Ricardo Chiattonne,<sup>3</sup> Uday Popat,<sup>4</sup> Muzaffar Qazilbash,<sup>1</sup> Xiao Wen Tang,<sup>4</sup> Depei Wu,<sup>4</sup>  
Alejandro Majlis,<sup>5</sup> Marcos de Lima,<sup>6</sup> and Timoleon Anguita<sup>7</sup>

Este trabajo, presentado en MD Anderson Cancer Center (MDACC) llevó a la generación de un grupo cooperativo multicéntrico internacional con instituciones llamadas hermanas: Clínica Alemana de Santiago, MD Anderson Cancer Center de Houston (Estados Unidos), Albert Einstein Institute, Sao Paulo (Brasil) y Soo Chow University Hospital, Shangai (China).

La gran base de datos generada (2000 casos), llevó a comunicar en ASH 2011 y a publicar en la revista Transfusion en 2014 un sistema predictivo del rendimiento de las recolecciones de PHSP.

Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2011 118: Abstract 4047

© 2011 American Society of Hematology

Poster Sessions

711. Cell Collection and Processing: Poster III

### Prediction of Apheresis Peripheral Blood Stem Cell Yield Based on Pre Apheresis Absolute Peripheral Blood Stem Cell Counts,

Timoleon Anguita, MD<sup>1,3</sup>, Alexandre Chiattonne, MD<sup>2,2</sup>, Nelson Hamerschlak, MD<sup>3</sup>, Rima M Saliba, PhD<sup>4,4</sup>, Xiao Wen Tang, MD<sup>5,5</sup>, Depei Wu, MD<sup>6,6</sup>, Alejandro Majlis, MD<sup>7,7</sup>, Araci M. Sakashita, MD<sup>8,8</sup>, Viviane C. Chiattonne, RN<sup>9,9</sup>, Jose C. Barros, MD<sup>9</sup>, Carlos S Chiattonne, MD, PhD<sup>9</sup>, Jose Mauro Kutner, MD, PhD<sup>3</sup>, Morgani Rodrigues, MD<sup>3,3</sup>, Andrea Tiemi Kondo, MD<sup>10,10</sup>, Grace-Julia Okoroji<sup>10,10</sup>, Claudia Mac-Donald Bley do Nascimento, MD<sup>11,11</sup>, Juliana Folloni Fernandes, MD<sup>12,12</sup>, Uday Popat, MD<sup>13</sup>, Richard E Champlin, MD<sup>2</sup>, Paolo Anderlini, MD<sup>2</sup>, Marcos De Lima, MD<sup>14</sup> and Chitra M Hosing, MD<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Hematology, Clinica Alemana, Santiago, Chile,

<sup>2</sup> Department of Stem Cell Transplantation and Cellular Therapy, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA,

<sup>3</sup> Hematology, Hospital Israelita Albert Einstein, Sao Paulo, Brazil,

<sup>4</sup> Department of Stem Cell Transplantation and Cellular Therapy, University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA,

<sup>5</sup> Hematology, The First Affiliated Hosp. of Soochow Univ. Jiangsu Inst. of Hematology, Suzhou, China,

<sup>6</sup> Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Institute of Hematology, Suzhou, China,

<sup>7</sup> Department of Stem Cell Transplantation and Cellular Therapy, M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA,

<sup>8</sup> Hematology and Oncology, Santa Casa Medical School, Sao Paulo, Brazil,

<sup>9</sup> Hematology, Hospital Israelita Albert Einstein, Sao Paulo, Brazil,

<sup>10</sup> Stem Cell Transplantation, MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA,

<sup>11</sup> Dept. of Hematology, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, Brazil,

<sup>12</sup> Hospital Israelita Albert Einstein, Sao Paulo, Brazil,

<sup>13</sup> UT MD Anderson Canc. Cntr., Houston, TX, USA,

<sup>14</sup> Stem Cell Transplantation and Cellular Therapy, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA

Abstract 4047

## Actividad asistencial

Desde 1992 a julio de 2015, se han realizado 1209 recolecciones, y sus respectivas criopreservaciones, la mayoría de células madres hematopoyéticas movilizadas a la sangre, de médula ósea y también de cordón umbilical. La solidez y prestigio documentado de nuestras actividades generó que nos solicitaran ayuda de otros centros a los cuales hemos prestado servicios, incluyendo transferencia de tecnologías, como se observa en el cuadro de historia. Se destacan los convenios de servicios a los únicos dos centros de trasplante hematopoyético de hospitales públicos, de adultos (Hospital del Salvador) y niños (Hospital L. Calvo Mackenna).

Se han realizado hasta julio de 2015, 439 trasplantes (77 alogénicos), 173 de los cuales se llevaron a cabo íntegramente, en

todas sus etapas, en las instalaciones de la Unidad de Trasplante Hematopoyético de Clínica Alemana. En los otros se ha proporcionado la criopreservación e infusión de trasplante, aunque inicialmente también con movilización y recolección en Clínica Alemana en un contexto de transferencia de tecnología.

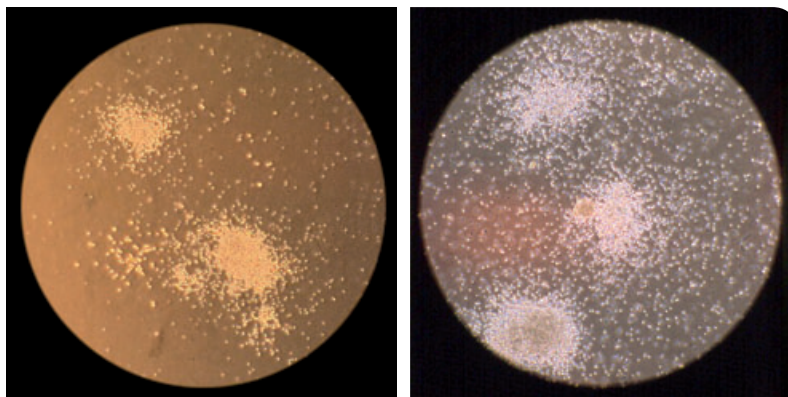
En julio de 2015 se inició el programa de trasplantes alogénicos de PH haploidénticos (padres a hijos o viceversa, o hermanos 50% compatibles), lo que amplía enormemente los candidatos a Tx pues casi todos disponen de donantes.

Desde 2013 nuestro centro se ha proyectado a la terapia celular, incorporando la manipulación de células mesenquimales para el tratamiento de diversas patologías.

**Figura 1.** Criopreservación de células madres hematopoyéticas a  $-196^{\circ}\text{C}$  en Nitrógeno líquido.



**Figuras 2 y 3.** Colonias de células madres hematopoyéticas en cultivo CFUGM criopreservadas, después de descongelación.



**Figura 4.** Unidad de Trasplante Hematopoyético, hospitalización.



**Figura 5.** Unidad de Trasplante Hematopoyético



### Equipo Humano

Lo más importante en esta historia es el equipo humano transversal a varios servicios y unidades de Clínica Alemana que ha participado en el desarrollo de este centro desde 1990 hasta la actualidad.

### Laboratorio Clínico

Tecnólogos Médicos: María Teresa Dibarrart, Alejandro Paulos, Rebeca Montalva, Myriam Zamora, Paola García-Huidobro, y todos los tecnólogos médicos de otras secciones.

### Banco de Sangre

Tecnólogos Médicos: Francis Marinovic †, Laura Paredes, María Teresa González, Valeska Milosevic, Patricia Ilic, Lucía Salas, Gloria Pinto, Rodrigo Moya, M. Hortensia Escarate, Carla Rodríguez, Carolina Torres, Verónica González y tantos otros.

### Enfermería

Paulina Suárez, Lya Cerda, Silvana Arellano, Sandra Acevedo, María José Nilo, Myriam Rodríguez, Teresa Carrasco, Patricia Raimilla, Karen Fuentes, Teresita Canales, Noelia Quilaqueo, Marcela Vargas, Patricia Lobos, Ivonne Méndez, Daniela Andrade, Alejandra Ojeda, Natalia Ortiz, Olga Barahona, Evelyn Birchmeier y tantas otras.

### Pabellón de Cirugía

**Enfermeras arsenaleras:** Norma Poll, María Teresa Barra, Dolores Fernández.

**Auxiliares:** Florisa Uribe, Marianela Cornejo, Luzgardi Lienlaf, Claudia Farfán, María Meza, Sonia Tolosa, Claudia Azúa, Katia Bravo, entre otras.

**Secretarías de oncología:** Isolina Barría, Marianela Aranda, Gloria González y otras.

**Médicos:** Timoleón Anguita, Alejandro Majlis, Daniel Araos, Vivian Lois, Antonio Bertrán, Alejandro Andrade, Luis Miguel Noriega, Alejandra Marcotti, Luis Thompson, Jorge Pérez, Luis Castro, Patricio Vargas, Iván Caviedes, Rodrigo Soto, Gloria Toriello, Hernán Figueroa, por nombrar algunos, tanto de estas especialidades como de otras.

## Nuevos enfoques terapéuticos en oncología médica

**Dr. Carlos Rojas G.**  
**Dr. José Antonio Sola A.**

Oncólogos médicos

**QF Marion Chávez H.**

Departamento de Oncología  
Clínica Alemana, Facultad de Medicina Clínica Alemana,  
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: jsola@alemana.cl

Cerca de 100 años pasaron desde que Paul Ehrlich, Premio Nobel de Medicina en 1908, acuñó el término “bala mágica”, hasta su aplicación en la oncología a nivel molecular <sup>(1)</sup>. Esto en gran parte gracias al mayor conocimiento en los últimos años de las vías de señalización celular relacionadas con el cáncer, asociado a un desarrollo exponencial de terapias dirigidas a éstas <sup>(2)</sup>. Los tratamientos contra blancos moleculares o “terapias *Target*”, han tenido notables resultados, logrando en algunos casos aumentar la esperanza y calidad de vida. Estas nuevas terapias han llegado a complementar y en algunos casos a sustituir a los tratamientos citotóxicos clásicos, activos en células de rápida división como las células tumorales, mucosas y progenitores hemotopoyéticos, lo que explica en gran parte su toxicidad <sup>(3)</sup>.

Las “*Terapias Target*”, se diferencian de la quimioterapia tradicional por <sup>(4)</sup>:

- Actuar en blancos moleculares específicos que están asociados con el cáncer, mientras que la mayoría de las quimioterapias tradicionales actúan en todas las células que se dividen con mayor rapidez, normales y neoplásicas.

- Se eligen o diseñan deliberadamente para que actúen en sus blancos, mientras que muchas quimioterapias regulares se identificaron porque destruyen células.
- Son con frecuencia citostáticas, más que citotóxicas.

Las “*Terapias Target*” son en la actualidad, el principal foco de generación de nuevos fármacos oncológicos. Desde la aprobación de trastuzumab en 1998 hasta hoy, hemos sido testigos de nuevos fármacos y usos potenciales. Solo el año 2014 la Food and Drugs Administration (FDA) aprobó 10 nuevas indicaciones de estas terapias, mucho más que las aprobadas en otras importantes áreas de la medicina <sup>(5)</sup>.

¿Pero qué entendemos por “*Terapias Target*”? Son fármacos capaces de interferir con procesos críticos para el adecuado crecimiento y supervivencia de la célula neoplásica, por ejemplo <sup>(4)</sup>:

- Bloqueo de vías de estímulo endocrino
- Inhibidores de transducción de señales
- Moduladores de expresión de genes
- Inductores de apoptosis

- Inhibidores de angiogénesis
- Respuesta inmune antitumoral

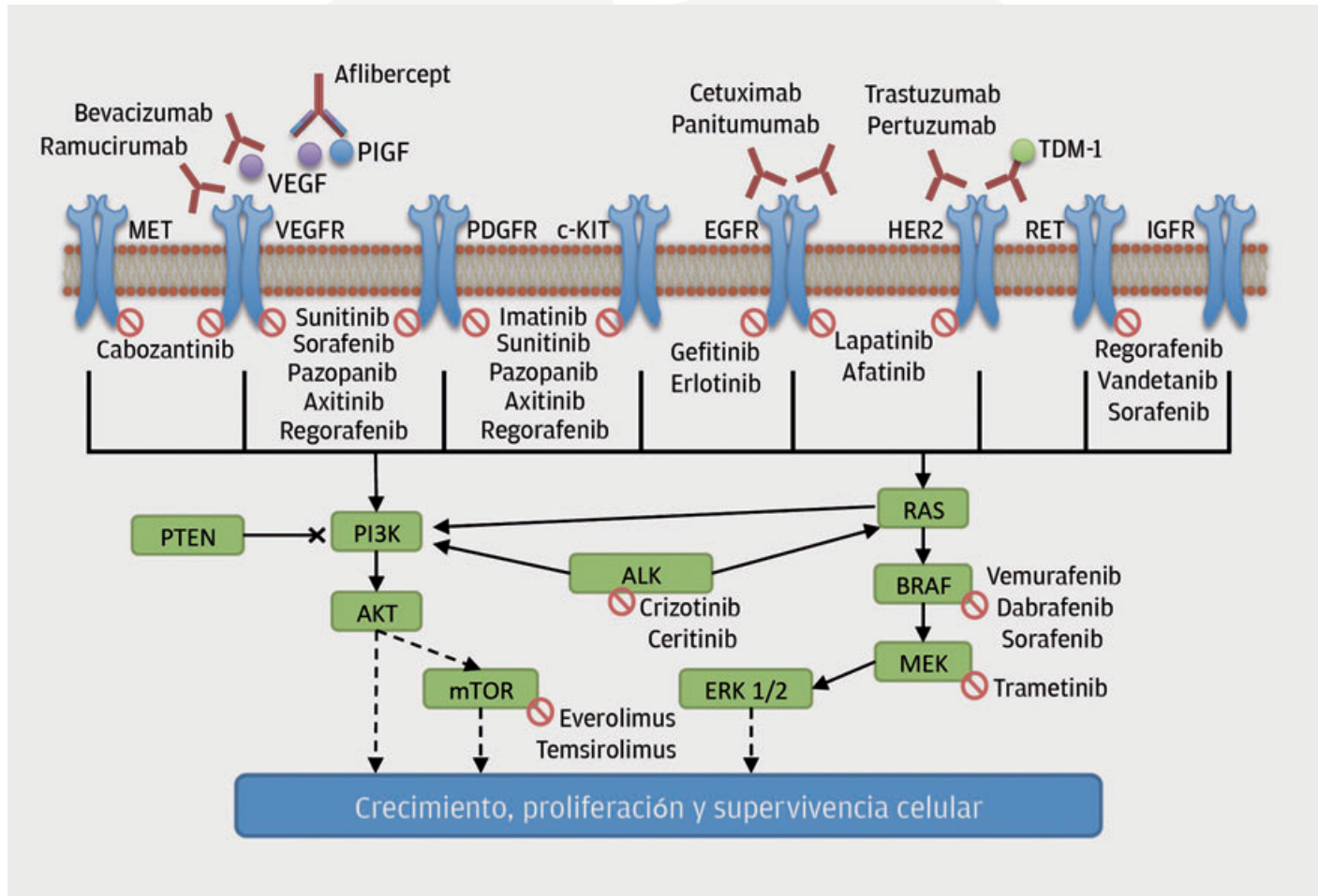
Dentro de las vías más importantes para la oncología médica en la actualidad podemos destacar:

**EGFR/HER2:** es una familia de receptores de membrana cuya sobreexpresión o sobreactivación contribuye a la proliferación, invasión y migración de las células neoplásicas. EGFR también se expresa en células normales de piel y mucosas, lo que explica en gran parte su toxicidad (*rash* cutáneo y diarrea)<sup>6</sup>

**VEGF:** vía promotora de la angiogénesis, que es el desarrollo de vasos de neoformación desde vasculatura preexistente. Sin esto, el tumor no sería capaz de crecer más allá de 2 a 3 mm. Por otra parte tiene un importante rol en la progresión y metástasis en esta enfermedad. Puede bloquearse el ligando o su receptor <sup>(7)</sup>.

**MAPK:** vía de señalización intracelular crítica tanto para la diseminación, supervivencia celular y resistencia a terapias. Esta vía es común para varias proteínas de membrana como las antes descritas (Figura 1)<sup>(8)</sup>.

Figura 1.





**Inhibidores de punto de control (Checkpoint Inhibitors):** el sistema inmune juega un importante rol en controlar y erradicar el cáncer. Sin embargo, esta enfermedad cuenta con múltiples mecanismos regulatorios negativos que evitan una respuesta inmune antitumoral efectiva. El mejor conocimiento de estos puntos de control, ha llevado al desarrollo de anticuerpos dirigidos contra dos de éstos, CTLA-4 y PD-1/PD-L1, evitando así el escape inmunológico, logrando muy interesantes resultados en algunas patologías como el melanoma y cáncer de pulmón por citar algunos ejemplos <sup>(9)</sup>.

### Tipos de “Terapias Target”

En general, son dos los grandes grupos de terapias dirigidas que cumplen el rol antes descrito. El primer grupo son los anticuerpos monoclonales, moléculas de gran tamaño que se dirigen a blancos propios de la membrana celular tumoral o a las células del sistema inmune y, el segundo grupo, moléculas de bajo peso molecular que tienen la capacidad de ingresar a la célula por su pequeño tamaño y bloquear una vía específica a nivel intracelular <sup>(4)</sup>.

### Anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos son sintetizados por linfocitos B como respuesta a un antígeno específico. Estas inmunoglobulinas constan de dos cadenas pesadas y dos livianas, unidas mediante puentes disulfuro formando una “Y”. En su porción más externa se encuentra la porción variable, que es la que reconoce y se une al antígeno, siendo altamente específica lo que hace posible estas terapias. Los primeros anticuerpos desarrollados inoculando un antígeno en ratones, llamados murinos, no fueron muy efectivos, gran parte por su alta inmunogenicidad que llevaba a un alto riesgo de reacciones de hipersensibilidad y al desarrollo de anticuerpos anti anticuerpos murinos que disminuían rápidamente su efectividad. El desarrollo de la biotecnología, más específicamente la técnica del hibridoma, llevó a poder generar anticuerpos más puros, quiméricos (65% humano), humanizados (95% humano) y completamente humanos (100% humano), lo que logró disminuir estas complicaciones de sus antecesores. El tipo de anticuerpo se puede identificar según el sufijo de la

droga: - momab (murino), -ximab (quimérico), -zumab (humanizado), -mumab (humano).

Los anticuerpos monoclonales ejercen su actividad antitumoral de distintas maneras, siendo las más importantes: citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos llevada a cabo por células natural killer o monocitos/macrófagos, citotoxicidad mediada por complemento, alterando señales de transducción, bloqueando el receptor de un factor de crecimiento (ej. EGFR) o mediante inmunoconjugados, que es el concepto de “bala mágica” llevado a su máxima expresión, un anticuerpo monoclonal altamente específico asociado a un agente citotóxico con el fin de amplificar la respuesta antitumoral en esa célula neoplásica en particular, estos agentes pueden ser quimioterápicos, citoquinas, radioisotopos o toxinas <sup>(10)</sup>.

### Anticuerpos aprobados para su uso en tumores sólidos según su blanco específico

#### EGFR

Tanto cetuximab como panitumumab inhiben la señalización de EGFR, en ausencia de mutaciones de RAS y RAF. Ambas drogas en este contexto han demostrado mejor supervivencia global y supervivencia libre de progresión en cáncer de colon metastásico, y son ampliamente utilizadas en este escenario <sup>(11)</sup>. Cetuximab además, está aprobado para cáncer de cabeza y cuello.

#### HER2

Trastuzumab, aprobado para cáncer de mama HER2 positivo desde 1998 y posteriormente para cáncer gástrico en 2010. El estudio pivotal de esta droga en cáncer de mama metastásico junto a quimioterapia publicado el 2001, mostró una mejoría en la supervivencia global en 25 meses, contra los 20 meses que mostró la quimioterapia sola. Posteriormente, una serie de estudios fase III en etapas tempranas mostró beneficios en adyuvancia y neoadyuvancia. En esta misma línea, pertuzumab inhibe la hetero-dimerización de HER2 con otros miembro de la familia EGFR y T-DM1, inmunoconjugado de trastuzumab con emtansina, también han demostrado beneficio en supervivencia en cáncer de mama metastásico HER2 positivo <sup>(12)</sup>.

## VEGF

Bevacizumab es un anticuerpo que se une a VEGF evitando la unión de este con su receptor. Esta droga ha demostrado beneficios en sobrevida asociado a quimioterapia en cáncer de colon, adenocarcinoma de pulmón y cáncer cérvico uterino metastásicos<sup>13</sup>. También está aprobado su uso en cáncer de ovario y en glioblastoma recidivado. Ramucirumab está dirigido contra el receptor de VEGF y ha mostrado actividad en segunda línea de tratamiento para cáncer gástrico y pulmonar<sup>(14,15)</sup>. Aflibercept, una proteína de fusión recombinante que posee porciones de los receptores de VEGF humano 1 y 2 unidos a la porción Fc de inmunoglobulina humana, también es capaz de atrapar VEGF, otorgándole un potente efecto antiangiogénico. El estudio fase III demostró la mejoría de la supervivencia en pacientes con cáncer de colon metastásico, incluso en quienes habían previamente recibido otro antiangiogénico como bevacizumab<sup>(16)</sup>.

## Checkpoints inhibitors

Han traído un resurgimiento del concepto de inmunoterapia contra el cáncer: Ipilimumab, un anticuerpo anti CTLA-4, receptor de membrana que inhibe la activación del linfocito T al interactuar con la célula presentadora de antígeno, además de nivolumab y pembrolizumab, anticuerpos anti PD-1, receptor de membrana que al unirse con PD-L1 expresado por la célula tumoral, inhibe la respuesta efectora del linfocito T citotóxico. El bloqueo de estos receptores busca potenciar la respuesta inmune antitumoral. Estas drogas han demostrado beneficio en sobrevida para melanoma, destacando respuestas de larga duración en melanoma, con resultados similares de anti PD-1 para cáncer de pulmón, enfermedades en las cuales ya está aprobado su uso. Múltiples estudios clínicos evalúan beneficio en un amplio número de enfermedades neoplásicas<sup>(9)</sup>, como en carcinoma de células renales, donde nivolumab mostró actividad en segunda línea<sup>(17)</sup>.

## Pequeños Inhibidores de Tirosina Kinasas (ITKs)

Son moléculas orgánicas de bajo peso molecular capaces de alterar procesos celulares, particularmente mediante la interrupción de vías de señalización de tirosina kinasas, involucradas en fenómenos de crecimiento celular, proliferación, migración

y angiogénesis. La llegada de imatinib cambió la historia de enfermedades como la leucemia mieloide crónica<sup>(18)</sup> y GIST<sup>(19)</sup>, marcando el inicio de una nueva forma de enfrentar el desafío de desarrollar nuevas drogas oncológicas, desde el modelo "empírico" tradicional usado para citotóxicos, hacia la búsqueda de blancos moleculares específicos en el tumor. Es el cáncer de pulmón un excelente ejemplo de esto: Erlotinib, gefitinib y afatinib han demostrado beneficio en mutaciones activantes de EGFR, presentes en el 10 a 15% de los tumores pulmonares<sup>(20)</sup>, y crizotinib está aprobado para su uso en el 5% de tumores que expresan el gen de fusión EML4-ALK<sup>(21)</sup>.

Los ITKs tienen menor especificidad que los anticuerpos monoclonales, es decir, pueden tener más de un sitio de acción. Un ejemplo de esta actividad inhibitoria multikinasa es imatinib, capaz de bloquear BCR-ABL en leucemia mieloide crónica, y los receptores tirosina kinasa c-KIT y PDGFR en GIST<sup>(18,19)</sup>. Drogas como sunitinib y sorafenib dirigen actividad al receptor de VEGF, teniendo efecto también sobre kinasas expresadas en células tumorales renales, estroma y células inflamatorias (PDGFR, RAF, RET, FLT3, entre otras)<sup>(22,23)</sup>, lo que podría explicar las mayores tasas de respuesta en comparación con bevacizumab<sup>(23)</sup>. Igualmente ocurre con pazopanib y axitinib, aprobados para carcinoma de células renales en primera y segunda línea, respectivamente<sup>(25,26)</sup>. Everolimus y temsirolimus, también aprobados para su uso en cáncer renal, presentan un mecanismo de inhibición de kinasa de tipo alostérico, y no una inhibición directa del dominio kinasa de mTOR.<sup>(27,28)</sup> (Figura 1).

El bloqueo de la vía de señalización de MAP-quinasas también es un potencial blanco de bloqueo. El uso de vemurafenib o dabrafenib se asocia a altas tasas de respuesta en pacientes con melanoma metastásico asociado a mutaciones activantes específicas de BRAF<sup>(29,30)</sup>. Sin embargo, la mayoría de los pacientes desarrolla resistencia a los 6-7 meses, principalmente mediante la reactivación de la vía de MAPK. Mediante la adición de trametinib se logra un bloqueo combinado de BRAF y MEK, que aumenta la tasa y el tiempo de respuesta en estos pacientes. En contraste, ninguna de estas drogas presenta actividad en melanomas con BRAF no mutado.

Otro ejemplo de terapias dirigidas a receptores es lapatinib, aprobado en combinación con quimioterapia u hormonoterapia para cáncer de mama HER2 positivo <sup>(31)</sup>. En cáncer medular de tiroides avanzado, inhibidores de receptores tirosina kinasa RET y VEGFR como vandetanib y cabozantinib han mostrado actividad clínica en estudios fase III y se encuentran aprobados para su uso <sup>(32,32)</sup>.

En suma, las terapias dirigidas a blancos moleculares tienen un lugar creciente en el manejo del cáncer, abriendo una enorme gama de posibilidades terapéuticas y de conocimiento. El rol de la genómica como predictor de respuesta es indiscutible, y esto parece ser solo el principio.

## Referencias

1. Strebhardt K, Ullrich A. Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress. *Nat Rev Cancer*. 2008 Jun;8(6):473-80.
2. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144:646-674.
3. Takeuchi EE, Alison DL. What's new in oncology: targeted therapy. *Cont Ed in Anaesthesia, Critical Care & Pain*. 2008 Jan 23;8(1):36-8.
4. Sawyers C. Targeted cancer therapy. *Nature*. 2004 Nov 18;432(7015):294-7.
5. Centerwatch. Drugs approved by the FDA (2014). <http://www.centerwatch.com/patient/drugs/druglist.html>.
6. Mendelsohn J, Baselga J. Epidermal growth factor receptor targeting in cancer. *Semin Oncol*. 2006;33(4):369-385.
7. Cardones AR, Banez LL. VEGF inhibitors in cancer therapy. *Curr Pharm Dec* 2006;12(3):387-394.
8. Burotto M, Chiou VL, Lee J-M, et al. The MAPK pathway across different malignancies: a new perspective. *Cancer*. 2014 Nov 15;120(22):3446-56.
9. Postow MA, Postow MA, Callahan MK, et al. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *J Clin Oncol*; 2015 Jun 10;33(17):1974-82.
10. Adams GP, Weiner LM. Monoclonal antibody therapy of cancer. *Nat Biotechnol*. 2005;23(9):1147-1157.
11. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(4):337-345.
12. Giordano SH, Temin S, Kirshner JJ, et al. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: ASCO clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2014; 32(19):2078-99.
13. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2335-2342.
14. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15:1224-1235.
15. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2014; 384:665-673.
16. Taberero J, Van Cutsem E, Lakomy R et al. Aflibercept versus placebo in combination with fluorouracil, leucovorin and irinotecan in the treatment of previously treated metastatic colorectal cancer: Prespecified subgroup analyses from the VELOUR trial. *Eur J Cancer* 2014; 50: 320-331
17. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl Med* 2015 DOI: 10.1056/NEJMoa1510665.
18. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001; 344: 1031-1037.
19. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347: 472-48.
20. Pao W, Miller V, Zakowski M, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101(36):13306-13311.
21. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368(25):2385-2394.
22. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115-124.
23. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125-134.
24. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003;349(5):427-434.
25. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013;369:722-731.
26. Rini BI, Wilding G, Hudes G, et al. Phase II study of axitinib in sorafenib-refractory metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:4462-4468.
27. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372:449-456.
28. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2271-2281.
29. McArthur GA, Chapman PB, Robert C, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAFV600E and BRAFV600K mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 323-332.
30. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H. Combined BRAF and MEK Inhibition versus BRAF Inhibition Alone in Melanoma. *N Engl J Med* 2014; 371:1877-1888.
31. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733-2743.
32. Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30:134-141.
33. Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:3639-3646.

## AVANCES EN ONCOLOGÍA

## Secuenciación genética: hacia una medicina personalizada

### Dr. Kurt A. Schalper C. PhD

Anatomopatólogo  
Departamento Laboratorio Clínico, Banco de Sangre y Anatomía Patológica  
Clínica Alemana de Santiago  
Facultad de Medicina Clínica Alemana,  
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.  
Profesor Asistente de Patología y Medicina (Oncología),  
Universidad de Yale, New Haven, Connecticut, Estados Unidos.

Contacto: kschalper@alemana.cl

### 1. Genómica y oncología de precisión

El genoma humano posee más de 3.000 millones de bases o nucleótidos, la mayor parte de los cuales corresponde a material no codificante, es decir, que no es utilizado para la síntesis de proteínas (antiguamente conocido como "ADN basura"). Durante los últimos 65 años se logró comprender la estructura general del ADN con su doble hélice, su código para la síntesis de proteínas, la existencia de marcos de lectura, secuencias reguladoras y diversos aspectos acerca de su rol biológico<sup>(1)</sup>. Paralelamente, se identificaron defectos estructurales en el ADN o mutaciones en diversas enfermedades, predominantemente en el contexto de patologías heredo-familiares y cáncer.

Los avances en el campo del estudio del orden de las secuencias de ADN o secuenciación, utilizando la reacción de polimerasa en cadena y secuenciación automatizada de fragmentos de mono-hebras (o por terminación de cadenas por dideoxinucleótidos marcados descrita por Frederick Sanger en 1977<sup>(2)</sup>), aceleraron la identificación de detalles acerca de los genes, su regulación y papel en enfermedades humanas. Los primeros proyectos estuvieron dedicados a obtener

genomas relativamente pequeños como virus y luego bacterias. En el año 2001 se concluyó uno de los proyectos más ambiciosos de nuestro tiempo al presentarse (paralelamente por dos consorcios) los resultados de la secuencia del genoma humano completo<sup>(3-4)</sup>. Este proyecto requirió más de 15 años de trabajo experimental/informático y un costo aproximado de 3 mil millones de dólares<sup>(5)</sup>.

Actualmente, y con el desarrollo de la secuenciación paralela masiva o "next gen sequencing (NGS)", es posible estudiar genomas completos en solo semanas por un costo cercano a US\$ 7.000 y exomas tumorales (solo áreas codificantes de proteínas) por aproximadamente US\$ 2.000. Además del gran impacto científico, el aumento en la capacidad de secuenciación y la reducción del costo ha traído como consecuencia una creciente utilización de esta tecnología para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con cáncer. Adicionalmente, el conocimiento de los defectos moleculares específicos de cada tumor ha permitido una evolución taxonómica desde una oncología basada en la anatomía a una oncología de precisión orientada al tratamiento farmacológico dirigido contra los defectos moleculares de cada neoplasia.

En particular, el estudio de alteraciones genéticas se utiliza actualmente en oncología para: *i*) Determinar predisposición genética para neoplasias o síndromes hereditarios como, por ejemplo, mutaciones germinales de genes BRCA1/2 (Sd. de cáncer de mama-ovario hereditario), TP53 (Sd. de Li-Fraumeni), TSC1/2 (esclerosis tuberosa) y genes de reparación del ADN (Sd. de Lynch), entre otros; *ii*) Confirmar o descartar el diagnóstico y/o pronóstico asociado a alguna lesión maligna; y *iii*) Seleccionar pacientes con alto potencial de beneficio de terapias dirigidas contra blancos moleculares mediante la identificación de mutaciones en oncogenes como HER2, EGFR, BRAF, ALK, ROS1 y KIT.

Diversos test genéticos son utilizados rutinariamente para el diagnóstico y tratamiento de neoplasias entre los cuales se encuentran la hibridización *in situ* (FISH o CISH), variaciones de la reacción de polimerasa en cadena (RT-PCR, qPCR, MS-PCR, etc.) y secuenciación directa de ADN (para más detalles respecto a las técnicas de estudio molecular ver artículo "Nuevas técnicas en Anatomía Patológica" en este volumen). En la Tabla 1 se presentan las técnicas disponibles en el Servicio de Anatomía Patológica de Clínica Alemana de Santiago y el año en que fueron incorporadas. En general, estos exámenes buscan identificar alteraciones estructurales específicas del tumor para su utilización con fines diagnósticos, pronósticos o predictivos; o la detección de microorganismos que permitan caracterizar la biología de la enfermedad. Si bien hasta hoy hay solo alrededor de 30 terapias dirigidas aprobadas por instituciones reguladoras como la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos <sup>(6)</sup>, un gran número se encuentra en desarrollo y es posible acceder mediante ensayos clínicos. Desafortunadamente, la disponibilidad actual de ensayos clínicos para pacientes oncológicos en nuestro país es limitada.

## 2. Secuenciación paralela masiva y diagnóstico oncológico

La mayoría de las tecnologías disponibles para secuenciación de nueva generación (NGS) consiste en procesos químicos que involucran síntesis paralela y múltiple de nucleótidos en una superficie sólida. Los métodos más ampliamente utilizados se

basan en identificación de nucleótidos marcados con fluorescencia (ej. Illumina) o en medición de protones de hidrógeno emitidos por las nuevas bases incorporadas (ej. Ion Torrent/Life Technologies) <sup>(7-8)</sup>. Ambos sistemas sirven para estudiar muestras de tejido de biopsia fijado en formalina e incluido en parafina, presentan ventajas/desventajas específicas respecto a fidelidad y rendimiento; y requieren de análisis bioinformático para su correcta alineación, filtro y determinación de variantes. Diversas instituciones académicas y laboratorios comerciales utilizan en la actualidad NGS para estudiar paneles predeterminados de genes asociados a cáncer. Dichos paneles van desde algunas decenas hasta más de 400 genes y algunos están disponibles en formato de kits de laboratorio. Las instituciones con mayor complejidad estructural ofrecen actualmente, además, estudios de exomas tumorales completos que comprenden cerca de 20.000 genes e incluyen también análisis de reordenamientos y ganancias/pérdidas de segmentos cromosómicos. Los test de genes múltiples no han sido aún aprobados por instituciones regulatorias y son considerados como test derivados de laboratorios o "LDTs". Por esto, la validación analítica, reproducibilidad e impacto clínico deben ser establecidos por cada laboratorio. Para validar el impacto en sobrevida de la oncología personalizada, el Instituto del Cáncer de los Estados Unidos (NCI) comenzó recientemente un ensayo clínico prospectivo multicéntrico denominado NCI-MATCH que aplicará terapias dirigidas genéticamente a cerca de 3.000 pacientes basados en los resultados de un panel de genes estandarizado denominado Oncomine que incluye 140 genes completos y 40 reordenamientos (NCT02465060, [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) <sup>(9)</sup>).

El servicio de anatomía patológica de Clínica Alemana de Santiago ha adquirido recientemente equipos de NGS para desarrollar paneles de genes para estudio de pacientes con tumores sólidos. El primer panel incluirá análisis de mutaciones en 50 genes y su disponibilidad clínica está proyectada para el primer semestre de 2016. Posteriormente, basado en los resultados y adherencia local de los test de NGS, se prevé eventualmente la incorporación del panel Oncomine.

**Tabla 1.** Estudios moleculares oncológicos incorporados en el Servicio de Anatomía Patológica de Clínica Alemana de Santiago desde 2008.

2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
HPV (6)	HPV (6)	HPV (6)	HPV (6)	HPV (6)	HPV (6)	HPV (6)	HPV (6)
TBC	TBC	TBC	TBC	TBC	TBC	TBC	TBC
	HPV (+70)	HPV (+70)	HPV (+70)	HPV (+70)	HPV (+70)	HPV (+70)	HPV (+70)
	KRAS	KRAS	KRAS	KRAS	KRAS	KRAS	KRAS
		HER2	HER2	HER2	HER2	HER2	HER2
		BRAF	BRAF	BRAF	BRAF	BRAF	BRAF
		CLB	CLB	CLB	CLB	CLB	CLB
			EGFR	EGFR	EGFR	EGFR	EGFR
			KIT	KIT	KIT	KIT	KIT
				PDGFRa	PDGFRa	PDGFRa	PDGFRa
				SYT	SYT	SYT	SYT
				ALK	ALK	ALK	ALK
				1P19Q	1P19Q	1P19Q	1P19Q
				EBV	EBV	EBV	EBV
					MYC	MYC	MYC
						CLT	CLT
						MSI	MSI
						COBAS-EGFR	COBAS-EGFR
						COBAS-KRAS	COBAS-KRAS
						NRAS	NRAS
						COBAS-HPV	COBAS-HPV
							ROS1
							MGMT
							IDH1
							IDH2
							PIK3CA

HPV= Virus Papiloma Humano, número en paréntesis indica cantidad de subtipos específicos reconocidos; TBC = Mycobacterium tuberculosis; CLB= estudio clonalidad linfocitaria estirpe B; EBV= Virus de Epstein-Barr; CLT= Estudio clonalidad linfocitaria estirpe T; MSI= Inestabilidad de microstelites por PCR/electroferesis capilar; COBAS®= Método de PCR en tiempo real para detección de mutaciones; MGMT= Metilación promotor gen 0-6 Metil-guanin-ADN transferasa.

### 3. Barreras para la oncología personalizada y visión futura

Las principales barreras actuales para el uso sistemático de secuenciación y otros test predictivos oncológicos moleculares en nuestro medio incluyen: *i)* la restringida disponibilidad de laboratorios clínicos que disponen de exámenes genéticos validados para muestras tumorales; *ii)* los elevados costos y baja cobertura por aseguradoras; *iii)* escasez de capital humano para su ejecución/interpretación; y *iv)* la ausencia de ensayos clínicos disponibles para utilizar terapéuticamente la información obtenida de los exámenes.

Se espera durante los próximos años una acentuada expansión del marco regulatorio y financiero asociado a estudios basados en NGS y la utilización de terapias dirigidas nuevas en contexto de uso alternativo basado en literatura médica y discusión de casos en comités oncológicos. Finalmente, se prevé también una expansión del uso de secuenciación masiva como marcador predictivo de respuesta a terapias oncológicas inmunoestimuladoras aprobadas con bloqueadores de «*checkpoint*» inmunológicos, como CTLA-4 (ipilimumab/tremelimumab) o PD-1 (nivolumab/premrolizumab) <sup>(10-13)</sup>.

### Referencias

1. Hutchison CA. DNA sequencing: bench to bedside and beyond. *Nucleic Acids Res.* 2007; 35(18): 6227–6237.
2. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1977;74(12):5463-7.
3. Lander ES, Linton LM, Birren B, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature.* 2001;409(6822):860-921.
4. Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al. The sequence of the human genome. *Science.* 2001;291(5507):1304-51.
5. Watson JD. The human genome revealed. *Genome Res.* 2001;11(11):1803-4.
6. Vasani N, Yelensky R, Wang K, et al. A targeted next-generation sequencing assay detects a high frequency of therapeutically targetable alterations in primary and metastatic breast cancers: implications for clinical practice. *Oncologist.* 2014;19(5):453-8.
7. Liu L, Li Y, Li S, et al. Comparison of next-generation sequencing systems. *J Biomed Biotechnol.* 2012;2012:251364.
8. Gagan J, Van Allen EM. Next-generation sequencing to guide cancer therapy. *Genome Med.* 2015; 29;7(1):80.
9. Mullard A. NCI-MATCH trial pushes cancer umbrella trial paradigm. *Nat Rev Drug Discov.* 2015;14(8):513-5.
10. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science.* 2015;348(6230):124-8.
11. Snyder A, Makarov V, Merghoub T, et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *N Engl J Med.* 2014;371(23):2189-99.
12. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med.* 2015 ;372(26):2509-20.
13. Van Allen EM, Miao D, Schilling B, et al. Genomic correlates of response to CTLA-4 blockade in metastatic melanoma. *Science.* 2015;350(6257):207-11.

## AVANCES EN ONCOLOGÍA

## Investigación en Cáncer

**Dr. Mauricio Burotto P.**  
**Dr. Carlos Rojas G.**  
**Dr. Alejandro Berkovits C.**  
**Dr. Ricardo Silva M.**

Departamento de Oncología  
 Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,  
 Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: mburotto@alemana.cl

### Introducción

Históricamente la investigación biomédica ha sido crucial para la práctica médica y esto no ha sido ajeno al cáncer, área líder en la actualidad en lo que a investigación se refiere. Con el desarrollo de los primeros quimioterápicos para tratar leucemias en niños, se iniciaron también los esfuerzos por reportar (publicando o presentando en conferencias) y sistematizar, las evaluaciones de respuestas a nuevos tratamientos <sup>(1)</sup>. Además de estos esfuerzos en cáncer avanzado, tanto la cirugía como la radioterapia en tumores localizados deben también sus avances al esfuerzo y coordinación de una gran cantidad de pacientes, enfermeras y médicos investigadores.

Difícil es, en un breve artículo, dar justicia al complejo desarrollo que ha tenido la investigación en cáncer desde sus orígenes hasta el momento actual. Una de las características que mejor ejemplifica este esfuerzo multidisciplinario en la investigación oncológica, tiene que ver con el continuo desarrollo de drogas para manejo de enfermedades no resecables o metastásicas tanto en tumores sólidos como en enfermedades malignas de

la sangre, linfomas y leucemias. El logro de drogas efectivas en este escenario es siempre el resultado de un largo camino, que incluye a un grupo de investigadores no clínicos involucrados como son patólogos, químicos, farmacólogos, matemáticos, veterinarios, biólogos, etc.

Este proceso de colaboración continua, no siempre unidireccional, se da en las siguientes etapas:

- **Investigación preclínica**

Muchas veces no muy conocida por los médicos, es aquella en la cual se desarrollan todas las ideas que tienen que ver con primero, entender el cáncer como enfermedad y caracterizarlo en sus diferentes dimensiones, a nivel molecular o genético y a nivel de los productos de oncogenes y genes supresores de tumores <sup>(2)</sup>.

En esta etapa de la investigación en cáncer, se caracteriza la efectividad de nuevas moléculas en líneas celulares, analizando la capacidad de las diferentes drogas de inhibir el crecimiento



celular clásicamente determinado por el IC50 (*inhibitory concentration to kill 50% of the cells*); pasando después a la pruebas en animales en los cuales se generan tumores y se prueba la efectividad de las nuevas moléculas evaluando la sobrevida y reducción del tamaño tumoral<sup>(2)</sup>.

En los últimos 15 años la investigación preclínica en cáncer se ha expandido y complejizado, fundamentalmente por el desarrollo de nuevas tecnologías que permiten analizar la biología a nivel molecular de los distintos tumores, con el propósito de tener mejores clasificaciones, entendimiento de vías carcinogénicas y anticipar respuestas a nuevas terapias (biomarcadores). Los denominados OMICS en oncología han requerido del desarrollo de nuevas *expertices* y de la incorporación de nuevas disciplinas e investigadores en oncología, tales como bioinformáticos, bioestadísticos especializados en “*arrays*” y expertos en análisis de redes<sup>(3)</sup>.

### • Investigación clínica

La investigación clínica es la estructura básica por medio de la cual nuevas terapias, procedimientos o drogas son estudiados en pacientes<sup>(4,5)</sup>. Clásicamente se divide en las siguientes fases:

- Estudios fase 1: las nuevas drogas son por primera vez utilizadas en pacientes. Tienen por objeto establecer dosis seguras y caracterizar el perfil de toxicidad y seguridad.
- Estudios fase 2: tienen por objeto determinar la efectividad de las nuevas moléculas. Históricamente la eficacia de nuevas drogas se ha demostrado por la disminución del tamaño tumoral en imágenes (RECIST). Estos estudios habitualmente son no aleatorizados, de una sola rama y generalmente con número reducido de pacientes (entre 30 a 50 pacientes).
- Estudios fase 3: comparan las nuevas terapias con los estándares contemporáneos en los diferentes tumores, de acuerdo a las etapas o estadificación clínica, u otras características. Comprenden gran número de pacientes, son aleatorizados y controlados y sus resultados son lo que, generalmente, determinan cambios en las intervenciones oncológicas<sup>(6,7)</sup>.

Este modelo clásico de desarrollo de nuevas drogas está actualmente en evolución y cambio en su paradigma. Muchas de las drogas aprobadas en los últimos años han entrado al uso clínico desde el estudio fase 1, en los cuales no sólo se ha demostrado seguridad, sino también su eficacia. Ejemplo de esto último son algunos de los inhibidores de tirosina quinasa para tratamiento de cáncer de pulmón.<sup>(9)</sup>

### • Investigación traslacional

Se le llama a la cual conecta las ciencias básicas con las clínicas. Quizás el mejor ejemplo en cáncer son el desarrollo y validación de biomarcadores (BM). Existen BM pronósticos, que establecen la evolución de la enfermedad independiente de variables como el estadio clínico<sup>(10)</sup>. También están los biomarcadores predictivos que determinan la posibilidad de respuesta o no respuesta a determinadas terapias o intervenciones en oncología. Producto de la investigación traslacional, drogas como los anticuerpos monoclonales o inhibidores de tirosina quinasa han llegado a desarrollarse para atacar blancos específicos en las células tumorales. Es así como ha evolucionado el desarrollo de drogas basado en el conocimiento molecular de los tumores. Producto de este conocimiento básico o de “laboratorio”, se generan drogas mecanísticamente más racionales y se deja gradualmente el ensayo y error que comandó el desarrollo de las primeras drogas en oncología<sup>(11)</sup>.

### Rol de la investigación en cáncer

A diferencia de otras disciplinas médicas, la investigación en cáncer avanza a pasos exponenciales, lo que hace difícil el mantener actualizados los conocimientos por parte del médico oncólogo. Lo que va a diferenciar en un futuro a los grupos multidisciplinarios que manejan pacientes con cáncer, va a ser la capacidad de utilizar en forma criteriosa y contextualizada la información que se genera en oncología. Necesariamente, el poder discriminar, filtrar y aplicar clínicamente lo que la investigación básica y biomédica genera en cáncer, va a ser una característica que permitirá dar mayor eficiencia a la práctica oncológica. Por otra parte, el poder contribuir a generar conocimiento en cáncer es una responsabilidad que directamente va en beneficio de nuestros pacientes.

Así, el incrementar los esfuerzos en investigación local (a nivel regional o sudamericano) no replicativa, permitiría ser un real aporte y diferenciarnos en el concierto mundial de investigación en cáncer <sup>(12)</sup>. Otras formas de generar conocimiento son, por ejemplo, utilizar la información generada localmente aprovechando las incidencias de patologías oncológicas en contextos epidemiológicos particulares o el desarrollo de revisiones sistemáticas sobre preguntas específicas de la especialidad.

### Investigación en CAS

Clínica Alemana de Santiago (CAS) tiene un potencial particularmente importante y diferenciable en Chile y Sudamérica en investigación en cáncer. El tener un cuerpo de profesionales oncólogos médicos, cirujanos y radioterapeutas altamente especializados, muchos de ellos con entrenamientos en investigación fuera de Chile, da el componente humano necesario para iniciar proyectos colaborativos con centros de investigación de primera línea en el concierto internacional. El contar con convenios con el Instituto Nacional del Cáncer da el potencial de generar investigación clínica en patologías poco frecuentes en países de Norte América y Europa, como cáncer gástrico y vesícula biliar. Finalmente, es tarea de cada uno de nosotros el incentivar la investigación en nuestros alumnos, becarios y cuerpo médico en general.

### Referencias

1. Mukherjee, S. *The emperor of all maladies: A biography of cancer*. New York: Scribner. (2010).
2. Voskoglou-Nomikos T, Pater JL, Seymour L. *Clinical predictive value of the in vitro cell line, human xenograft, and mouse allograft preclinical cancer models*. *Clin Cancer Res*. 2003 Sep 15;9(11):4227-39.
3. Begley CG, Ellis LM. *Drug development: Raise standards for preclinical cancer research*. *Nature*. 2012 Mar 28; 483(7391):531-3.
4. Penel N, Fournier C, Stephanie C. [Phases 0, 1 and 2 oncology clinical trials: current questions]. *Bull Cancer*. 2010 Jan;97(1):55-63. doi:10.1684/bdc.2010.1016.
5. Kummar S, Gutierrez M, Doroshow JH, et al. *Drug development in oncology: classical cytotoxics and molecularly targeted agents*. *Br J Clin Pharmacol*. 2006 Jul;62(1):15-26.
6. Hay M, Thomas DW, Craighead JL, et al. *Clinical development success rates for investigational drugs*. *Nat Biotechnol*. 2014 Jan;32(1):40-51.
7. Sharma MR, Schilsky RL. *Role of randomized phase III trials in an era of effective targeted therapies*. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011 Dec 6;9(4):208-14.
8. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. *Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer*. *N Engl J Med*. 2010 Oct 28;363(18):1693-703.
9. Ludwig JA, Weinstein JN. *Biomarkers in cancer staging, prognosis and treatment selection*. *Nat Rev Cancer*. 2005 Nov;5(11):845-56.
10. Rajan A, Caldas C, van Luenen H, et al. *Assessing excellence in translational cancer research: a consensus based framework*. *J Transl Med*. 2013 Oct 29;11:274.
11. Burotto M, Prasad V. *Emphasizing unique strengths and eliminating redundancy for research in low-income and middle-income countries: Lessons from a South American country*. *Cancer*. 2015 Aug 15;121(16):2668-70.

## Formando oncólogos médicos para el siglo XXI

### **Dra. Bettina Müller**

Subjefe Departamento de Oncología  
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,  
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

Instituto Nacional del Cáncer

Contacto: bmuller@alemana.cl

En los últimos años se ha discutido a nivel internacional y en Chile la demanda creciente de oncólogos médicos, dado por:

1. un aumento en el arsenal terapéutico con la introducción de nuevas terapias tanto curativas como paliativas en las diferentes patologías neoplásicas.
2. una incidencia creciente del cáncer, especialmente notoria en los países en transición demográfica hacia una población cada vez más añosa, entre los que se encuentra Chile.
3. un aumento en el número de pacientes que presentan o han presentado una patología neoplásica y que se encuentran en seguimiento, muchas veces a cargo del oncólogo médico.

Existe una reconocida falencia de subespecialistas en Chile, que afecta con especial rigor al sector público y a regiones. Una de las estrategias para remediar esta falencia es aumentar la formación de especialistas y para ello se estableció una alianza entre la Universidad del Desarrollo (UDD), Clínica Alemana de Santiago (CAS) y el Instituto Nacional del Cáncer (INC), para implementar un Programa de Postítulo en Oncología Médica.

Este programa fue desarrollado en el año 2012/2013, acogiendo las fortalezas del INC como campo clínico, de CAS como centro de excelencia en salud y de la Universidad del Desarrollo como centro académico. Los oncólogos médicos que se formen bajo este programa desarrollarán las capacidades que les permitirán insertarse en la práctica clínica oncológica en el ámbito tanto público como privado.

### **Las terapias sistémicas en oncología: una demanda creciente**

La oncología médica es una de las subespecialidades más dinámicas de la medicina interna. Siendo una especialidad relativamente joven, ya que el primer tratamiento citotóxico moderno reportado fue hace apenas 70 años con la administración de una mostaza nitrogenada para el tratamiento del linfoma, en los últimos 20 años ha visto la introducción de nuevos conceptos y terapias: desde las terapias citotóxicas tradicionales poco específicas y las terapias blanco, hasta recientemente la inmunoterapia.

Esta diversificación de las terapias ha permitido que cada vez más pacientes puedan verse beneficiados con algún tratamiento sistémico, ya sea aumentando sus expectativas de curación con la introducción de terapias multimodales o (neo) adyuvantes, o mejorando la calidad de vida y sobrevida con los tratamientos paliativos.

En muchas patologías neoplásicas avanzadas -donde a pesar de no existir la expectativa de un tratamiento curativo- los tratamientos sistémicos, frecuentemente en líneas sucesivas, permiten controlar la enfermedad por un tiempo prolongado. A modo de ejemplo, la sobrevida mediana en el cáncer de mama metastásico HER2 (+) se ha reportado en estudios recientes en 4.6 años <sup>[1]</sup>.

Este aumento sustancial en la diversidad y efectividad de los tratamientos ha significado una creciente carga de trabajo para los oncólogos médicos, quienes están a cargo del cuidado de estos pacientes que requieren terapias prolongadas y reiteradas.

Otra causa del aumento de la carga de trabajo de los oncólogos es el impacto creciente de las patologías neoplásicas. En

Chile la tasa de incidencia del cáncer es de 175.7 por 100.000 habitantes, siendo inferior a la incidencia observada en países desarrollados, como por ejemplo Alemania, que reporta una incidencia de 283.3. En términos de mortalidad, en cambio, las cifras chilenas son comparables con las de Alemania (103 y 100.8 por 100.000 habitantes respectivamente) <sup>[2]</sup>. En los últimos 15 años, las defunciones por tumores malignos han incrementado desde 17.000 defunciones en 1997 a 24.372 decesos registrados en 2012 <sup>[3]</sup>.

Por otra parte, la expectativa de vida ha aumentado desde 72.4 años para hombres y 79.1 años para mujeres en 1997, a 76.1 años para hombres y 81.3 años para mujeres en 2012<sup>[4]</sup>. Considerando el hecho de que la edad es un factor de riesgo demostrado para muchas patologías neoplásicas, es de esperar que el impacto del cáncer sea aún mayor en las próximas décadas como resultado de los cambios demográficos señalados.

Las predicciones de la International Agency for Research on Cancer (IARC) para los próximos 10 años están representadas en la Tabla 1. De ella se desprende que el 80% del aumento de los casos nuevos se presentará en la población adulta mayor.

**Tabla 1.** Predicciones del número de casos nuevos de cánceres (excepto cáncer de piel no-melanoma) para 2025 comparado con 2012 para Chile.

Año	Número estimado de casos nuevos (todas las edades)	Hombres	Mujeres	Ambos sexos
2012		20.363	20.051	40.414
	< 65 años	7.521	9.635	17.156
	> 65 años	12.842	10.416	23.258
2025		32.170	28.482	60.652
	< 65 años	9.629	11.463	21.092
	> 65 años	22.541	17.019	39.560

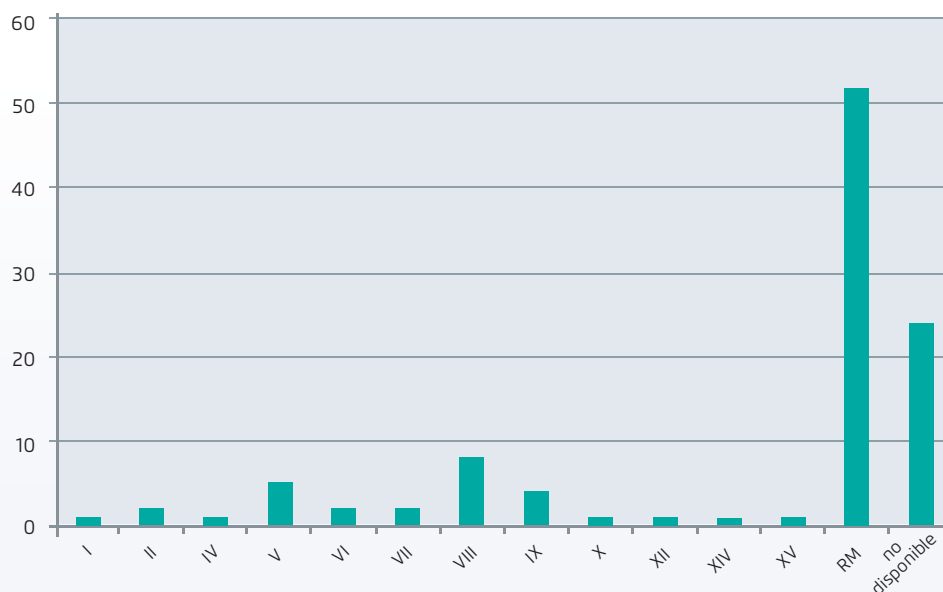
(datos disponibles de Globocan 2012 (IARC) consultado en [www.globocan.iarc.fr](http://www.globocan.iarc.fr) el 25 de julio de 2015)

## Situación de falencia de especialistas

Una de las primeras voces de alerta acerca de la falta de oncólogos médicos en el siglo XXI, fue publicada en 2007 por la American Society for Medical Oncology (ASCO) [5]. Desde entonces, ASCO ha estado trabajando para obtener datos acerca del número y distribución de oncólogos médicos en Estados Unidos, reconociendo la relación entre disponibilidad de profesionales y el acceso a la salud, donde la falta de oncólogos podría impactar en un aumento del tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento y en un mayor

número de pacientes que no reciben el tratamiento estándar recomendado [6].

La Superintendencia de Salud de Chile registra un total de 132 médicos con la especialidad de oncología médica, entre ellos 3 cirujanos, 3 ginecólogos, 11 pediatras, 10 oncólogos de radioterapia y 105 oncólogos médicos internistas. En esta misma base de datos, se puede observar una concentración de especialistas en la Región Metropolitana donde trabajan dos tercios de los oncólogos médicos del país (Figura 2).



**Figura 2.** Número de oncólogos médicos internistas según región

*(datos disponibles en el Registro Nacional de Prestadores Individuales de Salud consultado en [www.supersalud.gob.cl](http://www.supersalud.gob.cl) el 25 de julio de 2015).*

La falencia de especialistas se hace especialmente evidente en el sector público: así podemos observar que de los 52 oncólogos médicos internistas registrados en la Región Metropolitana, sólo 19 tienen alguna dedicación horaria en un centro asistencial de la red de salud pública, la gran mayoría de ellos en forma parcial.

En el “Estudio de Brechas de Oferta y Demanda de Médicos Especialistas en Chile”, de la Subsecretaría de Redes Asistenciales publicado en 2008 [7], se calculó que existía una falta de oncólogos médicos en el sistema público de 39 cargos de 44

horas semanales. Dado que la mayoría de los oncólogos médicos tiene horarios parciales en los centros asistenciales públicos, esto se traduciría en aproximadamente 80 oncólogos médicos que se requieren incorporar a los hospitales públicos en Chile. Esta brecha podría ser aún mayor en la actualidad si comparamos Chile en el contexto internacional, ya que el número de oncólogos certificados por millón de habitantes de 2.95 es muy inferior a los datos reportados por países como España (27.32) o Estados Unidos (35.49) [8].

## Formar especialistas en oncología médica: la colaboración Clínica Alemana – Universidad del Desarrollo – Instituto Nacional del Cáncer

Una de las estrategias para poder disminuir la brecha existente de oncólogos médicos en el país, es aumentar la formación en postgrado. En Chile actualmente existen tres centros formadores de oncólogos médicos, todos ellos localizados en Santiago: los hospitales clínicos de la Universidad de Chile y de la Pontificia Universidad Católica y el Instituto Nacional del Cáncer. La capacidad total de formar oncólogos médicos es de alrededor de 10 especialistas al año.

El Instituto Nacional del Cáncer (INC) es el único centro formador que pertenece al sistema público de salud. El Servicio de Oncología Médica de este centro del cáncer cuenta actualmente con un equipo médico constituido por siete oncólogos médicos, dos hemato-oncólogos y una infectóloga, concentrando aproximadamente un tercio de los oncólogos clínicos que trabajan en el sector público en Santiago. Esto ha permitido desarrollar polos de subespecialización en diversas patologías y llevar adelante líneas de investigación en cáncer de mama, cáncer gástrico y en farmacogenética.

El Servicio de Oncología Médica del INC recibe, además de los pacientes del área metropolitana norte, derivaciones de otras regiones y está a cargo del tratamiento curativo de todos los pacientes con sarcomas óseos del país, en colaboración con el Instituto Traumatológico. Con más de 600 pacientes nuevos en tratamiento anualmente y más de 1.200 consultas médicas mensuales, el INC representa un atractivo campo clínico para la formación de oncólogos médicos desde una mirada del sistema público de salud.

Clínica Alemana de Santiago (CAS) es el centro clínico privado líder del país, y cuenta con destacados especialistas en diferentes áreas, pudiendo complementar la formación en oncología médica del INC en áreas como imagenología, anatomía patológica y trasplante de médula ósea. El equipo médico del servicio de oncología está conformado por ocho oncólogos médicos y

cuatro hemato-oncólogos, con lo que representa el centro clínico privado oncológico más importante del país. Los oncólogos de CAS han destacado en su participación en las sociedades médicas de la especialidad, en la organización de cursos y simposium y en investigación. Las colaboraciones existentes con centros internacionales como el MD Anderson Cancer Center, el Deutsche Krebsforschungs Zentrum (DKFZ) y el National Cancer Institute, entre otros, permitirán a los médicos en formación tener contacto con centros clínicos y de investigación que se encuentran en la vanguardia de la oncología.

De este modo, a través de las diferentes etapas de su formación, los becados de oncología médica del convenio INC-CAS-UDD podrán tener una visión de la práctica de la oncología médica en el sector público y privado, facilitando su inserción laboral futura en ambos escenarios.

Por otro lado, a través del convenio entre el INC y la UDD se ha implementado un modelo innovador de acercar a los médicos internistas a la formación de oncología médica, estableciendo una rotación en el INC para los becados de Medicina Interna de la UDD. De esta forma los médicos internistas en formación podrán acercarse a la especialidad de oncología médica, históricamente subrepresentada en la formación de pregrado.

### Referencias

1. Swain S, Baselga J, Kim S, et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER-2Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015; 372:724-34.
2. [www.globocan.iarc.fr](http://www.globocan.iarc.fr)
3. [www.deis.cl](http://www.deis.cl)
4. [www.stats.oecd.org](http://www.stats.oecd.org)
5. Erikson C, Salsberg E, Forte G, et al. Future supply and demand for oncologists: Challenges to assuring access to oncology services. *J Oncol Pract* 3:79-86, 2007.
6. Stitzenberg K. *Oncology Workforce Studies: Moving Beyond the Head Count.* *J Oncol Pract* 11:38-40, 2015.
7. Guillou M. Estudio de Brechas de Oferta y Demanda de Médicos Especialistas en Chile - Colaboración Técnica Banco Mundial - Gobierno de Chile. Subsecretaría de Redes Asistenciales. Ministerio de Salud. Enero de 2010.
8. OECD (2013), *Cancer Care: Assuring Quality to Improve Survival*, OECD Health Policy Studies, OECD Publishing, Paris. DOI: <http://dx.doi.org/10.1787/9789264181052-en>.

## Innovaciones, avances, novedades de las imágenes en oncología

**Dr. Giancarlo Schiappacasse F.**

**Dr. Claudio Silva F-A.**

**Dr. Andrés Labra W.**

**Dr. Guillermo Chong M.**

Médicos radiólogos

**Dr. Arturo Baeza L.**

Médico Nuclear

**Dr. Matías Molina V.**

Residente de Radiología

Departamento de Imágenes

Clinica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

Contacto: [gshiappacasse@alemana.cl](mailto:gshiappacasse@alemana.cl)

### Introducción

La oncología ha experimentado en los últimos años un gran avance en sus tratamientos y por ende en sus resultados. De modo similar, las imágenes en general y aquellas modalidades utilizadas en oncología también han experimentado un gran desarrollo, siendo capaces no sólo de establecer un diagnóstico morfológico, sino un sustrato funcional, tanto a través de propiedades intrínsecas de cada tejido y de la respuesta de estos a variadas terapias. Así por ejemplo, el PET corresponde a una modalidad de imagen funcional cuya utilidad depende del trazador que utilizemos. El más conocido es la 18-FDG (Fluorodeoxiglucosa), que permite evaluar el metabolismo de los tejidos, incluyendo en su campo de acción variados tumores, entre ellos algunos en los cuales su utilización es menos conocida, como las lesiones tumorales cerebrales primarias. Otros trazadores como el Ga68/DOTATATE permiten evaluar aquellos tejidos que expresan receptores para somatostatina, principalmente tumores de origen neuro-endocrino. También, recientemente,

ha sido desarrollado un marcador que muestra afinidad por las lesiones tumorales de origen prostático al ligarse a un receptor de transmembrana llamado PSMA.

En el campo de la resonancia magnética (RM), su desarrollo ha permitido no sólo mejorar sustantivamente la calidad de imagen y el tiempo de adquisición, siendo capaz de visualizar lesiones subcentimétricas de manera precisa, sino que ha permitido, a través del desarrollo de nuevas secuencias como la difusión, evaluar en forma indirecta el grado de celularidad de la lesión tumoral y por ende ser capaz de evaluar la respuesta a distintas terapias. Permite también con gran sensibilidad detectar lesiones muy pequeñas, lo que es de gran utilidad por ejemplo en metástasis hepáticas. Además, el desarrollo de la RM ha permitido en la actualidad la evaluación y etapificación local de neoplasias pulmonares y cáncer de próstata, lo que conlleva una enorme ventaja en su diagnóstico y tratamiento.

En este capítulo abordaremos los ítems previamente mencionados y su rol en el diagnóstico y control de los pacientes oncológicos.

### **Tomografía de Emisión de Positrones (PET) en tumores del sistema nervioso central**

El manejo de los tumores del sistema nervioso central (SNC) es un proceso complejo y multidisciplinario. La caracterización de dichas lesiones presenta algunos desafíos que habitualmente no están presentes en la evaluación de otras neoplasias, como por ejemplo, la determinación de sus límites, que puede ser difícil, fundamentalmente debido a la naturaleza infiltrativa de muchas de éstas. Por otro lado, la presencia de la barrera hematoencefálica (BHE) también impide, en muchos casos, la adecuada difusión de medios de contraste (para estudios como Tomografía Computada o Resonancia Magnética) <sup>(1)</sup>. Aunque generalmente en lesiones de alto grado existe una disrupción de la barrera, este proceso no siempre ocurre y, por otro lado, en algunas lesiones de bajo grado sí se evidencia compromiso de la BHE.

Una característica importante en los tumores del SNC es que virtualmente todos presentan progresión o recurrencia en algún momento de su evolución, incluso los de menor grado. Es por esto que la valoración precoz de la desdiferenciación tumoral o recidiva (cuando el paciente ya ha sido tratado), es un punto importante en el seguimiento y permite determinar el comienzo de la terapia anti-tumoral. La adecuada evaluación de la respuesta al tratamiento es clave. Sin embargo, esta puede ser particularmente compleja y en muchos casos la distinción entre recurrencia y efectos del tratamiento es difícil o tardía, si se hace en base a los métodos de estudio tradicionales <sup>(2)</sup>.

En la actualidad la Resonancia Magnética (RM) corresponde al estándar de referencia en la evaluación de tumores cerebrales, ya que realiza una adecuada valoración de las características anatómicas, además de permitir la evaluación de algunos fenómenos asociados como necrosis, hemorragia intratumoral, edema o efecto de masa. Asimismo, posee algunas herramientas funcionales como la perfusión o espectroscopía, que otorgan

información adicional. Pese a esto, la RM presenta algunas limitaciones, tales como la diferenciación entre radionecrosis versus recurrencia. También puede tener baja sensibilidad para diferenciar algunas lesiones de origen neoplásico de aquellas de origen vascular o inflamatorio. De la misma forma, la RM puede tener un rendimiento subóptimo para determinar focos de mayor grado celular en el interior de una lesión tumoral heterogénea, lo que es fundamental para determinar su clasificación.

En los últimos años la utilización de la Tomografía de Emisión de Positrones (PET) en la evaluación de neoplasias tales como carcinoma o sarcoma de partes blandas, ha aumentado significativamente, constituyendo en muchos casos, un pilar fundamental en el diagnóstico y seguimiento de estas patologías. De la misma forma, existe creciente y abundante evidencia que apoya la utilización de este método para tumores del SNC.

El PET corresponde a una imagen funcional 3D, en la cual por medio del uso de radiofármacos tales como glucosa, aminoácidos o bases nitrogenadas, marcados con un isótopo radioactivo, se puede evaluar distintos aspectos del metabolismo celular (por ejemplo, consumo energético, síntesis proteica o síntesis de ADN) el cual se encuentra generalmente incrementado en lesiones tumorales que presentan altos índices de mitóticos. En la actualidad, la tecnología disponible en nuestra clínica permite realizar corrección y fusión de estas imágenes funcionales PET con imágenes anatómicas tales como la tomografía computada (TC) o, mejor aún, la RM. Así, podemos obtener información funcional y anatómica en un mismo estudio y proporcionar un significado funcional a las alteraciones morfológicas. El radiofármaco más disponible en nuestro medio es la F18-Fluorodeoxiglucosa (FDG), sobre la cual también existe la mayor cantidad de literatura científica <sup>(1,2)</sup>.

La evidencia disponible demuestra que en las lesiones del SNC existe una relación directa entre el grado tumoral y la captación del radiofármaco. De esta forma, las lesiones de alto grado (habitualmente Grado III-IV de la OMS) presentan intenso aumento del metabolismo, y por otro lado las lesiones de menor grado



(I-II de la OMS) son habitualmente hipometabólicas-hipocaptantes<sup>(3)</sup>. Así es posible caracterizar áreas de distinto grado en una misma lesión tumoral, permitiendo detectar las regiones de mayores índices mitóticos y, en caso de ser necesario, dirigir la biopsia a esta zona.

Dado que en las neoplasias de bajo grado el metabolismo se encuentra menos acelerado, la captación de los diversos trazadores es también menor. Esto es una desventaja para un radio-fármaco como el FDG, ya que los focos no intensamente captantes son más difíciles de diferenciar del resto del parénquima cerebral sano, que de por sí tiene una captación basal de glucosa elevada (sustrato energético exclusivo). Por lo tanto, es de utilidad recurrir a otros trazadores, tales como la Tirosina (aminoácido) o Timidina (base nitrogenada) que son, en cantidades variables, incorporadas por los tumores de bajo grado y en forma prácticamente nula por el parénquima cerebral normal. Dichos trazadores se encuentran actualmente disponibles en nuestro país.

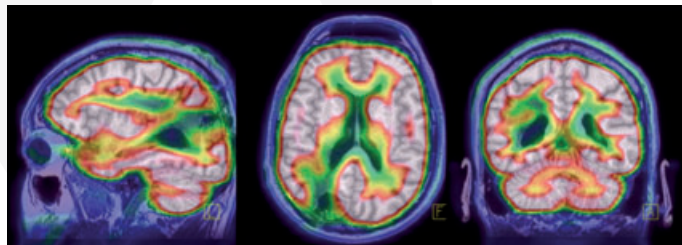
Es importante destacar que las imágenes metabólicas permiten una mejor delimitación de los volúmenes para la realización de radioterapia, dado que en muchos casos la elaboración de ésta con el uso de la RM es compleja, debido a que no es inhabitual que las lesiones de alto grado presenten significativo edema, lo que dificulta la determinación de los límites. Incluso existe evidencia que sugiere que la incorporación de la información metabólica aportada por el PET en la determinación de los volúmenes tumorales cambia su extensión, lo que determina una mayor sobrevida (en tumores de comportamiento anaplástico).

En cuanto a meningiomas, es conocido el hecho de que estas lesiones expresan receptores de somatostatina del tipo 2, por lo que el uso del PET con radiotrazadores análogos (tales como el DOTATATE-DOTANOC) ha sido introducido en los últimos años para la evaluación de la extensión de este tipo de tumores. Se ha demostrado que las imágenes ofrecen alta precisión diagnóstica para delinear el meningioma y diferenciarlo del tejido normal adyacente, incluso en tumores recurrentes, con una

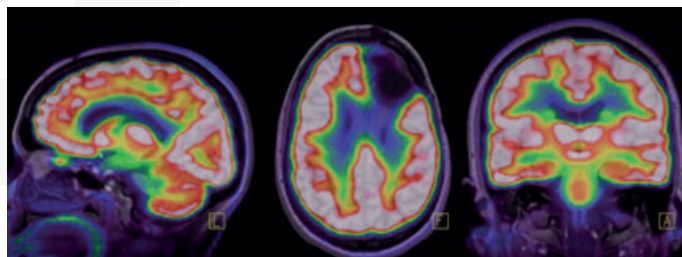
sensibilidad de aproximadamente 90% (vs 79% en RM), con especificidades comparables y elevadas. Esta misma característica lo hace un estudio ideal para la evaluación pre-tratamiento cuando se desea aplicar radioterapia.

Otro elemento importante en el seguimiento de las neoplasias del SNC es la diferenciación entre recurrencia versus radio-necrosis, proceso en el cual las imágenes anatómicas pueden tener limitaciones. Existe abundante literatura que apunta a que las lesiones que corresponden a radio-necrosis no presentan aumento del metabolismo (y por lo tanto presentan muy poca o nula captación del radiofármaco) (Figura 1). Sin embargo cuando existe recurrencia, se observa significativa mayor concentración del trazador, con sensibilidad y especificidad aproximadamente de un 90% (Figura 2).

**Figura 1. (PETa)** Estudio F18-FDG que muestra que el foco en cuestión presenta aumento del metabolismo glucídico, sugerente de recidiva.



**Figura 2. (PETb)** Estudio F18-FDG que muestra que el foco estudiado no muestra aumento del metabolismo glucídico, sugerente de radionecrosis.



La adecuada y rápida evaluación, en cuanto a la respuesta al tratamiento, permite la suspensión precoz de tratamientos ineficientes y la incorporación de una terapia de segunda línea en forma oportuna cuando esta sea necesaria, además de reducir la exposición del paciente a una terapia innecesaria con los efectos adversos asociados<sup>(4)</sup>. La evaluación con métodos de

imagen estándar (fundamentalmente la RM) puede requerir de varios meses para determinar la respuesta a tratamiento. En los últimos años se ha generado bastante evidencia que muestra que con distintos trazadores (particularmente la timidina), es posible determinar la respuesta a la quimioterapia en forma

temprana, incluso tan precoz como 1-3 semanas después de la primera aplicación <sup>(3,4)</sup>.

A continuación se expone una tabla resumen de las recomendaciones en el uso del PET con F18-FDG para tumores del SNC.

**Tabla 1.** Resumen de las recomendaciones en el uso del PET con F18-FDG para tumores del SNC

	Sociedad Germana de MN	Sociedad Suiza de MN	Colegio Americano de Radiología
Diferenciación entre recurrencia y radionecrosis	Recomendada	Recomendada	Recomendada
Identificación de desdiferenciación maligna en lesiones de bajo grado	Recomendada	Recomendada	Recomendada
Determinación del sitio de biopsia en gliomas	Recomendada	Recomendada	Recomendada
Determinación de la agresividad biológica del tumor	Recomendada	Recomendada	Recomendada
Determinación de tumor residual post-cirugía	Recomendada	Recomendada	Recomendada

### PET en tumores neuroendocrinos

Los tumores neuroendocrinos (TNE) representan un grupo heterogéneo de enfermedades, que presentan una tasa de aproximadamente 35/100.000 personas en Estados Unidos. Se caracterizan por la presencia de receptores de somatostatina, lo que ha hecho posible obtener imágenes de estos tumores con un grupo especial de fármacos con afinidad por estos receptores.

Los fármacos utilizados tienen una estructura común: un isótopo emisor beta (Ga-68), un quelante llamado DOTA y el péptido-ligando para receptores de somatostatina. Los ligandos utilizados son TATE, NOC y TOC. De esta manera los fármacos son llamados según el ligando, es decir, Ga-68- DOTA-TATE, Ga-68-DOTA-NOC y Ga-68-DOTA-TOC.

Todos estos péptidos tienen afinidad para receptores de somatostatina (RS) 2 y 5. El DOTANOC también tiene afinidad por RS3<sup>(5)</sup>. El uso de DOTA-TATE y DOTA-NOC tiene la ventaja del posible intercambio del Ga-68 por Lu-177, lo que permite el tratamiento de TNE.

Se utiliza en indicaciones precisas, la primera corresponde a TNE gastro-entero-pancreáticos. Ellos sintetizan y secretan péptidos activos que pueden producir una variedad de síntomas. Aunque son principalmente esporádicos, también pueden verse en el contexto de síndromes familiares como el Síndrome de Neoplasias Endocrinas Múltiples IIa (NEM IIa), Von Hippel-Lindau y Neurofibromatosis tipo I.

Pueden ser divididos en carcinoides intestinales y TNE del páncreas. Los carcinoides intestinales ocurren principalmente en el íleon distal, seguido del recto y el apéndice. Cuando tienen potencial maligno,

producen metástasis a linfonodos regionales y al hígado principalmente. El diagnóstico es multimodal. El PET con péptidos derivados de somatostatina marcados con Ga-68 (Ga-68-DOTA-SST) se puede usar durante la etapificación y seguimiento. Los resultados publicados, con variaciones menores, se encuentran en niveles de 90% para sensibilidad y especificidad (Figura 3). Un hecho significativo es que los tumores que expresan receptores, pueden ser tratados con terapia de radionúclidos<sup>(6)</sup>. A medida que los tumores neuroendocrinos son más indiferenciados, expresan menor cantidad de receptores de somatostatina, por lo que el hecho de no captar Ga-68-DOTA-SST indica un tumor más indiferenciado y de peor pronóstico.

Otra aplicación es en tumores neuroendocrinos pulmonares. Los pulmones corresponden al segundo sitio más frecuente para tumores neuroendocrinos luego de los tumores pancreático-intestinales y representan aproximadamente el 22% del total. Los datos publicados son menores que los conocidos para la localización pancreático-intestinal, sin embargo, indican valores de sensibilidad y especificidad similares, en el nivel de 90%<sup>(6)</sup>.

También se ha utilizado en la evaluación de feocromocitomas y paragangliomas. Los paragangliomas son tumores que se desarrollan de células pluripotenciales de la cresta neural y están asociados con neuronas del sistema nervioso autónomo. Los más frecuentes son los feocromocitomas, que se desarrollan de la médula suprarrenal.

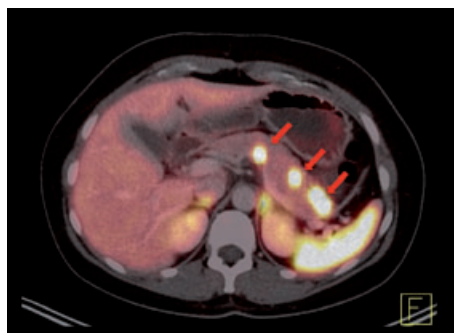
El diagnóstico generalmente es clínico. La imagen se usa para la localización y evaluación de resecabilidad (Figura 4). Las glándulas suprarrenales presentan captación aumentada de Ga-68-DOTA-SST, por lo que la localización de lesiones locales pequeñas está limitada, sin embargo, tiene sensibilidad superior al 95% en la detección de compromiso extra-adrenal y en paragangliomas extra-adrenales<sup>(6)</sup>.

### PET en cáncer de próstata

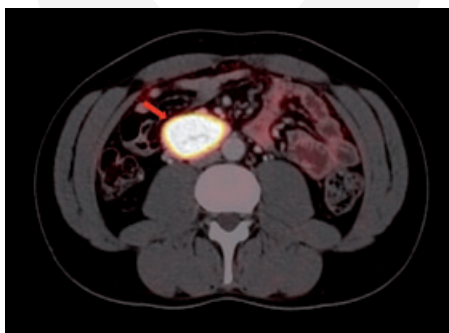
La exacta evaluación de extensión a distancia del cáncer de próstata ha sido un objetivo difícil de alcanzar. Durante los últimos años se ha usado el PET con colina para su evaluación, sin embargo este trazador presenta limitaciones, especialmente en pacientes con Antígeno Prostático Específico (APE) bajo.

La mayoría de los cánceres de próstata expresa un antígeno de superficie conocido como antígeno prostático específico de membrana, por lo que es un blanco obvio para su uso en imagen y en terapia.

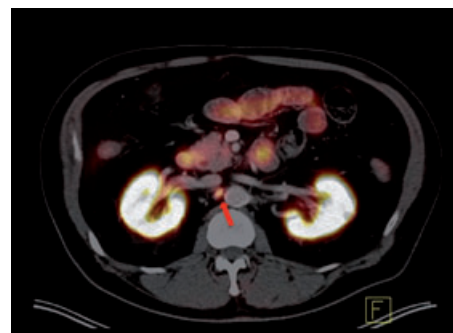
A principios de 2012, se tienen las primeras publicaciones del uso en humanos de un nuevo trazador desarrollado en el Centro de Investigación de Cáncer de Alemania, DKFZ, ubicado en Heidelberg. Este trazador llamado Ga-68-PSMA-HBED-CC, corresponde a un ligando de alta afinidad por el PSMA y luego de unirse a este receptor, se internaliza en la célula<sup>(7,8)</sup>. Además de su alta afinidad, este trazador no tiene acumulación fisiológica en hueso, por lo



**Figura 3.** Tumores neuroendocrinos pancreáticos múltiples, que presentan marcada captación de Ga-68-DOTATATE.



**Figura 4.** Paraganglioma con marcada captación de Ga-68-DOTATATE



**Figura 5.** Pequeña adenopatía retroperitoneal con captación de ligando para PSMA marcado con Ga-68, consistente con compromiso secundario de cáncer de próstata.

que permite una buena delimitación de lesiones. En general, el PSMA-PET demuestra una exactitud 10% mayor que Colina-PET. Esta diferencia es aún mayor para niveles bajos de PSA<sup>(9,10,11)</sup>.

El PSMA-PET/CT se ha usado en dos grupos de pacientes: a) durante la evaluación inicial, para la etapificación, donde ha demostrado sensibilidad y especificidad que varían entre 80-90%<sup>(9)</sup>, y b) en pacientes con recidiva bioquímica, en que ha mostrado una sensibilidad de hasta 85% en pacientes con PSA < 2 ng/ml<sup>(10,11)</sup> (Figura 5).

### Rol de la difusión en RM en patología oncológica abdominal

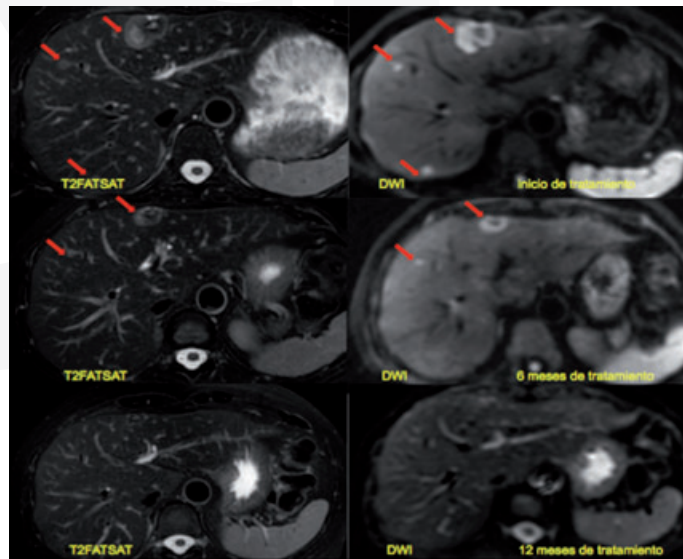
Las secuencias ponderadas en difusión (DWI – *diffusion weighted imaging*) en resonancia magnética (RM) se caracterizan por representar el movimiento aleatorio de las moléculas de agua en los tejidos. Las moléculas de agua libre están en constante movimiento aleatorio o browniano, pero cuando están en un microambiente celular, este movimiento está restringido por las membranas celulares. De esta forma, existe mayor restricción a las moléculas de agua en las secuencias ponderadas en difusión en tumores hiper celulares e hipervasculares.

El mapa ADC (*apparent diffusion coefficient* o coeficiente de difusión aparente), es un parámetro cuantitativo que se calcula a partir de la difusión y que combina los factores de perfusión capilar y de difusión de las moléculas de agua<sup>(12)</sup>.

El grado de restricción a la difusión de las moléculas de agua va a depender del grado de celularidad y de la integridad de las membranas celulares, por lo que en tumores malignos en los cuales se encuentra reducida la matriz extracelular se aprecia una disminución del valor ADC. Este parámetro es utilizado no sólo en la caracterización de detección de tumores, sino que también es ampliamente utilizado en la monitorización de la respuesta a tratamiento<sup>(13)</sup>. Hay estudios que demuestran que el incremento del valor del mapa ADC (y, por ende, una caída en el valor de la difusión), implica una respuesta favorable al tratamiento realizado<sup>(14)</sup>.

En el hígado esta secuencia es utilizada como un parámetro más en el diagnóstico diferencial de lesiones focales. Por ejemplo, se ha demostrado que lesiones como metástasis, hepatocarcinomas o hiperplasias nodulares focales muestran un valor de ADC más bajo que lesiones benignas como hemangiomas. Otros trabajos también han demostrado una diferencia en el valor del ADC entre las lesiones benignas y las malignas. Otro valor en estas secuencias es que permiten una alta sensibilidad en la detección de pequeñas lesiones como metástasis hepáticas, siendo de mayor utilidad al comparar con secuencias realizadas con contraste intravenoso y PET. En ese sentido, la realización de RM es de invaluable valor por ejemplo en cáncer de colon, donde es fundamental la caracterización y la evaluación del número de metástasis, que influye en el tratamiento y en la probabilidad de curación<sup>(15)</sup> (Figura 6).

**Figura 6.** Seguimiento de metástasis hepáticas en paciente con cáncer de mama. No se pudo utilizar contraste paramagnético debido a contraindicaciones. Se exponen imágenes comparativas T2FATSAT versus difusión al momento del diagnóstico, a los 6 y 12 meses post inicio de la quimioterapia, demostrando la regresión de las lesiones con el tratamiento (flechas rojas).



En tumores renales también se ha demostrado utilidad de esta secuencia, dado que los tumores malignos muestran un menor valor ADC respecto de las lesiones de origen benigno.

En glándulas suprarrenales, la detección de nódulos o masas es relativamente frecuente en la práctica diaria y en ese sentido la posibilidad de contar con una secuencia que ayude a una mejor caracterización de ellas es de gran utilidad. Se ha demostrado que tumores benignos (como los adenomas), muestran un valor ADC mayor que las metástasis.

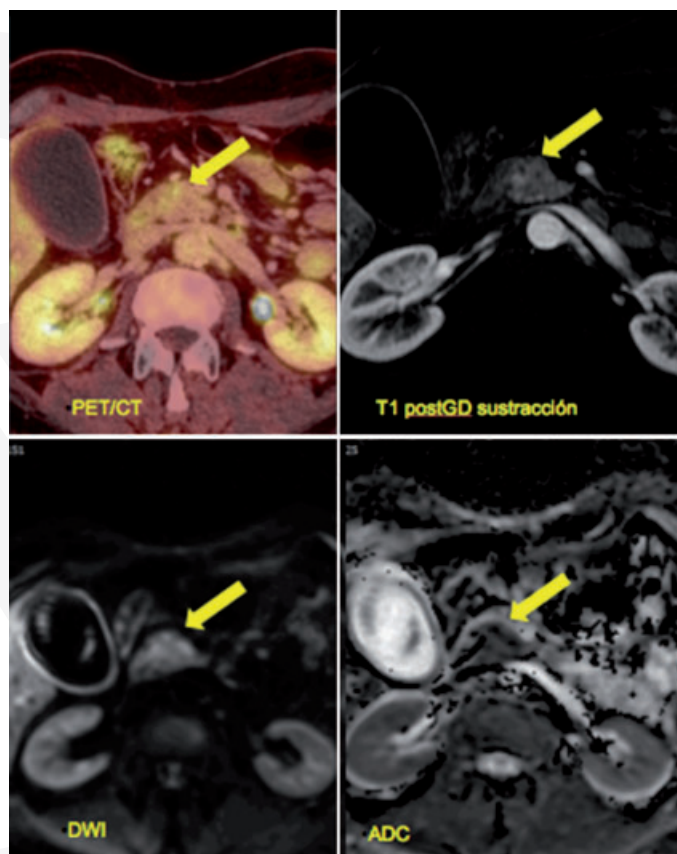
En el páncreas, también muestra utilidad por cuanto las lesiones malignas como el adenocarcinoma muestra valores de ADC menores. Esto último se encuentra relacionado a factores como una mayor celularidad y mayor grado de fibrosis. También se observa una alta sensibilidad de la difusión en la detección de lesiones pequeñas (menores de 10 mm), lo que es muy relevante por ejemplo en la evaluación de TNE (Figura 7). En algunos pacientes en los que no es posible utilizar contraste intravenoso, la difusión se transforma en una secuencia de utilidad en el control y evaluación de los pacientes.

En conclusión, la DWI y su correlato con el valor ADC, corresponden a secuencias de utilidad cada vez mayor, por cuanto permiten la diferenciación entre lesiones benignas y malignas, evaluación de tumores y su respuesta a tratamiento, caracterización de las lesiones y cuantificación de su número (como por ejemplo, del número de metástasis hepáticas) <sup>(16)</sup>.

### Rol de la RM de tórax en la evaluación del cáncer pulmonar

El cáncer pulmonar broncogénico es la primera causa de mortalidad asociada a neoplasias en el mundo, responsable de 264.000 muertes durante el 2012 en Europa (ASR de 36,5 por 100.000 casos) <sup>(17)</sup>. En Estados Unidos se estima que fallecerán por esta causa 159.480 personas durante el 2013 <sup>(18)</sup>. En Chile la realidad no es diferente, concentrando el mayor número de muertes por cáncer en esta patología (33,4% en hombres y 18,3% en mujeres, quinquenio 2003-2007) y con una tasa de mortalidad de 133,5 por 100.000 (año 2009). En gran parte, la mortalidad asociada está dada por la extensión al momento diagnóstico, lo que determina una ominosa tasa de sobrevivencia a 5 años de un 15% <sup>(17)</sup>.

**Figura 7.** Paciente de 54 años en estudio por posible neoplasia pancreática primaria. El estudio en el PET/CT demostró una lesión sugerente pero de baja captación del trazador. Se complementó el estudio con RM de páncreas, que demostró la lesión en la cabeza que presentaba tenue captación del contraste paramagnético pero marcada restricción en la difusión (flechas amarillas).



Las imágenes juegan un rol relevante en la detección, así como en la adecuada caracterización y etapificación de las neoplasias pulmonares, para guiar la mejor terapia y monitorear respuesta <sup>(19)</sup>. Habitualmente el estudio de detección habitual es una TC de tórax, la cual mediante su capacidad de resolución permite identificar nódulos subcentrímetros, y proporcionar información morfológica de éstos. Sin embargo, carece de la capacidad de poder determinar factores funcionales y metabólicos relevantes para poder diagnosticar un proceso neoplásico, y está asociado a una exposición a radiación ionizante.

Otra técnica disponible, y que es utilizada actualmente como el estándar de referencia no invasiva para caracterización y estadiación de lesiones neoplásicas, es el PET/CT. Esta técnica hace uso de la capacidad de registrar en una molécula de glucosa marcada con un isótopo radioactivo (FDG), la identificación de tejido metabólicamente activo, que se puede asociar a tejido neoplásico, pero también se puede encontrar en tejido inflamatorio, la principal fuente de falsos positivos de la técnica<sup>(20)</sup>. Se suma además el hecho de que a la dosis de radiación utilizada por tomografía computada, se le agrega la dosis generada por la administración del isótopo radioactivo. Es por estos considerandos, que se estima que una técnica ideal para el enfrentamiento de las neoplasias pulmonares sería una que pudiera conjugar la capacidad de detección, caracterizar metabólicamente y cuantificar el comportamiento de la lesión sospechosa, a la vez de poder evitar el uso de radiación ionizante.

Los rápidos desarrollos de la tecnología de RM, tanto en potencia de gradientes como en campos magnéticos, han llevado al desarrollo de nuevas aproximaciones de las imágenes del tórax. Esto incluye las imágenes por DWI basadas en las tasas de difusión generadas por movimientos al azar y browniano de las moléculas de agua a través de membrana, y es capaz de identificar cuando hay restricción al desplazamiento, siendo susceptible de cuantificarse mediante mapas ADC. Ello permite diferenciar tejidos normales de patológicos, mediante esta aproximación a densidad y viabilidad celular<sup>(21)</sup>. Esta técnica está ampliamente estudiada en enfermedades intracraneanas como isquemia cerebral, epilepsia y demencia entre otros<sup>(22)</sup>. El desarrollo de imágenes eco-planares (EPI), gradientes de alta amplitud, bobinas multicanales y técnicas de imagen en paralelo han permitido reducir la distorsión de imagen y mejorar la relación señal-ruido, permitiendo su aplicación en otras áreas del cuerpo<sup>(23)</sup>.

Una aplicación avanzada se refiere a la identificación de la señal de movimiento incoherente intravoxel dentro de la señal contenida en difusión. En 1988 se describió por primera vez la técnica de "*intravoxel incoherent motion*" (IVIM), mediante una

aplicación extraída desde la secuencia de difusión convencional. Esta aplicación permite extraer de la información nativa de difusión, la señal diferenciada de movimiento al azar de aquella generada por flujo microvascular, generando una imagen diferenciada de movimiento por difusión de membrana y perfusión<sup>(24)</sup>. La determinación de la fracción de perfusión "*f*" se encontró limitada en ese momento, por la escasa capacidad de los resonadores de la época para poder generar la suficiente relación señal/ruido para que fuera aplicable clínicamente. Con la capacidad tecnológica actual, esto se ha logrado, por lo que ha resurgido esta aplicación en publicaciones recientes<sup>(25,26)</sup>.

La ventaja de esta técnica sería poder estudiar el patrón vascular, sin requerir el uso de medio de contraste endovenoso. En los tiempos actuales, se ha buscado disminuir el uso de gadolinio endovenoso, dada la aparición de la esclerosis nefrogénica sistémica y la asociación al uso de éste. IVIM permite estimar flujo evitando el uso de estos agentes, y permite una aproximación a las características de perfusión tisular. Esta técnica se ha asociado a la determinación de características histológicas del tejido neoplásico y se plantea que incluso pudiera contribuir información en el desarrollo angiogénico de dicha patología. La técnica IVIM ha sido utilizada previamente en lesiones hepáticas, pancreáticas y renales, logrando caracterizar tejidos neoplásicos en cuanto a su grado de celularidad e incluso discriminando de aquellas lesiones benignas<sup>(27,28,29,30)</sup>.

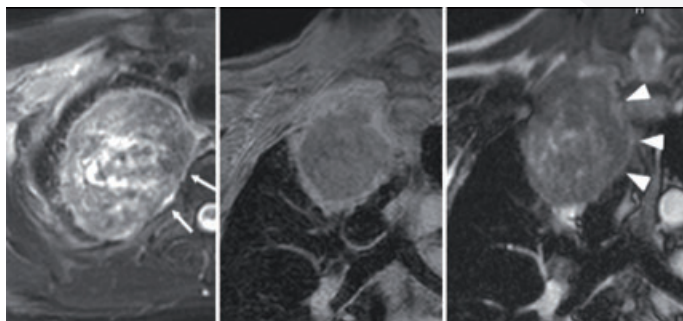
Si bien existen grupos que han explorado la técnica de DWI en evaluación de neoplasias pulmonares, con resultados dispares<sup>(31,32,33,34,35,36)</sup>, éstas se han visto limitadas (principalmente) por dificultades técnicas asociadas a artefactos producidos por movimiento respiratorio, dadas largos períodos de apnea requeridos. La tecnología actual permite obtener imágenes de mayor calidad, con tiempos de adquisición menores y con sincronización al ciclo respiratorio, lo que reduce este artefacto.

Una de las aplicaciones clínicas de importancia de la RM de tórax es poder disponer de información de las características tisulares del cáncer y así evaluar el estadio T de un tumor. En

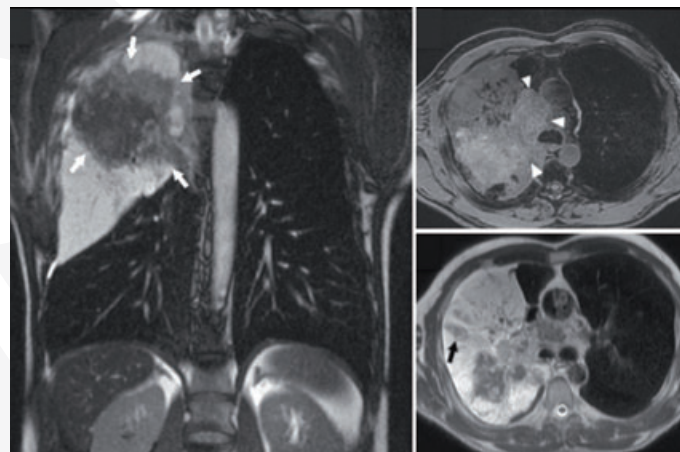
particular, es de la mayor importancia distinguir entre aquellos T3 y T4 dado que ello va a determinar también la resecabilidad (Figura 8). La RM de tórax es superior a la TC para la evaluación del pericardio, el corazón y los vasos mediastínicos, pudiendo determinar con mayor certeza invasión de vena cava superior o extensión por venas pulmonares. También es superior en poder distinguir la masa pulmonar de la atelectasia post-obstruktiva y pudiendo crear una mejor delimitación de aquellas áreas de fibrosis por radioterapia. En secuencias ponderadas en T2 las atelectasias post-obstruktivas y las neumonitis tienden a tener una mayor intensidad de señal que los tumores centrales<sup>(37)</sup> (Figura 9). Otro beneficio de la RM es la demostración de pequeños implantes pleurales en el contexto de un derrame pleural de origen neoplásico (Figura 10).

Para la evaluación del estado N, también se ha demostrado la utilidad de esta técnica en comparación con el PET/CT, especialmente en aquellos linfonodos menores de 10 mm, donde en secuencias STIR TSE las lesiones metastásicas tienden a tener alta señal, mientras que aquellas no neoplásicas son hipointensas<sup>(38)</sup>.

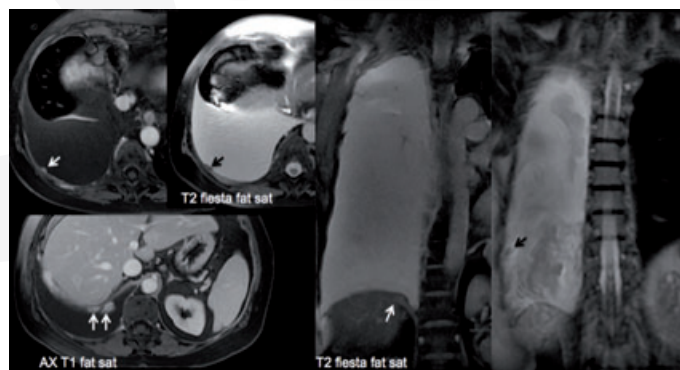
**Figura 8.** (Tumor de Pancoast). Imagen axial T2 Fat-Sat que muestra lesión hiperintensa apical derecha, sin invasión vertebral (cabezas flecha). En imagen T1 post contraste se identifica claramente la invasión de la pared torácica apical y compromiso de plexo braquial. Finalmente, imagen axial T2 muestra que no hay invasión de estructuras mediastínicas (Imagen cortesía de Dr. Arthur Souza Facultad de Medicina Rio Preto, Brasil. Reproducida con autorización del autor).



**Figura 9.** (Masa vs atelectasia). Imagen coronal T2 muestra el tumor hipointenso en el LSD, y la hiperintensidad dada por el tejido atelectásico. Nótese la clara diferenciación entre ambos tejidos (cabezas flechas). En imagen axial T1 post contraste podemos ver las múltiples adenopatías mediastínicas e hiliares. En imagen axial T2 se identifica imagen hipointensa en el espesor de la atelectasia, sugerente de metástasis. (Imagen cortesía de Dr. Arthur Souza Facultad de Medicina Rio Preto, Brasil. Reproducida con autorización del autor).



**Figura 10.** (Metástasis pleurales). Imágenes axiales T1, T2 Fat-Sat y coronales T2 FIESTA Fat-Sat que revelan nódulos en la superficie pleural en contexto de derrame pleural neoplásico. (Imagen cortesía de Dr. Arthur Souza Facultad de Medicina Rio Preto, Brasil. Reproducida con autorización del autor).



Otra utilidad radica en la determinación de zonas de mayor densidad celular con secuencias DWI que permite guiar la toma de decisión de zona de realización de una óptima biopsia percutánea<sup>(39,40)</sup>.

Las proyecciones de esta área de desarrollo son crecientes, y actualmente se trabaja en protocolos de diagnóstico, manejo y pronóstico basado en esta información. Clínica Alemana se ha unido a esta línea de desarrollo y actualmente se encuentran en curso trabajos de investigación de esta temática, y nuestro Departamento de Imágenes participa de grupos internacionales de desarrollo de esta tecnología.

### Avances imagenológicos en cáncer prostático: estudio con RM

El cáncer de próstata es la neoplasia maligna más frecuente en hombres y la segunda causa de muerte. En Chile, según fuentes del Ministerio de Salud (MINSAL), hay aproximadamente 4 mil nuevos casos al año y 1500 muertes/año, con una alta prevalencia en hombres sobre los 50 años. De éstos, un 34% aproximadamente tendrá pruebas histológicas de cáncer y en pacientes sobre los 80 años más de un 70% las tendrá. Sin embargo la sobrevida a 5 años sigue siendo elevada, alcanzando el 95%.

El uso del antígeno prostático específico (APE) como una herramienta de "screening" ha demostrado disminuir la mortalidad del cáncer de próstata en las últimas décadas, sin embargo presenta muy baja especificidad (aproximadamente 36%) ya que un 70-80% de los ascensos del APE están explicados por causas benignas como hiperplasia adenomatosa, elementos degenerativos o bien cambios inflamatorios. Además el APE en conjunto con la biopsia transrectal guiada por ultrasonido nos ha puesto en el escenario de que una alta fracción de los cánceres diagnosticados por biopsia no son letales <sup>(41)</sup>.

El examen clínico rectal (tacto rectal) ha ido perdiendo valor en los últimos años, ya que es un examen incómodo para los pacientes con mucha variabilidad inter-observador. Sólo es capaz de detectar lesiones sospechosas posteriores y periféricas de la glándula prostática, por lo que su sensibilidad es muy baja (no mayor de un 40%).

La biopsia transrectal bajo ultrasonido nos permite determinar el grado histológico de Gleason, que se correlaciona con la extensión de la enfermedad y el pronóstico. Sin embargo, la biopsia

sistemática por sextantes presenta falsos negativos debido a que aproximadamente un 15% de los cánceres significativos no son detectados por encontrarse en zonas de difícil acceso como el ápex, zona de transición anterior y en el estroma fibromuscular anterior. También puede existir submuestreo de algunos cánceres significativos, ya que un 40% de los cánceres detectados evidencian subestimación del score de Gleason en la anatomía patológica final. En otros casos existe sobremuestreo, lo que lleva a que un 40% aproximadamente de los cánceres no significativos sean detectados de forma casual, lo que produce sobrediagnósticos y sobretratamientos.

La RM ha evolucionado en los últimos 5 años como una modalidad de imágenes avanzada para la evaluación del cáncer prostático. La reciente aparición de equipos de mayor resolución como 3 Tesla, que permiten obtener imágenes de alta resolución de contraste de los tejidos, su capacidad de adquirir imágenes en modalidad multiplanar, las mejoras de técnicas morfológicas potenciadas en secuencias T2 y su combinación con técnicas funcionales de difusión y perfusión, han permitido que la RM multiparamétrica (RM-mp) tenga un fuerte impacto en la evaluación del cáncer de próstata.

Se ha establecido que la RM-mp es el mejor método para la detección y etapificación del cáncer prostático. Es una técnica de imagen que permite una adecuada evaluación de la extensión de la enfermedad en cánceres de riesgo intermedio y alto, como también guiar decisiones de tratamiento y definir diversos tratamientos. También la RM-mp tiene un rol en pacientes con cáncer prostático de bajo riesgo que se encuentran en vigilancia activa, como método de seguimiento o bien de reclutamiento, ya que puede excluir la presencia de enfermedad intraprostática significativa. Adicionalmente la RM-mp puede ser utilizada para ayudar a la preservación de los plexos nerviosos periprostáticos y de la continencia en planificación quirúrgica, como también puede ayudar a focalizar la radioterapia <sup>(42)</sup>.

Cada vez es mayor su utilidad como método de detección de lesiones sospechosas clínicamente significativas en estudios pre-biopsia

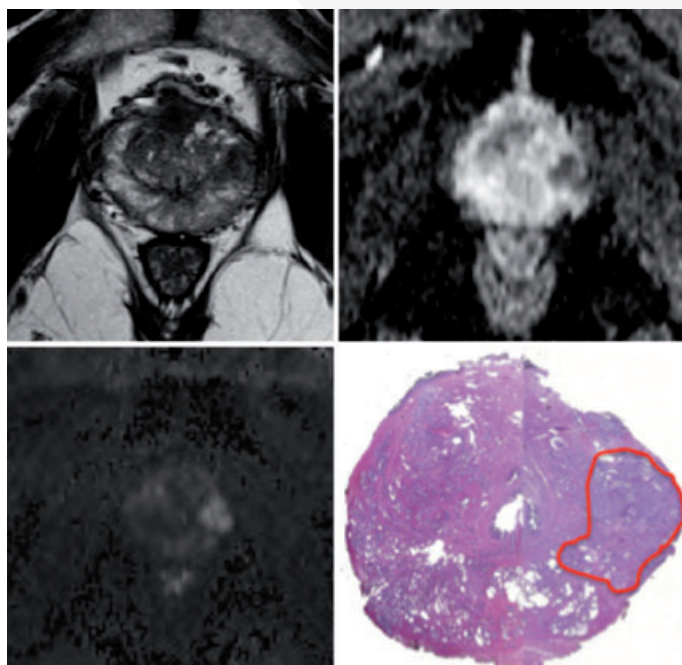


y en pacientes con biopsias negativas previas, para de esta forma ir a una biopsia "cognitiva" dirigida al lugar de sospecha por imágenes.

La RM-mp es capaz, por lo tanto, de detectar, localizar y etapificar con precisión, especialmente la extensión extracapsular; como también permite estimar con significativa correlación histopatológica el grado de Gleason, hallazgo que tiene utilidad para determinar lesiones clínicamente "significativas" y eventualmente definir la necesidad de una biopsia dirigida<sup>(43)</sup>.

Una utilidad muy importante que se debe considerar es que la RM-mp permite excluir cánceres de próstata "clínicamente significativos" con alta sensibilidad y especificidad (VPN: 95 – 98%), lo que permite disminuir la necesidad de biopsias innecesarias y por ende la morbilidad del procedimiento<sup>(44)</sup> (**Figura 11**).

**Figura 11.** Paciente 58 años. PSA 8,3 ng/ml. TRUS biopsia previa (-). RM-mp de próstata. Cortes axiales en secuencias potenciadas en T2, ADC, DWI y anatomía patológica. Lesión nodular de baja señal en secuencia T2 en zona periférica del lóbulo izquierdo, restringe en difusión (DWI) y presenta baja señal en mapa ADC. PI-RADS 4. Anatomía patológica demuestra adenocarcinoma Gleason 3+4 (pT2c) con significativa correlación con estudio de RM-mp.



## Resumen

En este capítulo hemos abordado en forma sucinta algunos tópicos de interés en relación al rol actual de las imágenes en oncología, con énfasis en nuevas técnicas y su beneficio en el diagnóstico de los pacientes oncológicos. Esto implica un desarrollo tecnológico y de capacidad diagnóstica de los radiólogos subespecialistas, que permiten apoyar el proceso de toma de decisiones clínicas. El enfrentamiento moderno del paciente oncológico implica una relación de trabajo estrecha entre el médico oncólogo y el radiólogo para la mejor decisión en técnica adecuada e interpretación certera de los resultados. Esto sin dudas que plantea un desafío para el médico oncólogo, dado que esta mayor capacidad diagnóstica lo enfrenta a estadios más precoces de las lesiones tumorales, pero así también permite disponer de una mayor variedad de alternativas diagnósticas (dentro de los cuales se encuentran el PET y la RM) que apoyan una mejor precisión en la correcta caracterización y adecuado control de los pacientes oncológicos.

## Referencias

1. Hottinger A, Levivier M, Negretti L, et al. PET Imaging in Glioma The Neuro-Oncologists Expectations. *PET Clin.* 2013;8(2):117-128.
2. Dunet V, Prior J. FET PET in Neuro-oncology and in Evaluation of Treatment Response. *PET Clin.* 2013; 8(2) 147-162.
3. Pirotte BJ, Lubansu A, Massager N, et al. Clinical impact of integrating positron emission tomography during surgery in 85 children with brain tumors. *J Neurosurg Pediatrics.* 2010; 5(5):486-499.
4. Chen W, Delaloye S, Silverman DH, et al. Predicting treatment response of malignant gliomas to bevacizumab and irinotecan by imaging proliferation with [18F] fluorothymidine positron emission tomography: A pilot study. *J Clin Oncol* 2007;25(30):4714-4721.
5. Ambrosini V, Fanti S. 68Ga-DOTA-peptides in the diagnosis of NET. *PET Clinics.* 2014; 9(1):37-42.
6. Shamim SA, Kumar A, Kumar R. PET/Computed Tomography in Neuroendocrine Tumor. *PET Clin.* 2015;10(3): 411-421.
7. Afshar-Oromieh A, Haberkorn U, Eder M, et al. [68Ga]Gallium-labelled PSMA ligand as superior PET tracer for the diagnosis of prostate cancer: comparison with 18F-FECH. *Eur J of Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39(6):1085-1086.
8. Schäfer M, Bauder-Wüst U, Leotta K, et al. A dimerized urea-based inhibitor of the prostate-specific membrane antigen for 68Ga-PET imaging of prostate cancer. *EJNMMI Res.* 2012;2(1):23.
9. Maurer T, Ambros B, Souvatzoglou M, et al. Staging of intermediate and high-risk

- prostate cancer using whole body 68Gallium-labelled ligand of prostate-specific membrane antigen PET/MRI. *The Journal of Urology*. 2014;191(4):e471.
10. Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, et al. Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(1): 11–20.
  11. Ceci F, Uprimny C, Nilica B, et al. 68Ga-PSMA PET/CT for restaging recurrent prostate cancer: which factors are associated with PET/CT detection rate?. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(8): 1284–1294.
  12. Soffia, P. Difusión por resonancia magnética: Bases y aplicaciones oncológicas en órganos extracraneales. *Rev Chil Radiol*. 2009;15:17-24.
  13. Bozgeyik Z, Onur MR, Poyraz AK. The role of diffusion weighted magnetic resonance imaging in oncologic settings. *Quant Imaging Med Surg*. 2013; 3(5):269-278.
  14. Sugita R, Kei Ito, Naotaka Fujita, et al. Diffusion-weighted MRI in abdominal oncology: Clinical applications. *World J Gastroenterol*. 2010; 16(7): 832-836.
  15. Qayyum A. Diffusion-weighted Imaging in the Abdomen and Pelvis: Concepts and Applications. *Radiographics*. 2009; 29(6):1797–1810.
  16. Malayeri A, El Khouli RH, Zaheer A, et al. Principles and applications of diffusion-weighted imaging in cancer detection, staging, and treatment follow-up. *Radiographics*. 2011;31(6):1773–1791.
  17. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2013;49(6):1374-1403.
  18. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2013;63(1):11-30.
  19. Paul NS, Ley S, Metser U. Optimal imaging protocols for lung cancer staging: CT, PET, MR imaging, and the role of imaging. *Radiol Clin of North Am*. 2012;50(5):935-949.
  20. Kligerman S, Digumarthy S. Staging of non-small cell lung cancer using integrated PET/CT. *AJR Am J of Roentgenol*. 2009;193(5):1203-1211.
  21. Niwa T, Ueno M, Ohkawa S, et al. Advanced pancreatic cancer: the use of the apparent diffusion coefficient to predict response to chemotherapy. *Br J Radiol*. 2009;82(973):28-34.
  22. Sakamoto J, Yoshino N, Okochi K, et al. Tissue characterization of head and neck lesions using diffusion-weighted MR imaging with SPLICE. *Eur J Radiol*. 2009;69(2):260-268.
  23. Koh DM, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *AJR Am J of Roentgenol*. 2007;188(6):1622-1635.
  24. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, et al. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology*. 1988;168(2):497-505.
  25. Le Bihan D. Intravoxel incoherent motion perfusion MR imaging: a wake-up call. *Radiology*. 2008;249(3):748-752.
  26. Luciani A, Vignaud A, Cavet M, et al. Liver cirrhosis: intravoxel incoherent motion MR imaging-pilot study. *Radiology*. 2008;249(3):891-899.
  27. Lemke A, Laun FB, Klaus M, et al. Differentiation of pancreas carcinoma from healthy pancreatic tissue using multiple b-values: comparison of apparent diffusion coefficient and intravoxel incoherent motion derived parameters. *Invest Radiology*. 2009;44(12):769-775.
  28. Lemke A, Stieltjes B, Schad LR, et al. Toward an optimal distribution of b values for intravoxel incoherent motion imaging. *Magn Reson Imaging*. 2011;29(6):766-776.
  29. Rheinheimer S, Schneider F, Stieltjes B, et al. IVIM-DWI of transplanted kidneys: reduced diffusion and perfusion dependent on cold ischemia time. *Eur J Radiol*. 2012;81(9):e951-6.
  30. Rheinheimer S, Stieltjes B, Schneider F, et al. Investigation of renal lesions by diffusion-weighted magnetic resonance imaging applying intravoxel incoherent motion-derived parameters--initial experience. *Eur J Radiol*. 2012;81(3):e310-6.
  31. Yang RM, Li L, Wei XH, et al. Differentiation of central lung cancer from atelectasis: comparison of diffusion-weighted MRI with PET/CT. *PLoS one*. 2013;8(4):e60279.
  32. Liu H, Liu Y, Yu T, et al. Usefulness of diffusion-weighted MR imaging in the evaluation of pulmonary lesions. *Eur Radiol*. 2010;20(4):807-815.
  33. Ohba Y, Nomori H, Mori T, et al. Is diffusion-weighted magnetic resonance imaging superior to positron emission tomography with fludeoxyglucose F 18 in imaging non-small cell lung cancer? *Journal Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;138(2):439-445.
  34. Ohno Y, Koyama H, Yoshikawa T, et al. Diffusion-weighted MRI versus 18F-FDG PET/CT: performance as predictors of tumor treatment response and patient survival in patients with non-small cell lung cancer receiving chemoradiotherapy. *AJR Am J of Roentgenol*. 2012;198(1):75-82.
  35. Satoh S, Kitazume Y, Ohdama S, et al. Can malignant and benign pulmonary nodules be differentiated with diffusion-weighted MRI?. *AJR Am J of Roentgenol*. 2008;191(2):464-470.
  36. Matoba M, Tonami H, Kondou T, et al. Lung carcinoma: diffusion-weighted mr imaging--preliminary evaluation with apparent diffusion coefficient. *Radiology*. 2007;243(2):570-577.
  37. Ohno Y, Koyama H, Dinkel J. Lung cancer. En: Kauczor HU, ed. *MRI of the lung*. Heidelberg, Springer- Verlag Berlin. 2009: pp 179–216.
  38. Ohno Y, Koyama H, Nogami M, et al. STIR turbo SE MR imaging vs. coregistered FDG-PET/CT: quantitative and qualitative assessment of N-stage in non-small-cell lung cancer patients. *J Magn Reson Imaging* 2007;26:1071–1080.
  39. Khalil A, Bouhela T, Carette M-F. Contribution of MRI in Lung Cancer Staging. *JBR–BTR*. 2013;96:132-141.
  40. Hochegger B, Marchiori E, Sedlaczek O, et al. MRI in lung cancer: a pictorial essay. *Br J Radiol* 2011; 84: 661–668.
  41. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004;350(22):2239–2246.
  42. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol*. 2012;22(4):746-757.
  43. de Rooij M, Hamoen EH, Fütterer JJ, et al. Accuracy of multiparametric MRI for prostate cancer detection: a meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;202(2):343–351.
  44. Thompson JE, Moses D, Shnier R, et al. (2014). Multiparametric magnetic resonance imaging guided diagnostic biopsy detects significant prostate cancer and could reduce unnecessary biopsies and over detection: A prospective study. *The Journal of Urology*. 2014;192(1):67–74.

# Desarrollo e implementación de programa de evaluación de riesgo oncológico mamario, experiencia inicial

**Dr. Fernando Cádiz V.**  
**Dr. Julio Puga P.**  
**E.U Patricia Raimilla R.**  
**C.G Sonia Margarit P.**  
**Dr. Claudio Salas F.**  
**Dr. Miguel Angel Pinochet T.**  
**Dra. Eleonora Horvath P.**  
**Dr. Cristóbal Carvajal B.**  
**Dra. Jamile Camacho N.**

Clinica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,  
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: fcadiz@alemana.cl

El cáncer de mama en Chile es la primera causa de muerte por cáncer en la mujer, siendo el cáncer la segunda causa de muerte en general. Según datos disponibles en Chile se diagnostican 3100 nuevos casos de cáncer de mama al año en el sector público de salud <sup>(1-2)</sup>.

Siendo una patología tan frecuente y relevante en nuestra población lo ideal sería tener un esquema de tamizaje a nivel nacional para poder disminuir la mortalidad producto de esta enfermedad. Lamentablemente no contamos con esto en nuestro país.

Es importante destacar que la adopción de mecanismos de tamizaje para cáncer de mama, ha demostrado disminuir la mortalidad aproximadamente en un 30% cuando se cubre un 70% de la población a tamizar <sup>(3)</sup>; lo que nos plantea el desafío a nivel país de poder desarrollar e implementar un plan de tamizaje, el que idealmente debe hacerse estratificado según niveles de riesgo.

Frecuentemente los pacientes oncológicos consultan por su riesgo de desarrollar un nuevo cáncer o qué riesgo corre su familia. Para poder aclarar esta duda hay mecanismos de evaluación y categorización de riesgo oncológico. En base al nivel de riesgo se propone aplicar medidas de prevención, tamizaje individualizado y acciones en pro de reducción de riesgo oncológico. Como grupo del Centro de la Mama de Clínica Alemana de Santiago desarrollamos e implementamos un programa de evaluación de riesgo oncológico, publicando nuestra experiencia <sup>(4)</sup>.

La pregunta “por qué me dio cáncer” es recurrente y generalmente causa sorpresa en los pacientes saber que 60-80% de los casos son esporádicos, 15-20% tienen antecedentes familiares y solo 5-10% tienen una mutación genética <sup>(5,6,7)</sup>. El hecho de tener un familiar directo con cáncer de mama es un factor relevante en la probabilidad de desarrollar un cáncer, pero de ninguna manera esto significa que la persona esté “condenada” a desarrollar un cáncer de mama <sup>(8)</sup>. Este, como

otros factores de riesgo y su magnitud de riesgo nos sirve para categorizar pacientes y se describen en publicaciones como la de Schwartz et al. En la Tabla 1 se puede observar un ejemplo de factores de riesgo y sus niveles <sup>(9)</sup>.

**Tabla 1.** Evaluación y categorización del riesgo (Consenso Internacional, Schwartz 2007)

Table 1. Risk Factors		Riesgo	Factores de Riesgo
<b>Mayor (&gt;2X)</b> Mutation associated with hereditary cancer Family history First degree <60 year Chest radiation <30 year DCIS, LCIS, ADH, ALH Prior breast or ovarian cancer Age	<b>Minor (1-2X)</b> Late or no childbirth Early menarche Late menopause HRT Lactation (none versus any) Postmenopausal obesity Sedentary lifestyle Second and third degree relatives Alcohol, smoking 1% socio-economic status Vitamin D deficiency	<b>Muy Alto Riesgo</b> <b>&gt; 20-25 %</b>	Riesgos > 10 x portadoras de mutación BRCA u otro gen Antecedentes de Rx antes de los 30 <sup>a</sup>
<b>Table 2. Major Factors: Absolute Risk per Year</b> BRCA 1/2 >age 30 2-3% DCIS 1-2% LCIS 1% Atypia + family HX 1% Atypia alone 0.5% Prior invasive cancer 0.75% other breast Age >60 0.33% <small>DCIS, ductal carcinoma in situ; LCIS, lobular carcinoma in situ.</small>		<b>Alto Riesgo: 20%</b>	Riesgos > a 5 x o < a 10 x Biopsias con atipias (CLIS, ADH, ALH) riesgo > 5 x de ca inv. 2 familiares de 1er grado sin mutación.
<b>Table 3. Major Factors &amp; Relative Risk</b> Factor Relative risk (RR) Age (30 versus 60) 10 Intraepithelial neoplasia (LCIS, ADH, ALH) 2-10 Prior breast/ovarian cancer 2-10 First-degree relative <age 60 at diagnosis 2-3 Highly persistent mutations responsible for hereditary breast cancer 10-20 Chest radiation, <age 30 5-20 <small>LCIS, lobular carcinoma in situ; ADH, atypical ductal hyperplasia; ALH, atypical lobular hyperplasia.</small>		<b>Moderado</b>	1 o más de los factores de riesgo "menores".
		<b>Bajo o promedio</b>	Ausencia de factores de riesgo. Incluye la gran proporción de la población femenina.

Schwartz GF, et al. Proceedings of the international consensus conference on breast cancer risk, genetics, & risk management, April, 2007. *Breast J.* 2009 Jan-Feb;15(1):4-16.

En el proceso de categorizar los diferentes niveles de riesgo se pueden utilizar modelos matemáticos que objetivan en forma porcentual la probabilidad de desarrollar cáncer de mama a lo largo de la vida, así como la probabilidad de ser portador de una mutación genética. Es importante entender que los modelos matemáticos son diseñados para una población en particular, por lo que al utilizarlos en otra no necesariamente se obtendrá un resultado correcto.

El concepto de alto riesgo oncológico puede ser una definición cualitativa según factores de riesgo (Tabla 1) o cuantitativa en base a modelos matemáticos, siendo el nivel numérico distinto entre diferentes sociedades médicas (Tabla 2). Lo importante de esto es que cada grupo debe definir el nivel de riesgo que

usará y analizar sus capacidades para plantear las medidas de seguimiento y manejo, acorde a sus capacidades técnicas y tecnología disponible. La definición cuantitativa estará dada por un valor porcentual, nosotros adoptamos el del American College of Surgeons que establece un 20% o más de probabilidades de desarrollar cáncer de mama a lo largo de la vida. El valor promedio de una mujer es un riesgo de 12% de desarrollar un cáncer de mama a lo largo de su vida (Tabla 1). Nuestra definición cualitativa de un paciente de alto riesgo es en base a factores de riesgo que determinen un RR entre 5-10 veces de desarrollar un cáncer de mama a lo largo de la vida (Tabla 2). Para ambos cálculos se deben recopilar antecedentes personales y familiares, mediante entrevista al paciente o encuesta *online* y en base a esos factores determinamos su nivel de ries-

go ya sea con modelo matemático o tabla de factores de riesgo como la que se ejemplifica en Tabla 1 o ambos.

**Tabla 2.** Alto riesgo cuantitativo

Alto riesgo: cuantitativo
• NICE U.K : 30% o más de desarrollar cáncer de mama a lo largo de la vida
• A.S.C.O: 24% o más de desarrollar cáncer de mama a lo largo de la vida
• A.C.S : 20% o más de desarrollar cáncer de mama a lo largo de la vida
• Consenso internacional : RR 5-10

*Gordon F. Schwartz et.al Proceedings of the International Consensus Conference on Breast Cancer Risk, Genetics, & Risk Management, April, 2007 The Breast Journal, Volume 15 Number 1, 2009 4-16*

Se solicita responder un cuestionario por mail previo a la consulta, que el paciente reenvía por esta misma vía y así se evalúa su nivel de riesgo, antes de su visita médica. En esa instancia, se le informa y sugieren medidas de prevención, tamizaje o tratamiento según sus antecedentes y clasificación.

En nuestra experiencia hemos optado por ocupar niveles de riesgo definidos en el consenso internacional de alto riesgo oncológico mamario <sup>(9)</sup>. Los modelos matemáticos de evaluación de riesgo se dividen en modelos empíricos y mendelianos, siendo los modelos mendelianos mejores en la aplicación clínica por contar con una mejor discriminación (capacidad de predecir a nivel individual el desarrollo de enfermedad) que los empíricos <sup>(10)</sup>. Estos modelos los ocupamos como apoyo, ya que al no estar diseñados para nuestra población pueden presentar diferencias en los resultados de discriminación y calibración publicados. Todo este proceso se lleva a cabo mediante un equipo multidisciplinario constituido por enfermera, consejera genética y médicos.

Los programas de evaluación de riesgo crean conciencia de que el cáncer es heterogéneo, promueven la prevención primaria, el tamizaje estratificado y medidas de reducción de riesgo. Es importante mencionar que los pacientes tienden a sobrestimar su riesgo oncológico y este tipo de programa ayuda a calmar su ansiedad y a racionalizar las conductas de seguimiento o medidas terapéuticas a aplicar <sup>(14,15)</sup>.

Todas estas acciones han demostrado ser útiles en la práctica médica y costo efectivas, situación particularmente importante en la práctica médica actual <sup>(11,12,13)</sup>.

Al identificar a pacientes de alto riesgo y portadoras de mutaciones genéticas se pueden tomar medidas que no solo beneficien al paciente, sino que también a su familia, ya que el patrón de herencia de "cánceres genéticos" es autosómico dominante por lo que puede afectar a un integrante hombre o mujer con un 50% de probabilidad y no saltará generaciones <sup>(16)</sup>.

El proceso de categorización de riesgo, junto con la búsqueda de individualizar el cuidado de nuestros pacientes, nos puede diferenciar de otros centros de mama y ampliar nuestro campo de atención, generando datos que promueven el desarrollo científico <sup>(17-18)</sup>.

Para concretar el proyecto, se desarrolló un grupo multidisciplinario compuesto por enfermera, consejera genética y médicos, generando un marco teórico que contemplaba medidas de evaluación, categorización y conductas acorde con el nivel de riesgo. Se desarrollaron y discutieron con el grupo de médicos staff del Centro de Mama y guías locales de manejo de pacientes de alto riesgo oncológico mamario.

Como metas a corto plazo nos propusimos ser capaces de organizar un programa de evaluación de riesgo oncológico, hacerlo funcionar y publicar esta experiencia de organización <sup>(4)</sup>. Se planteó cada evaluación de paciente como una oportunidad de promover la prevención primaria mediante

la adopción de un estilo de vida saludable, sugiriendo a pacientes las recomendaciones de la *American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for Cancer Prevention* que contemplan índice de masa corporal normal, ejercicio regular (150 min/semanales o 75/min actividad vigorosa), 5 raciones de frutas y vegetales al día, limitar carne procesada, carnes rojas y granos refinados, y limitar el consumo de alcohol <sup>(19)</sup>.

Como meta a largo plazo se estableció disminuir la morbilidad y mortalidad del cáncer de mama, lo que está descrito en publicaciones internacionales <sup>(20)</sup>. Para darnos a conocer realizamos promoción a nivel nacional e internacional de nuestro programa, presentando el programa a médicos, pacientes, apariciones en congresos, medios de prensa y publicaciones nacionales <sup>(21,22)</sup>.

Periódicamente se realizan reuniones con médicos de imágenes mamarias para análisis de casos y propuestas de tamizaje individualizado. También se presentan casos en comité oncológico de mama para definir estudios genéticos y medidas de reducción de riesgo a realizar. Finalmente, para poder recopilar-explotar los datos generados se creó una base de datos en Redcap versión

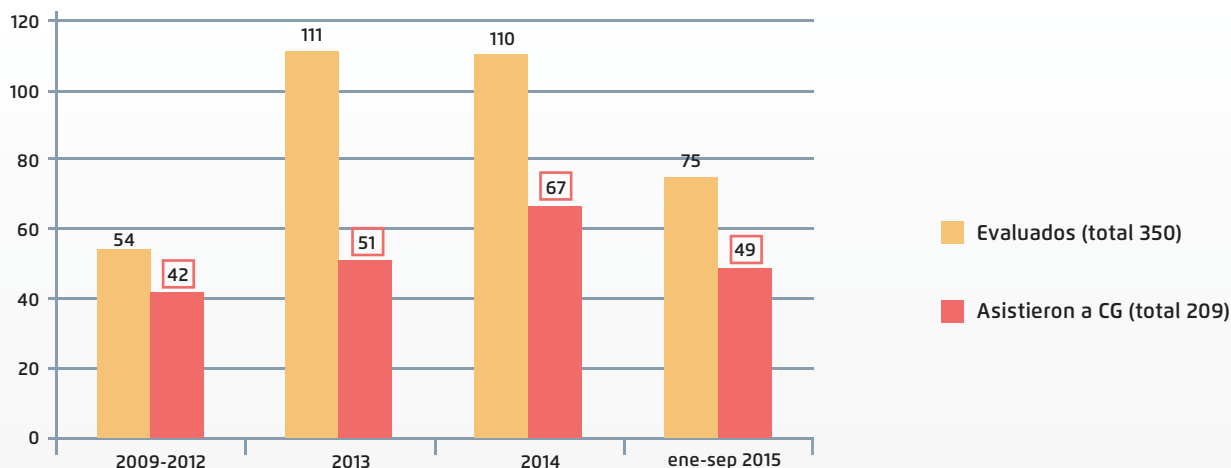
6.6.0 la que se actualiza con cada paciente evaluado. Esta nos permitirá hacer seguimiento y análisis de costo efectividad.

Cabe destacar que la labor de consejería genética comenzó el 2009 en la Unidad de Medicina Preventiva, sin un foco de atención definido en cáncer. Desde el año 2009 a 2012 en esas condiciones se evaluaron 54 pacientes por antecedentes de riesgo, 42 de ellas recibieron consejería genética.

A principios del año 2013 se desarrolló e implementó el programa de evaluación de riesgo oncológico mamario. Junto con esto se concretó la formación del Centro de Mama, lo que nos favoreció para trabajar en conjunto con todos los médicos de la subespecialidad

Durante el año 2013 se evaluaron 111 pacientes por antecedentes de riesgo, 51 de ellas recibieron consejería genética. Durante el año 2014 se evaluaron 110 pacientes por antecedentes de riesgo, 67 de ellas recibieron consejería genética. Desde enero a septiembre 2015 se han visto 75 pacientes, 49 de ellas han asistido a consejería genética (Tabla 3).

**Tabla 3.** Evaluación de riesgo oncológico mamario en Clínica Alemana



En relación a los estudios genéticos, hemos tenido cambios en el tipo de estudios y el valor de estos por cambios a nivel de la industria internacional, siendo más asequibles desde el punto de vista económico. Junto con esto hemos tenido resultados y consultas no necesariamente relacionadas a patología mamaria.

Durante el año 2013 de 51 pacientes evaluadas por consejería genética, 8 pacientes se realizaron el estudio, 2 con resultados positivos para mutación y 6 con resultado negativo. Durante el año 2014 de 67 pacientes evaluadas por consejería genética, 23 pacientes se realizaron el estudio genético, 6 con

resultados positivos para mutación, 13 con resultado negativo para mutación y 5 mutaciones de resultado incierto (Tabla 4). De las 67 pacientes evaluadas el año 2014 en consejería genética, 61 pacientes acudieron por antecedentes de riesgo relacionados a mama u ovario, 5 pacientes por antecedentes de riesgo relacionados a colon y un paciente por antecedentes de riesgo relacionados a tiroides. Por antecedentes de riesgo relacionados a mama u ovario, 19 pacientes se realizaron estudio genético, 3 pacientes se realizaron estudio genético por antecedentes de riesgo relacionados a colon y un paciente por antecedentes de riesgo relacionados a tiroides.

**Tabla 4.**

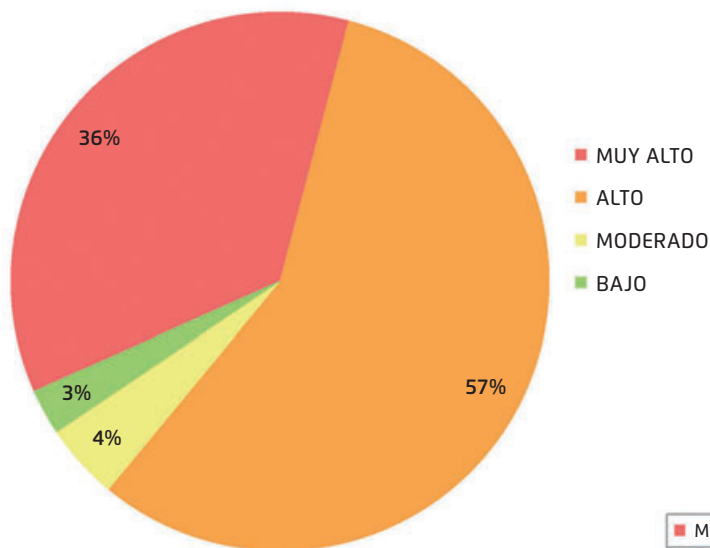
	<b>2009-2012</b>	<b>Ene-dic 2013</b>	<b>Ene-dic 2014</b>	<b>Ene-sept 2015</b>
<b>Total evaluadas</b>	<b>54 pacientes</b>	<b>111 pacientes</b>	<b>110 Pacientes</b>	<b>75 pacientes</b>
<b>Consejería genética</b>	<b>42 pacientes</b>	<b>51 pacientes</b>	<b>67 pacientes</b>	<b>49 pacientes</b>
<b>Mama/ovario</b>	37 pacientes	51 pacientes	61 pacientes	65 pacientes
<b>Colon</b>	1 paciente	-	5 pacientes	4 pacientes
<b>Tiroides</b>	1 paciente	-	1 paciente	2 pacientes
<b>Gástrico</b>	-	-	-	1 pacientes
<b>Otros síndromes hereditarios</b>	3 pacientes	-	-	3 pacientes
<b>Estudio genético</b>	<b>9 pacientes</b>	<b>8 pacientes</b>	<b>23 pacientes</b>	<b>29 pacientes</b>
<b>Mama/ovario</b>	<b>8 pacientes</b> -5 positivos  -3 negativos	<b>8 pacientes</b> - 2 VSD  - 6 negativos	<b>19 pacientes</b> -3 VSD  - 4 positivos - 12 negativos	<b>27 pacientes</b> - 6 positivas, 1 de ellas con doble mutación.  -17 negativos -4 resultados pendientes
<b>Colon</b>	<b>1 pacientes</b> - 1 Positivo	-	<b>3 pacientes</b> - 1 positivo  - 2 VSD (mismo paciente) - 1 negativo	<b>2 pacientes</b> - 1 positivo + 1 VSD (mismo paciente) -1 negativo
<b>Tiroides</b>	-	-	<b>1 paciente</b> - 1 positivo	-

Desde enero a septiembre de 2015 se han evaluado 75 pacientes en total, 65 por antecedentes de mama/ovario, 4 por antecedentes relacionados a colon, 2 pacientes con antecedentes relacionados a tiroides, un paciente por antecedentes relacionados a estómago y 3 pacientes por "otros síndromes". Del total de ellos, 49 acudieron a consejería genética. Dentro de este grupo se realizaron 29 estudios genéticos, 7 resultados positivos para mutación de alto riesgo, 18 estudios nega-

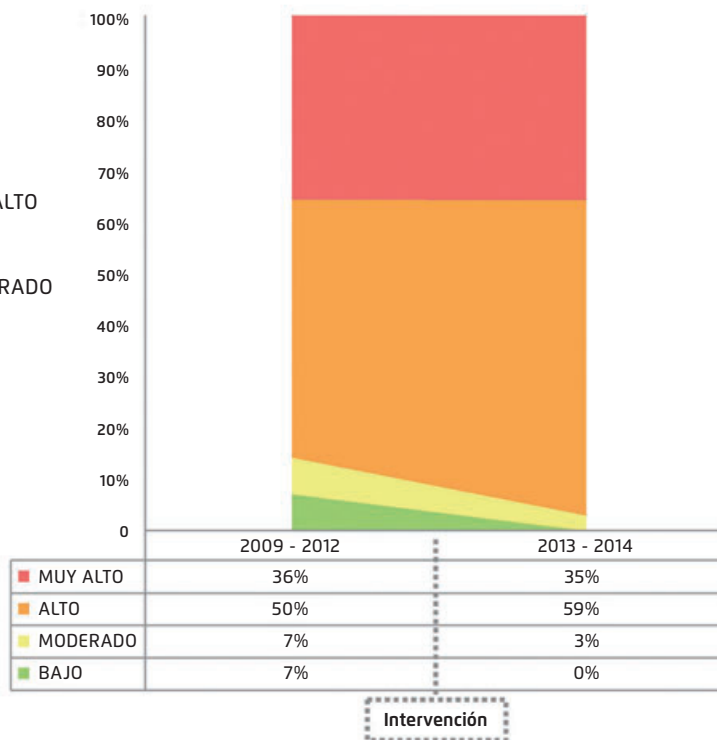
tivos para mutación, una mutación de significado incierto y 4 resultados pendientes.

Desde el año 2009 a la fecha la derivación de los pacientes se ha clasificado según niveles de Schwartz et al <sup>(9)</sup>. Alrededor del 50-59% de los pacientes evaluados desde la creación del programa son de alto riesgo, lo que demuestra una excelente derivación por parte de los médicos (Tabla 5).

### Evaluación de riesgo cualitativo



### Evaluación de riesgo cualitativo en el tiempo



La creación de una instancia como esta no es tan simple como seleccionar un modelo matemático de evaluación de riesgo y seguir una guía internacional de manejo de pacientes de alto riesgo oncológico. Es fundamental considerar la cultura de la gente que asiste, los medios y recursos dis-

ponibles, así como la legislación de cada país en términos de estudios genéticos. Cabe destacar que en Chile no está legislada la protección de pacientes con mutaciones genéticas de alto riesgo, por lo que se debe proteger a la población del mal uso de ellos.



Hubo situaciones que no teníamos contempladas, como la duración de las consultas médicas, las que resultaban ser mucho más largas de lo habitual. Las personas tienen muchas dudas y normalmente se acompañan de familiares que también tienen preguntas que deben ser atendidas. Otra situación fue el “efecto Angelina” que si bien concientizó a los pacientes sobre diferentes niveles de riesgo oncológico, también hizo que muchas pacientes se acercaran solicitando cirugías que no necesitaban. A esto se suma el tema del costo de estudios genéticos y solicitudes de reembolso por seguros médicos, junto con la falta de legislación a nivel nacional en relación a estudios genéticos en la aplicación clínica, sus resultados y potencial impacto de ellos en la vida de los afectados. Sabemos que en el futuro habrá situaciones que debemos corregir o adaptarnos, ya que este terreno está en pleno desarrollo.

Como desafíos nos planteamos publicar estudios descriptivos y de costo-efectividad, mejorar el seguimiento de alto riesgo y de estudios genéticos, aumentar la difusión, crecer en número de pacientes y promoción de prevención primaria.

Podemos concluir que este tipo de programas es fundamental en el contexto de la prevención, reducción de riesgo y manejo del cáncer. En base a nuestros resultados debemos incorporar otras áreas oncológicas y conformar una unidad de evaluación de riesgo oncológico que incluya a todas las áreas que tengan programas afines. La promoción constante es fundamental para la derivación. El trabajo en equipo multidisciplinario con labores claras de cada participante puede ser la clave del éxito.

Si bien desde el inicio del programa de evaluación de alto riesgo hereditario aun tenemos pocos casos con estudios genéticos, la selección de las pacientes a estudiar lleva a tener un 27% de resultados positivos para mutaciones en genes de alta susceptibilidad, siendo esto adecuado considerando criterios de selección para estudio en familias de alto riesgo <sup>(23)</sup>. A medida que los costos de los estudios genéticos disminuyan y aumente el acceso a determinar la predisposición a desa-

rollar un determinado cáncer, el rol de la consejera genética en la evaluación y educación del riesgo hereditario será clave para un adecuado asesoramiento de los pacientes y sus familias antes, durante y después del test genético <sup>(24)</sup>.

## Referencias

1. Prieto M. *Epidemiología del cáncer de mama en Chile*. Rev. Med. Clin. Condes-2011;22(4) 428-435.
2. Datos DEIS 2011, [www.deis.cl](http://www.deis.cl)
3. Tabar L, Vitak B, Hsiu-Hsi Tony Chen, et al. *Beyond Randomized controlled trials: organized mammographic screening substantially reduces breast cancer carcinoma mortality*. Cancer 91:1724-31, 2001.
4. Cadiz F, Kuerer HM, Puga J, et al. *Establishing a program for individuals at high risk for breast cancer*. J Cancer. 2013 Jul 1;4(5):433-46.
5. Blackwood MA, Weber BL. *BRCA1 and BRCA2: from molecular genetics to clinical medicine*. J Clin Oncol. 1998 May;16(5):1969-77.
6. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. *Cancer statistics, 2008*. CA Cancer J Clin.2008;58(2):71-96.
7. Madigan MP, Ziegler RG, Benichou J, et al. *Proportion of breast cancer cases in the United States explained by well-established risk factors*. J Natl Cancer Inst. 1995;87(22):1681-1685.
8. MacLennan AH. *HRT in difficult circumstances: are there any absolute contraindications?* Climacteric 2011;14:409-417.
9. Schwartz GF, Hughes KS, Lynch HT, et al. *Proceedings of the International Consensus Conference on Breast Cancer Risk, Genetics, & Risk Management, April, 2007 The Breast Journal, Volume 15 Number 1, 2009 4-16*.
10. Eitan Amir, Orit C. Freedman, Bostjan Seruga, et al. *Assessing Women at High Risk of Breast Cancer: A Review of Risk Assessment Models*. J Natl Cancer Inst 2010;102:680-691.
11. Powles TJ. *Breast cancer prevention*. Oncologist. 2002;7(1):60-64.
12. Nelson HD, Huffman LH, Fu R, et al. *U.S. Preventive Services Task Force. Genetic risk assessment and BRCA mutation testing for breast and ovarian cancer*. Ann Intern Med. 2005;143(5):355-361.
13. Calzone KA, Stopfer J, Blackwood A, et al. *Establishing a cancer risk evaluation program*. Cancer Practice. 1997;5:228-233.
14. Haas JS, Kaplan CP, Des Jarlais G, et al. *Perceived risk of breast cancer among women at average and increased risk*. J Women's Health. 2005;14: 845-851.
15. Mikkelsen EM, Sunde L, Johansen C, et al. *Risk perception among women receiving genetic counseling: a population-based follow-up study*. Cancer Detect Prev. 2007;31:457-464.
16. (No Author listed ) *Commission on Cancer: Cancer Program Standards. Standard 6.1, p.67*. Chicago: American College of Surgeons 2004 Revised Edition.
17. Euhus DM, Bu D-W, Ashfaq R, et al. *Atypia and DNA methylation innipple duct lavage in relation to predicted breast cancer risk*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007;16:1812-1821.
18. Euhus DM, Bu D, Milchgrub S, et al. *DNA bethylation in benign breast epithelium in relation to age and breast cancer risk*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008;17:1051-1059.

19. McCullough ML, Patel AV, Kushi LH, et al. Following cancer prevention guidelines reduces risk of cancer, cardiovascular disease, and all-cause mortality. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011 Jun;20(6):1089-97.
20. MacDonald DJ. Establishing a Cancer Genetics Service. *Breast cancer management. Chapter 7.* Springerlink 2010.
21. Margarit S, Repetto G, Cadiz F. ¿Cuándo sospechar un cáncer hereditario de mama? *Contacto Científico 2014; Vol 4 Número 2, 70-76.*
22. Cadiz F, Puga J, Margarit S, et al. Alto riesgo oncológico mamario. *Contacto científico 2013. Vol 3, N°1, 4-14.*
23. Malone KE, Daling JR, Doody DR, et al. Prevalence and Predictors of BRCA1 and BRCA2 in a population-based study of breast cancer in white and black American women ages 35 to 64 years. *Cancer Res.* 2006, 15;66(16):8297-308.
24. Trepanier A, Ahrens M, McKinnon W, et al. Genetic Cancer Risk Assessment and Counseling: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *Journal of Genetic Counseling, 2004, 13(2); 83-114.*



## Irradiación parcial acelerada de mama (APBI)

**Dra. Karen Goset P.**

Radioterapeuta  
Departamento de Oncología  
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,  
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

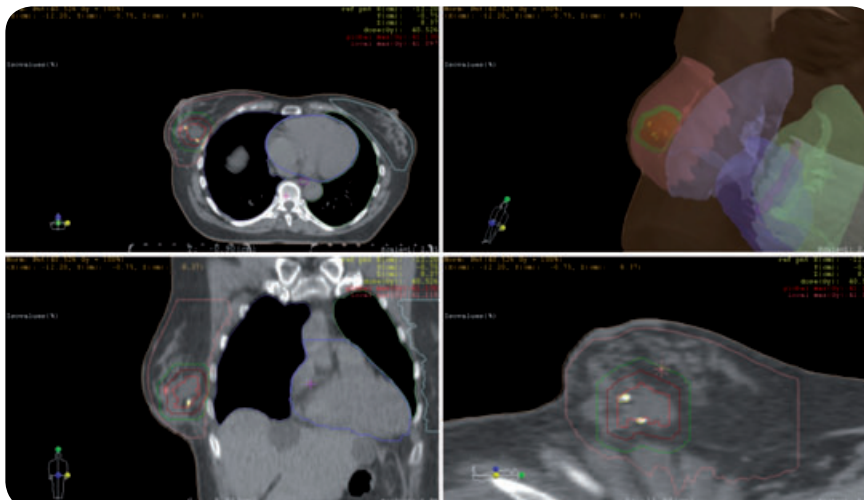
Contacto: kgoset@alemana.cl

El rol de la radioterapia post mastectomía parcial está bien definido y forma parte del manejo *standard* del cáncer de mama desde hace más de 30 años. La radioterapia a la mama completa (WBI) ha demostrado en estudios prospectivos randomizados y en varios meta-análisis reducir el riesgo de recidiva local y mejorar la sobrevida, homologando los resultados de la cirugía conservadora a los de la radical <sup>(1,2)</sup>. Hoy en día, frente a esta evidencia, la mayoría de las mujeres elige un tratamiento conservador que incluye radioterapia. Este tratamiento combinado es superior en términos cosméticos, emocionales y psicológicos.

La radioterapia, sin embargo, es un tratamiento de alta complejidad, requiere de recursos tecnológicos y humanos altamente especializados, disponibles solo en unos pocos centros de salud a lo largo del país (21 en Chile, 9 en Santiago). El tratamiento *standard* de radioterapia demora 6 a 7 semanas, con sesiones diarias de lunes a viernes. Es un tratamiento comprobadamente útil pero poco práctico y la adherencia a él disminuye con la edad y la lejanía del centro.

Este problema ha llevado a proponer distintas alternativas de hipofraccionamiento para reducir el tiempo total de tratamiento, la más extrema y solo aplicable a un grupo seleccionado de pacientes es la radioterapia parcial acelerada de la mama (APBI). Aquí no se irradia la mama completa sino que solo el lecho tumoral y un margen de 10 a 20 mm a su alrededor. El fundamento de esto está en los estudios de anatomía patológica de mastectomía, de re-escisión y en los patrones de recurrencia tumoral. El 90% de la enfermedad residual o recurrencias ocurre a menos de 10 mm del lecho tumoral <sup>(3)</sup>.

El 2010 se publican los primeros resultados internacionales de estudios randomizados APBI v/s WBI. Estos, aunque preliminares, son tan promisorios que muchos centros empiezan con protocolos de APBI fuera de estudios clínicos. Las sociedades más importantes de radioterapia en el mundo publican guías de selección de pacientes a quienes ofrecer APBI y autorizan su uso fuera de ensayos clínicos <sup>(4,5)</sup>.

**Figura 1.** Dosimetría APBI

El 2011, ajustándonos a los criterios de selección más estrictos, tanto clínicos, anatómopatológicos y dosimétricos <sup>(6)</sup>, ponemos en marcha, en Clínica Alemana, un protocolo de APBI. Las pacientes ingresadas a este protocolo representan el 7,6% del total de pacientes irradiadas por cáncer de mama en el servicio de radioterapia (Figura 1).

## Resultados

Hemos tratado a la fecha 43 pacientes con APBI, la edad promedio de las pacientes es de 69 años, el tamaño promedio de los tumores de 10,4 mm, 47% pT1c, 44% pT1b, 54% G1, 44% G2, todas con márgenes negativos, en promedio más de 7,41 mm, RE y RP (+), HER2 (-).

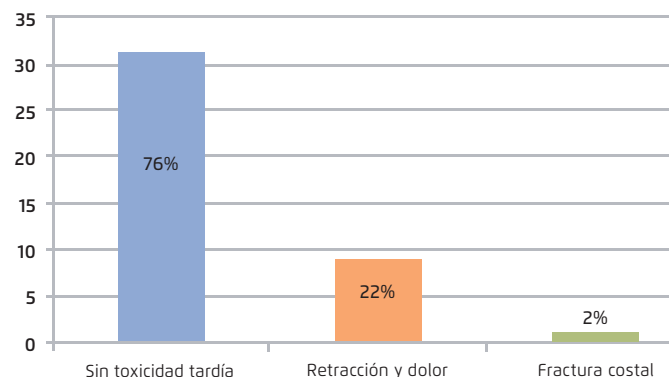
Todas las pacientes recibieron la dosis prescrita de 38,5 Gy en 10 sesiones, en 5 días. Se utilizaron 5 haces en promedio. 44% solo con fotones de 6 Mv y 55% con fotones de 6 y 15 Mv.

En promedio el volumen del lecho tumoral fue de 31 cc, con una relación adecuada entre la mama y el PTV (volumen de planificación) de un 20,72%, siendo el ideal recomendado de 20% y el aceptable menor a un 25%. La cobertura de los distintos volúmenes de interés, así como la dosis a los órganos de riesgo estuvo dentro de los rangos recomendados.

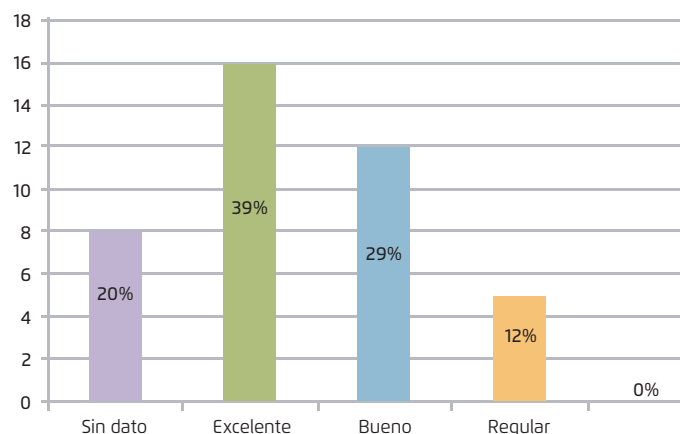
Toxicidad aguda: 10% de las pacientes presentó fatiga. Seguimiento promedio de 31 meses. Un paciente falleció por una segunda neoplasia no relacionada, las otras 42 se encuentran sin evidencia de enfermedad.

Toxicidad tardía: 22% presentó retracción y dolor asociado a fibrosis del lecho tumoral. 2%, una paciente, una fractura costal. 76% sin toxicidad tardía (Figura 2).

Las pacientes participaron en una encuesta de autoevaluación cosmética según escala de Harvard, graduada de 1 a 4. 39% excelente, 29% bueno y 12% regular. No hubo ningún resultado calificado de malo y en 20% de los casos no se logró obtener el dato (Figura 3).

**Figura 2.** Toxicidad tardía

**Figura 3.** Encuesta resultado cosmético, 31 meses de seguimiento.



### Conclusiones

Clínica Alemana cuenta con la tecnología necesaria para realizar la técnica de APBI, según estándares internacionales. La experiencia acumulada hasta este momento con los resultados aquí presentados, comparables con los publicados <sup>(7,8)</sup>, avala su uso en casos bien seleccionados.

### Referencias

1. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomized trials. *Lancet* 2005; 366:2087-2106.
2. Vinh-Hung V, Verschraegen C. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy: Pooled-analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:115-121.
3. Vicini FA, Kestin LL, Goldstein NS. Defining the clinical target volume for patients with early-stage breast cancer treated with lumpectomy and accelerated partial breast irradiation: a pathologic analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Nov 1;60(3):722-30.
4. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Jul 15;74(4):987-1001.
5. The American Society of Breast Surgeons. Consensus Statement for Accelerated Partial Breast Irradiation (2008). Disponible en: <http://www.breastsurgeons.org>
6. Wazer DE, Arthur DW, Vicini F. Accelerated Partial Breast Irradiation: Techniques and Clinical Implementation. 2nd Edition (2009), Springer.
7. Vicini F, Winter K, Wong J, et al. Initial Efficacy Results of RTOG 0319: Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy (3D-CRT) Confined to the Region of the Lumpectomy Cavity for Stage I/ II Breast Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Jul 15;77(4):1120-7.
8. Chafe S, Moughan J, Mc Cormick B, et al. Late toxicity and patient self-assessment of breast appearance/satisfaction on RTOG 0319. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* vol 86, N° 5 pp 854-859, 2013.

## NOVEDADES SEGÚN PATOLOGÍAS ESPECÍFICAS

## Cáncer de tiroides

**Dr. Sergio Majlis D.**

**Dr. Hernán Tala J.**

Endocrinólogos

Departamento de Medicina Interna

Clinica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,  
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: smajlis@alemana.cl / htala@alemana.cl

La patología tiroidea es la causa más frecuente de consulta endocrinológica, siendo la presencia de nódulos tiroideos un hallazgo muy común. Representan un espectro de múltiples enfermedades (hiperplasia nodular coloidea, pseudo-nódulos en enfermedades inflamatorias autoinmunes, neoplasias benignas y malignas, entre otras). Existen múltiples hipótesis respecto a su etiopatogenia, como el aporte de yodo, la multiparidad, exposición a radiaciones, tiroiditis autoinmune, etc. <sup>(1,2)</sup>. Son más frecuentes en mujeres (3 veces) y a mayor edad su prevalencia se incrementa. Se estima que más del 50% de los adultos sobre 50 años presentan nódulos tiroideos visibles en la ecografía <sup>(3)</sup> y probablemente esta cifra es mayor, si utilizamos ecógrafos de alta resolución.

### Epidemiología

El cáncer de tiroides es el quinto cáncer más frecuente. Es el cáncer que más ha aumentado sus tasas de incidencia (desde 2004 en un 5,5% en hombres y en un 6,6% en mujeres) <sup>(4,5,6)</sup>. Algunos autores sugieren que esta situación obedece a su mayor detección a través del uso cada vez más amplio de la ecotomo-

grafía (US) <sup>(4)</sup>. Representa la neoplasia maligna endocrina más común. Corresponde aproximadamente al 5% de los nódulos tiroideos puncionados <sup>(7)</sup>. El cáncer diferenciado de la glándula tiroidea se origina en el epitelio folicular y representa el 90% de los cánceres tiroideos <sup>(8,9)</sup>, siendo el cáncer papilar de tiroides (CPT) el más frecuente, alcanzando un 80%. En los últimos años se evidencia un incremento específico de las formas papilares, sin encontrar una clara explicación del fenómeno. En paralelo, se observa un leve descenso de las formas foliculares, mientras las formas medulares y anaplásticas mantienen similar frecuencia (<10% y <1-2%, respectivamente).

Se han identificado ciertos factores de riesgo para cáncer papilar tiroideo: la exposición en la niñez a radiaciones ionizantes (radioterapia externa cervical o realización de radiografías dentales sin protección), una historia familiar de cáncer tiroideo (5% son formas familiares), nódulos en edad menor de 14 o mayor a 70 años, nódulo hipermetabólico en PET, ciertas condiciones genéticas (síndrome de Cowden, síndrome de Gardner), entre otros.

## Clínica

La presentación clínica puede ser muy variada, desde un nódulo asintomático como hallazgo fortuito en imágenes (incidentalismo) realizadas por otra causal (ej.: ecografía Doppler carotídeo, TAC de cuello-tórax, PET, RM), nódulo asintomático autopalpable por el (la) paciente o palpable durante un examen físico de rutina, hasta la presencia de un nódulo cervical de crecimiento rápido, duro, adherido a los planos profundos, asociado a adenopatías cervicales sospechosas.

El pronóstico de las formas diferenciadas es excelente, con una sobrevida a 10 años mayor al 90%, aun en presencia de metástasis a distancia. Su mortalidad no ha cambiado significativamente en las diferentes edades durante los últimos 35 años. La literatura sugiere que aproximadamente el 55% de los pacientes con metástasis a distancia sobrevive al menos 10 años <sup>(10)</sup>.

Pese a lo anterior, la recurrencia local es relativamente alta, alcanza cifras de entre 25-35% en diferentes series <sup>(11,12)</sup> asociada en general a edad (<15 años o > 60 años), sexo masculino, tumor inicial > 4 cm, multifocalidad, estadios más avanzados con metástasis ganglionares, histología folicular, tipo histológico de células altas o columnares, tumor BRAF positivo <sup>(13)</sup>.

La indicación masiva de la ecografía cervical ha llevado al diagnóstico de pequeños cánceres tiroideos, llamados microcarcinomas (<1 cm). En nuestra casuística alcanzan el 48% de los cánceres papilares operados. Aunque la gran mayoría de estos microcarcinomas papilares tienen un curso indolente por años <sup>(14)</sup>, otros presentan macrometástasis, de tal manera que la última palabra respecto a la biología de este grupo aún no está dicha. En nuestra práctica, el 11% de los microcarcinoma papilares presentan macro-metástasis US-diagnosticables al momento de su pesquisa <sup>(15)</sup>, algunos incluso alcanzan volúmenes mayores que el tumor índice. Aun no existe manera de predecir al momento del diagnóstico, cuál de los microcarcinomas va a tener un comportamiento biológico más agresivo que otro. En la actualidad existen técnicas de biología molecular, estudios genéticos (RAS, RET-PTC, PPAR- $\gamma$ , BRAF V600E) <sup>(16,17)</sup> que pudieran en el futuro identificar aquellos de mayor riesgo. Mientras estas técnicas en desarrollo no se

generalicen, el manejo de los microcarcinomas resulta menos protocolizado y sujeto a previa discusión multidisciplinaria, y a un análisis en conjunto con el paciente (seguimiento ecográfico vs cirugía).

## Diagnóstico

Las guías internacionales sugieren puncionar los nódulos tiroideos de más de 1 cm, sólido e hipoecogénico en US, que no demuestren ser funcionantes (TSH<0,5) <sup>(18)</sup> o de cualquier tamaño en presencia de extensión extracapsular y metástasis cervicales, así como aquellos expuestos a radiaciones previas. En nuestro Centro de Tiroides en general puncionamos bajo US aquellos nódulos que ecográficamente tienen aspecto dudoso/sospechoso (categorías TIRADS 4 y 5) <sup>(19)</sup> independientemente de su tamaño, pero discutimos con el/la paciente la posibilidad de observación cuando se reúnen los siguientes requisitos: nódulos < 1 cm, ausencia de linfonodos sospechosos, ausencia de contacto con la cápsula y/o sospecha de extensión extratiroidea, ausencia de antecedentes familiares de cáncer de tiroides o de exposición a radiación ionizante. La opción de observación (en aquellos que cumplen los requisitos anteriormente mencionados), es preferente en aquellos con nódulos menores a 5 mm independiente de la edad y en nódulos entre 5 y 10 mm en mayores de 60 años.

La gran limitante de las punciones de nódulos pequeños es el mayor riesgo de material insuficiente para un análisis adecuado (6 grupos de más de 10 células). En nuestro centro se puncionan nódulos desde 3-4 mm. Las punciones diagnósticas son realizadas por radiólogos especializados, usando guía ecográfica, lo que genera un mejor rendimiento de los procedimientos. Se emplea la técnica de coágulo <sup>(20)</sup>, que aporta material para la citología y sobre todo para estudio histológico. Este permitió mejorar significativamente la sensibilidad del test; las muestras insuficientes son del orden de 5% en nuestra casuística (incluso < del 3% después de la repunción). La tasa de resultados indeterminados es del 9%, mientras en la literatura mundial, solo con estudio citológico, esta alcanza al 20 a 30% <sup>(21,22)</sup>. Nuestros patólogos usan la clasificación Bethesda <sup>(23)</sup> en su informe rutinario, lo que facilita definir conductas según el informe anatómo-patológico.

Para mejorar los resultados e incrementar la experiencia del operador, hemos direccionado las ecografías y las punciones diag-

nósticas a un grupo reducido de radiólogos y patólogos para lograr experiencia, uniformando criterios y extendiendo estos a reuniones multidisciplinarias que se llevan a cabo semanalmente.

## Tratamiento

El tratamiento del cáncer de tiroides va a depender del tipo histológico y del estadio.

En este capítulo nos referiremos principalmente al cáncer derivado del epitelio folicular, con especial énfasis en el CPT. La intervención de mayor importancia para lograr nuestro objetivo de tener un paciente libre de enfermedad en el largo plazo es una buena cirugía (logrando una resección lo más completa posible de toda enfermedad resecable), asociado a una baja frecuencia de complicaciones. Para lograr lo anterior resulta fundamental contar con cirujanos de amplia experiencia en cirugía tiroidea <sup>(24-27)</sup>.

## Estudio preoperatorio

Para lograr una cirugía inicial lo más completa posible resulta fundamental realizar un adecuado estudio de extensión de enfermedad en el preoperatorio. En nuestro centro, un grupo de radiólogos especializados realiza US de etapificación cervical para evaluar la presencia de adenopatías sospechosas de metástasis (presentes entre un 20-30% de los pacientes con CPT). En caso de observarse adenopatías sospechosas o dudosas de metástasis, se confirma mediante punción con aguja fina (PAF) guiada por ecografía para realizar citología y medición de tiroglobulina en el aspirado.

El uso de otras técnicas de imágenes se restringe a casos con tumores de gran tamaño o a casos de múltiples adenopatías metastásicas o en presencia de enfermedad extratiroidea. En estos casos preferimos realizar una resonancia nuclear magnética de cuello para evaluar posible invasión de estructuras vecinas y/o linfonodos que ocasionalmente no son visibles en la ecografía cervical (como retrofaríngeos o mediastino superior). En general, evitamos el uso de tomografía axial computada (TAC) con contraste, por la interferencia que pudiera tener con el eventual uso de radioyodo <sup>(131)</sup>.

## Cirugía

En nuestro centro recomendamos tiroidectomía casi total en todo paciente con diagnóstico de cáncer de tiroides (tanto en el carcinoma derivado del epitelio folicular como en el cáncer medular de tiroides (CMT)). Existe consenso a nivel internacional en realizar una disección cervical ganglionar en los pacientes con metástasis ganglionares evidenciadas en la ecografía de etapificación o como hallazgo intraoperatorio<sup>(18)</sup>. En estos casos, la cirugía debe ser una disección funcional del compartimento en bloque y no la resección aislada de adenopatías <sup>(28-30)</sup>. Existe gran debate sobre el beneficio de la disección profiláctica en el compartimento central en pacientes con carcinoma papilar de tiroides. La postura en Clínica Alemana es no realizar disección central profiláctica, pero se considera en pacientes con grandes tumores e importante extensión extratiroidea, en quienes existe un claro mayor riesgo de recurrencia local <sup>(31-33)</sup>. En los pacientes con CMT la disección profiláctica del compartimento central es de regla. Existe discusión sobre la necesidad de disección profiláctica laterocervical, lo cual dependerá del tamaño tumoral, los niveles de calcitonina preoperatoria y edad del paciente. En un grupo reducido de pacientes en los cuales se observe invasión de estructuras vecinas, puede ser necesario la resección de anillos traqueales o segmentos de faringe o esófago.

## Clasificación de riesgo

Para tomar una correcta decisión sobre la posible necesidad de terapia complementaria con radioyodo, el grado de supresión de TSH y el tipo de seguimiento a realizar, es importante una correcta clasificación de riesgo de recurrencia en el post-operatorio. Existen distintos sistemas de clasificación (Sociedad Americana de Tiroides (ATA), Sociedad Europea de Tiroides (ETA), Sociedad Latinoamericana de Tiroides (LATS), entre otros). Durante el año 2013, fueron publicadas las guías MINSAL de cáncer de tiroides, en el diseño de las cuales participaron miembros de nuestro grupo. En ellas se propuso una modificación de clasificación de riesgo que nos parece adecuada en el momento de la toma de decisiones (**Tabla 1**).

El sistema de clasificación TNM permite reconocer del riesgo de muerte asociado a cáncer de tiroides.



**Tabla 1.** RIESGO DE RECURRENCIA SEGÚN GUÍAS CLÍNICAS DEL MINISTERIO DE SALUD

### Clasificación de Riesgo de Recurrencia según Guías Clínicas del Ministerio de Salud 2013

#### MUY BAJO RIESGO

- Microcarcinoma papilar de tiroides unifocal, excluyendo variedades histológicas de alto riesgo
- Microcarcinoma papilar de tiroides multifocal, cuya sumatoria de focos es  $\leq 2$  cm
- Carcinoma folicular de tiroides mínimamente invasor, sólo invasión microscópica capsular  $\leq 2$ cm

#### Debe cumplirse además:

- Ausencia de extensión extratiroidea
- Ausencia de invasión vascular
- Ausencia de compromiso ganglionar
- Ausencia de metástasis a distancia
- Resección completa del tumor

#### BAJO RIESGO

- Microcarcinoma papilar de tiroides multifocal (si la sumatoria de focos es  $> 2$  cm)
- Cáncer papilar de tiroides, diámetro  $>1-4$  cm
- Cáncer folicular de tiroides mínimamente invasor (solo cápsula) 2 - 4 cm

#### Debe cumplirse además:

- Ausencia de variedades histológicas asociadas a mayor agresividad (células altas, insular, columnar, esclerosante difuso, etc.).
- Ausencia de extensión extratiroidea, o presencia de extensión extratiroidea mínima, reportado sólo en el informe histológico que no invade tráquea, nervio laríngeo recurrente ni esófago.
- Ausencia de invasión vascular venosa.
- Compromiso de hasta 5 ganglios,  $\leq 5$  mm de diámetro mayor, sin extensión extranodal
- Ausencia de metástasis a distancia.
- Resección completa del tumor.

#### RIESGO INTERMEDIO

- Cáncer papilar de tiroides con diámetro mayor  $> 4$  cm
- Compromiso ganglionar clínico (evidenciado al examen físico preoperatorio, en estudio con imágenes preoperatorias o durante la cirugía) o
- Compromiso ganglionar patológico, si la metástasis más grande es mayor a 5 mm, si hay más de 5 ganglios o si existe extensión extranodal.
- Presencia de variedades histológicas asociadas a mayor agresividad (variedad de células altas, columnar, esclerosante, etc.).
- Presencia de extensión extratiroidea macroscópica( evidenciada en cirugía), sin invasión de esófago, tráquea o nervio laríngeo recurrente.
- Presencia de invasión vascular venosa.
- Cáncer folicular de tiroides no mínimamente invasor.

CONTINÚA >>

Continuación Tabla 1.

## ALTO RIESGO

### Puede cumplir cualquiera de estas características:

- Presencia de extensión extratiroidea macroscópica, evidenciada durante la cirugía invadiendo esófago, tráquea o nervio laríngeo recurrente (T4a) y enfermedad muy avanzada que invade fascia prevertebral y compromete la arteria carótida o vasos mediastínicos (T4b).
- Cáncer pobremente diferenciado.
- Presencia de metástasis a distancia.
- Resección tumoral incompleta (R1 ó R2).
- Tiroglobulina pre ablativa inapropiadamente alta > 50 ng/mL.

## Tratamiento con Radioyodo

El Radioyodo (<sup>131</sup>I) es captado por las células foliculares e induce su destrucción por la emisión de radiación beta de corto alcance.

Hasta hace pocos años atrás, la tendencia en Chile era administrar <sup>131</sup>I de rutina a todo paciente operado por cáncer de tiroides derivado del epitelio folicular, con dosis fijas que iban entre los 100 y 200 mCi, con la idea de disminuir el riesgo de recurrencia y de permitir un mejor seguimiento. Sin embargo, el uso de <sup>131</sup>I no está exento de efectos adversos<sup>(18)</sup>, siendo mayor la probabilidad de presentarlos ante el uso de dosis mayores.

Un gran avance que hemos logrado en nuestro centro, y que nos distingue de otros, es el uso racional de <sup>131</sup>I, evitando su administración en pacientes donde la evidencia no demuestra beneficio alguno y utilizando dosis menores cuando es posible y prudente. De acuerdo con la evidencia disponible, no utilizamos <sup>131</sup>I en pacientes de muy bajo riesgo, en quienes existe acuerdo en la ausencia de beneficio de su uso. Por otro lado, los estudios retrospectivos disponibles muestran que el <sup>131</sup>I disminuye claramente la probabilidad de recurrencia y de mortalidad en pacientes de riesgo intermedio y alto, en quienes siempre lo utilizamos en dosis que varían entre 100 y 150 mCi.

En los pacientes de bajo riesgo, su utilidad es discutible, existiendo información contradictoria sobre el beneficio de su uso.

La conducta actual en este grupo de pacientes es variable en distintos centros del mundo. Las guías clínicas internacionales<sup>(18)</sup> y nacionales<sup>(34)</sup> recomiendan el uso selectivo de Radioyodo en este grupo de pacientes, utilizando dosis baja en aquellos en los cuales se decida utilizar (30 mCi)<sup>(35-36)</sup>. Nosotros realizamos una selección acuciosa de los pacientes de bajo riesgo, ofreciéndoles la posibilidad de observar la tendencia de la tiroglobulina (Tg) y anticuerpos anti tiroglobulina (AcTg) en el tiempo (predictor de recurrencia y/o persistencia de enfermedad), y no administrar Radioyodo en estos niveles en los cuales el riesgo de enfermedad persistente sea bajo. En los que no se cumple este criterio, se administra dosis baja de <sup>131</sup>I (30 mCi).

Otro avance que hemos logrado es la reclasificación de riesgo de pacientes con presencia de metástasis linfonodales de bajo volumen (micrometástasis <0,2 cm y en bajo número <5)<sup>(37)</sup>. Este grupo de pacientes anteriormente se clasificaba como de riesgo intermedio y recibía dosis alta de <sup>131</sup>I (100-150 mCi). En la actualidad existe evidencia que muestra que su riesgo de recurrencia es más bien bajo<sup>(37)</sup>, y que pueden ser tratados con dosis baja de Radioyodo (30 mCi)<sup>(36)</sup> o incluso, en algunos casos, solo observación según los niveles de Tg.

No se utiliza <sup>131</sup>I en pacientes con cáncer medular de tiroides, dado que se originan de células que no tienen la capacidad de incorporarlo.

## Método de preparación para recibir <sup>131</sup>I

Para lograr una correcta captación por el tejido tiroideo del <sup>131</sup>I se necesita de estimulación con niveles elevados de TSH. Esto se logra ya sea suspendiendo la terapia con levotiroxina (LT4) o mediante la administración de TSH humana recombinante (rhTSH). Ambas alternativas son equivalentes en su efectividad<sup>(35-36)</sup>, sin embargo el rendimiento de rhTSH en el tratamiento de enfermedad metastásica no ha sido demostrado. La principal ventaja del uso de rhTSH sobre la suspensión de la terapia con T4 es evitar los síntomas y posibles complicaciones asociados al estado de hipotiroidismo prolongado.

## Exploración sistémica

La radiación gamma emitida por el <sup>131</sup>I permite visualizar su captación por el tejido tiroideo mediante imágenes (exploración sistémica) que posteriormente logre identificar la presencia de diseminación ganglionar o a distancia<sup>(18)</sup>. En Clínica Alemana realizamos este estudio con SPECT/CT, tecnología que nos permite identificar con mayor precisión anatómica el sitio de captación.

## Terapia con Levotiroxina

El tratamiento con LT4 es de por vida, y tiene como finalidad evitar el hipotiroidismo y minimizar el potencial efecto trófico de la TSH sobre el crecimiento de las células foliculares tiroideas. Los niveles de TSH a mantener van a depender del riesgo de recurrencia, así como del riesgo asociado a la supresión de cada paciente en particular<sup>(18, 34)</sup>.

En pacientes con cáncer medular de tiroides, cuyas células no son controladas por los niveles de TSH, el objetivo es administrar LT4 para mantener niveles de TSH en rangos normales para la edad.

## Seguimiento

La mayoría de las recurrencias ocurren dentro de los primeros 5 años después del tratamiento inicial. Sin embargo, el CDT puede recurrir hasta décadas más tarde, por lo que los pacientes deben ser seguidos de por vida.

El examen físico cervical, complementado con la realización de ecografía cervical en manos de radiólogos entrenados y la medición de Tg y AcTg, son los elementos mínimos en el seguimiento de pacientes con cáncer de tiroides derivados del epitelio folicular. La frecuencia y profundidad de los controles y realización de estos exámenes, dependerá individualmente del riesgo basal de recurrencia y de la respuesta al tratamiento. En nuestro centro contamos desde el año 2013 con la medición de tiroglobulina de alta sensibilidad, lo que ha permitido simplificar el seguimiento de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides<sup>(38)</sup>.

En pacientes de mayor riesgo, aquellos con niveles elevados o en aumento de Tg o AcTg y aquellos con sospecha de enfermedad metastásica, puede ser de utilidad la realización de exploración sistémica diagnóstica con <sup>131</sup>I, Tomografía axial computarizada, PET/CT o RNM.

## Manejo de pacientes con metástasis a distancia

Entre un 5-10% de los pacientes con CDT presentan metástasis a distancia. El tratamiento consiste en terapia supresiva (manteniendo niveles de TSH < 0.1 mUI/mL) y <sup>131</sup>I en casos que las lesiones capten el radiofármaco. En algunos casos es de utilidad la resección quirúrgica (ej. ante metástasis óseas o cerebrales), radioterapia externa, ablación por radiofrecuencia u otra técnica para manejo local de lesiones dominantes.

En los últimos años se han desarrollado fármacos que permiten enlentecer la progresión de enfermedad en pacientes con enfermedad metastásica con rápido crecimiento y que no respondan a Radioyodo. Hasta el momento están aprobados para ser usados en estos casos dos fármacos inhibidores de tirosin-kinasa (con acción predominante sobre los factores de crecimiento derivados del endotelio vascular (VEGF)), específicamente el Sorafenib y el Lenvatinib. Ambos han demostrado su beneficio en estudios fase III.

## Referencias

- Krejbjerg A, Bjergved L, Bulow Pedersen I, et al. Thyroid Nodules in an 11-years Dan Thy Follow-Up Study. *J Clin Endocrinol Metab* 99:4749-4757;2014.
- Hegedus L. The Thyroid Nodule. *N Eng J Med* 2004;351(17):1764-1771.
- Jameson JL. Minimizing Unnecessary Surgery for Thyroid Nodules. *N Engl J Med* 2012; 367:765-76.
- Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program, SEER database 1992-2008. National Cancer Institute. American Cancer Society. Surveillance Research, 2012.
- Davis L, Welch HG. Increasing incidence of Thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA*. 2006; 295:2164-2167.
- Enewold L, Zhu K, Ron E, et al. Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics 1980-2005. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009; 18:784-791.
- Coleman PM, Babb P, Damielky P, et al. *Cancer Survival Trends in England and Wales 1971-1995*. London: Stationery Office, 1999.
- Liao S, Shindo M. Management of well-differentiated thyroid cancer. *Otolaryngol Clin N Am*. 2012; 45:1163-1179.
- Sapunar J, Muñoz S, Roa JC. Epidemiología del cáncer de tiroides en Chile. Resultados del estudio INCATIR. *Rev Med Chile* 2014;142:1099-1105.
- Corburn M, Teates D, Wanebo HJ. Recurrent Thyroid cancer. Role of surgery versus radioactive iodine. *Annals of Surgery* 1994, 219:587-593.
- Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *The American Journal of Medicine* Nov 1994, vol 97,5,418-428.
- Tuttle RM, Tala H, Shah J, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid* 2010; 20:1341-1349.
- Goyal RM, Jonklaas J, Burman KD. Management of Recurrent Cervical Papillary Thyroid Cancer. *Endocrin Clin N Am* 43(2014) 565-572.
- Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, Fukushima M, Kihara M et al. An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. *World J Surg* 2010 Jan; 34(1):28-35.
- The 90th Annual Meeting of The Endocrine Society: Poster - Incidental Papillary Thyroid Microcarcinoma - a harmless condition? S. Majlis, E. Horvath; A. Madrid; JM. Ilzauspe, A. Castro; JP. Niedmann; M. Domínguez; R. Rossi; H. Amaral; L. Castro; H. Rojas; F. Capdeville; H. Tala. Junio 2008, San Francisco, CA.
- Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, et al. Association between BRAF V600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer. *JAMA* 2013; 309:1493-501.
- Howell GM, Carthy SE, Armstrong MJ, et al. Both BRAF V600E mutation and older age (>65 years) are associated with recurrent papillary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 2011;18(13):3566-71.
- Haugen B, Alexander E, Bible K et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2015 Oct 14. [Epub ahead of print]
- Horvath E, Majlis S, Rossi R, et al. An Ultrasonogram Reporting System for Thyroid Nodules Stratifying Cancer risk for Clinical Management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 90:1748-1751.
- Dominguez M, Franco C, Contreras L, et al. Fine needle aspiration biopsy of Thyroid nodules. Analysis of results obtained using a new method with histological examination of the samples. *Rev Med Chil* 1995 123:982-990.
- Nikiforov YE, Steward DL, Robinson-Smith TM, et al. Molecular testing for mutations in improving the fine-needle aspiration diagnosis of thyroid nodules. *J CL Endocrinol Metab* 2009; 94 (6) 2092-8.
- Sann Yu Mon, Hodak SP. Molecular Diagnostics for thyroid Nodules. The current State of Affairs. *Endocrinol Metab Clin N Am* 43(2014):345-365.
- Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. November 2009, Vol. 19, No. 11: 1159-116.
- Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, Powe NR, Gordon TA, Udelsman R 1998 The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. *Ann Surg* 228:320-330.
- Loyo M, Tufano RP, Gourin CG 2013 National trends in thyroid surgery and the effect of volume on short-term outcomes. *Laryngoscope* 123:2056-2063.
- Gourin CG, Tufano RP, Forastiere AA, et al. Volume-based trends in thyroid surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 136:1191-1198.
- Stavrakis AI, Ituarte PH, Ko CY, et al. Surgeon volume as a predictor of outcomes in inpatient and outpatient endocrine surgery. *Surgery* 2007; 142:887-899
- Wang TS, Dubner S, Szynter LA, et al. Incidence of metastatic well-differentiated thyroid cancer in cervical lymph nodes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. enero de 2004;130(1):110-3.
- Kupferman ME, Patterson M, Mandel SJ, et al. Patterns of lateral neck metastasis in papillary thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130(7):857-60.
- Goropoulos A, Karamoshos K, Christodoulou A, et al. Value of the cervical compartments in the surgical treatment of papillary thyroid carcinoma. *World J Surg*. 2004;28(12):1275-81.
- Popadich A, Levin O, Lee JC, et al. A multicenter cohort study of total thyroidectomy and routine central lymph node dissection for cN0 papillary thyroid cancer. *Surgery* 2011;150:1048-1057.
- Sancho JJ, Lennard TW, Paunovic I, et al. Prophylactic central neck dissection in papillary thyroid cancer: a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg* 2014;399:155-163.
- Sywak M, Cornford L, Roach P, et al. Routine ipsilateral level VI lymphadenectomy reduces postoperative thyroglobulin levels in papillary thyroid cancer. *Surgery* 2006;140:1000-1005.
- Guía Clínica Nódulo Tiroideo y cáncer diferenciado de Tiroides. Santiago, Minsal, 2013.
- Schlumberger M, Catargi B, Borget I, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2012 May 3;366(18):1663-73.
- Mallik U, Harmer C, Yap B, et al. Ablation with Low-Dose Radioiodine and Thyrotropin Alfa in Thyroid Cancer. *N Engl J Med* 2012;366:1674-85.
- Randolph GW, Duh Q-Y, Heller KS. The Prognostic Significance of Nodal Metastases from Papillary Thyroid Carcinoma Can Be Stratified Based on the Size and Number of Metastatic Lymph Nodes, as Well as the Presence of Extranodal Extension. *THYROID* 2012, 22:1144.
- Giovanella L, Treglia G, Sadeghi R. Unstimulated high-sensitive thyroglobulin in follow-up of differentiated thyroid cancer patients: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Feb;99(2):440-7.

# Cáncer de la vesícula biliar

### **Dr. Xavier de Aretxabala U.**

Cirujano  
Departamento de Cirugía  
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,  
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: [xdearetxabala@alemana.cl](mailto:xdearetxabala@alemana.cl)

El cáncer de la vesícula biliar es considerado una enfermedad relativamente poco común a nivel mundial, con una incidencia estandarizada de 2 x 100.000 habitantes. Sin embargo representa una enfermedad causante de un importante número de muertes en algunos países de Sudamérica, Europa del Este y de la India. Chile presenta una alta incidencia de la enfermedad, con una incidencia de 14 x 100.000 habitantes constituyendo históricamente la principal causa de muerte por cáncer en la mujer. En Norte América, se asocia a una supervivencia de 5 años que fluctúa de 5 a un 12% y es considerada una enfermedad de baja frecuencia con una tasa de 1 a 2 casos por 100.000 habitantes.

En Chile sin embargo, la temprana indicación quirúrgica que tiene la colelitiasis determina que un porcentaje cercano al 20% de los tumores diagnosticados lo sean en estadios tempranos, lo que paradójicamente determina que la supervivencia global por esta enfermedad sea superior a la de otros tumores digestivos. Por ser poco reconocida en países desarrollados, la investigación y el desarrollo de tratamientos específicos para esta enfermedad no

ha sido importante y muchas veces los tratamientos son adaptados del manejo de otras enfermedades neoplásicas, lo que sin duda ha contribuido a la mantención de su baja tasa de curación.

### **Etiología**

La existencia de colelitiasis de larga data es considerada un factor prácticamente siempre presente en los casos de cáncer de la vesícula biliar. Los cálculos posiblemente actuarían como cuerpo extraño provocando irritación en la mucosa de la vesícula, sobre dicha mucosa en regeneración podría actuar la noxa cancerígena. Esta alta asociación de colelitiasis con cáncer de la vesícula no se observa en otros países como es el caso de Japón, donde en un porcentaje cercano al 30% de los tumores no existe coexistencia de litiasis.

Aparte de la existencia de colelitiasis, el cáncer vesicular ha sido asociado a un sinnúmero de factores. La unión anómala del conducto pancreático con la vía biliar representa un factor asociado al cáncer de vesícula. Es posible que esta unión alterada

provoque el reflujo de jugo pancreático en la mucosa vesicular provocando la irritación de esta, actuando de la misma manera como lo hace el cálculo sobre la mucosa vesicular. La existencia de reflujo es fácilmente constatable cuando se miden los contenidos de amilasa en el interior de la vesícula, mostrando altos niveles de este elemento y de esta manera comprobando la existencia de reflujo. También el cáncer de la vesícula biliar se ha asociado a la contaminación de áreas rurales con pesticidas.

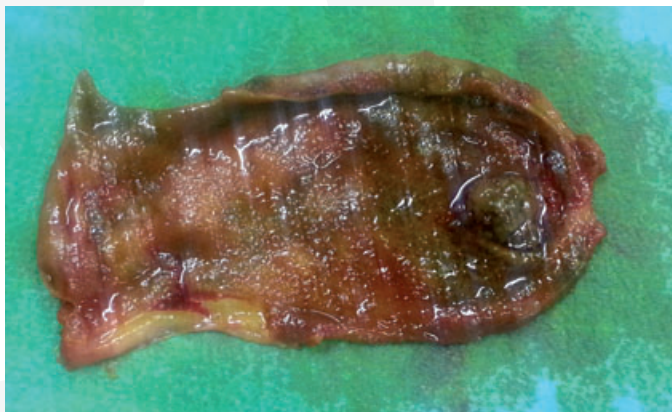
Sin embargo el solo efecto de cuerpo extraño de los cálculos no explica el desarrollo de estos. Sobre este epitelio en constante reparación actuaría la noxa, la que podría relacionarse a su vez con la frecuente presencia de bacterias en la bilis. Este hecho fue tempranamente relacionado con la existencia de cultivos positivos para salmonella typhi, hecho descrito principalmente en India. En Chile, donde la salmonella se encuentra prácticamente erradicada y por lo tanto no tendría relación en este sentido, se han detectado la existencia de cultivos positivos de bacterias Gram negativas significativamente más comunes en pacientes portadores de un cáncer de vesícula.

La velocidad de crecimiento del cáncer de la vía vesicular depende fundamentalmente del estadio en que se encuentre. Comparando la edad en que cada etapa se diagnosticaba, fue posible inferir el tiempo que demoraba una lesión en pasar de un estadio a otro. Fue sorprendente observar cómo el cáncer de la vesícula tarda más de 10 años en evolucionar desde una lesión displásica a un cáncer "in situ". Sin embargo, su velocidad de crecimiento aumenta posteriormente, siendo de 2 a 3 años entre cáncer "in situ" y avanzado y de 1 a 4 años entre cáncer avanzado y enfermedad metastásica. De este modo, el paciente posee un extenso periodo de tiempo en el cual es factible realizar una simple colecistectomía y de esta manera efectuar un cirugía de tipo curativa. Este hecho y la edad a la que la enfermedad comienza a afectar a la población, explica cómo se analizará más adelante la propuesta efectuada para iniciar el programa preventivo del cáncer de vesícula en el GES.

Desde un punto de vista histopatológico, el 95% de los cánceres vesiculares corresponden a adenocarcinomas de tipo usual

(tubulares, papilares y mixtos con distintos grados de diferenciación en los que predominan los moderadamente y poco diferenciados), la mayoría de ellos con un patrón de tipo papilar en superficie y tubular en las zonas de infiltración. Le siguen en frecuencia los carcinomas adeno-escamosos en el 1,5%. En la mayoría de los casos de carcinomas que inicialmente se consideraron como escamosos, el mapeo de la pieza quirúrgica demostró un componente glandular, siendo este tipo histológico puro una rareza. La secuencia de su transformación maligna la hace progresando desde una displasia hasta una lesión in situ y luego a estados avanzados. La secuencia adenoma carcinoma es raramente observada y ocurre, por lo general, en lesiones elevadas y no asociadas a coledocitis. Este tipo de tumor se observa con mucho mayor frecuencia en Asia, donde es posible detectar lesiones de tipo adenomatosas (Figura 1).

**Figura 1.** Pieza de colecistectomía con adenoma en su interior



### Diagnóstico

El diagnóstico de cáncer de la vesícula biliar está en relación al estadio del tumor. De esta manera es común el diagnóstico de formas tempranas de la enfermedad, preferentemente tumores con invasión limitada a la mucosa y tejido muscular, en los casos en los que existe un programa de estudio de las piezas de colecistectomía en áreas de alta incidencia.

Por otro lado, la enfermedad se expresa con toda su sintomatología en tumores avanzados, en los que por lo general

el compromiso de órganos vecinos determina que el paciente consulte por la aparición de síntomas tales como ictericia, dolor o retardo del vaciamiento del tracto alimentario.

El examen de la pieza de colecistectomía debe efectuarse en todo paciente sometido a colecistectomía. Esta es la única manera de detectar formas tempranas, ya que un porcentaje importante de estas son planas e inaparentes y por lo tanto no se observan ni siquiera durante la evaluación macroscópica de la pieza y solo son descubiertas durante el examen detallado histológico (Figura 2).

**Figura 2.** Pieza de colecistectomía mapeada



La tomografía computada, especialmente la técnica multicorte, es nuestro método de elección en el estudio de una masa en la zona de la vesícula biliar (Figura 3). Este método debiera orientarnos en el diagnóstico y ser capaz de definir la operabilidad y eventual resecabilidad de la lesión. La resonancia magnética no ofrece mayores ventajas sobre la tomografía axial siendo posiblemente de mayor utilidad en la evolución de la infiltración hepática por parte del tumor.

El cáncer de la vesícula es un tumor que compromete preferentemente de manera local la zona vesicular, por lo que nuestro esfuerzo deberá concentrarse en conocer la extensión de la enfermedad hacia órganos tales como duodeno, colon, arteria

mesentérica y tronco celiaco, todos elementos que hacen que el tumor sea irresecable.

Durante los últimos años, ha existido debate sobre la utilidad de la tomografía por emisión de positrones en la evaluación de una masa vesicular. La utilidad de este método debiera enfocarse en descartar la existencia de compromiso por parte del tumor fuera del área a resecar. Este método de estudio efectuado durante el estudio post operatorio de un paciente en quien se diagnostica una lesión vesicular tiene el inconveniente de que puede dar un alto número de casos considerados como falsos positivos, ya que tanto los puertos de entrada como las áreas de inflamación post quirúrgicas pueden aparecer como positivas.

Los marcadores tumorales fueron considerados en un comienzo una interesante alternativa en el diagnóstico de lesiones de la esfera pancreato biliar especialmente el Ca 19.9 y en menor medida el CEA. Sin embargo, con estudios realizados fue posible comprobar la necesidad de la existencia de grandes volúmenes de tumor para que este marcador se convierta en positivo.

**Figura 3.** TAC de abdomen que muestra la existencia de infiltración del hígado por un tumor vesicular



## Clasificación

La clasificación más comúnmente empleada en el cáncer de la vesícula biliar es aquella propuesta por el *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), la que se basa fundamentalmente en la extensión local del tumor en la vesícula, el compromiso de los ganglios linfáticos y la extensión a distancia. De estos factores el nivel de invasión en la pared otorga una manera simple de clasificar a los pacientes, correlacionándose de muy buena manera con su pronóstico. Por esta razón y por el hecho de que siempre el patólogo tendrá la pieza de colecistectomía para efectuar dicho análisis, nuestra propuesta de tratamiento la basamos justamente en la profundidad de invasión en la pared. Los ganglios linfáticos constituyen el factor asociado al pronóstico más importante, lo que se comprueba en diferentes estudios. Lamentablemente, dicho elemento no se obtiene en todos los casos de cáncer de la vesícula, ya que la mayor parte de las colecistectomías no incluyen el ganglio cístico lo que dificulta la aplicación de la clasificación.

## Tratamiento

El manejo del cáncer de vesícula biliar es fundamentalmente de tipo quirúrgico y tiene como objetivo obtener una resección R0, vale decir no dejar tumor residual luego de la resección. Esto debido a que no se observa mejoría en la sobrevida cuando no es factible cumplir el requisito de R0.

Desde el punto de vista práctico es preferible dividir el tumor de acuerdo a la invasión que este posee en la pared de la vesícula, ya que esta información la obtenemos en todos los tumores vesiculares.

### In situ e invasión mucosa (T1a)

Estos tumores son generalmente detectados al momento del examen histológico de la pieza de colecistectomía, siendo una alta proporción de ellos no visibles a ojo desnudo. En general, estos tumores se consideran unánimemente curados con la simple colecistectomía. La sobrevida de estos pacientes es superior al 90% a 5 años.

### Invasión de la túnica muscular: (T1b)

Este grupo representa posiblemente el grupo donde más controversia existe, no hay unanimidad en relación a si este grupo requiere realizar algún tratamiento diferente a la colecistectomía. De nuestros resultados hemos podido observar cómo la posibilidad de encontrar tumor residual en este grupo de pacientes es muy baja, lo que no justificaría la realización de algún tipo de tratamiento asociado. Sin embargo, esto se contrapone con otros autores que muestran la existencia de tumor residual, tanto en ganglios como en tejido hepático. Es posible que la detección de factores de riesgo en esos pacientes permita la selección de aquellos en los cuales se espera un peor pronóstico. Recientemente pudimos observar cómo los pacientes en los que los senos de Rokitansky Ashoff estaban comprometidos, se comportaban de una manera más agresiva comparados a los pacientes en los cuales no existía este fenómeno. Es posible que el compromiso de estos senos signifique la mayor susceptibilidad de comprometer la túnica suberosa al prolongarse estos senos a través de los haces musculares de la pared.

De igual modo, factores tales como la existencia de compromiso linfático pueden ser considerados como elementos de mayor agresividad y, por tanto, analizarse al momento de decidir la realización de una terapia más agresiva.

Por de pronto, la indicación de un particular tratamiento en estos pacientes varía desde aquellos que indican cirugía resectiva consistente en la linfadenectomía del pedículo hepático y resección del lecho de la vesícula, hasta aquellos que consideran a la colecistectomía como suficiente en estos tumores. Un paciente y su familia bien informados permitirán que esta difícil decisión no sea solo responsabilidad del médico tratante.

### Tumores con invasión de la túnica suberosa T2

Los tumores con invasión de la túnica suberosa representan un estado intermedio en la diseminación de un cáncer de la vesícula biliar. En general se asocian a una sobrevida a 5 años cercana al 40% y en ellos existe consenso en la necesidad de realizar algún tipo de cirugía respectiva cuando el diagnóstico se efectúa du-



rante el examen de la pieza de colecistectomía. En los pacientes reintervenidos por un cáncer suberoso, la posibilidad de encontrar tumor residual a nivel de los ganglios o tejido hepático es superior al 30%, lo que justificaría la ejecución de cirugía resectiva.

Recientemente hemos podido comprobar cómo estos pacientes pueden dividirse en cuanto a su pronóstico, si el tumor compromete el lado peritoneal o hepático de la vesícula. De manera significativa se observa que los pacientes en los que el tumor compromete el lado hepático de la vesícula poseen un peor pronóstico. Este plano está formado por tejido adiposo y elementos vasculares y constituye el plano por el cual el cirujano efectúa la extirpación de la vesícula al momento de efectuar la colecistectomía.

### **Perforación de la pared vesicular**

Este fenómeno ha sido motivo de amplio debate al momento de decidir la terapia de un paciente en que el diagnóstico fue realizado al momento de la colecistectomía o posterior a ella y existió perforación de la pared de la vesícula. Desde un punto de vista teórico, la existencia de ruptura significa la contaminación del peritoneo por células neoplásicas y por tanto considerar al paciente diseminado. Los estudios al respecto realizados en nuestro centro, han demostrado que el efecto de esto se relaciona a la magnitud de la contaminación del peritoneo por bilis. Aun cuando sin obtener diferencias significativas, es evidente la presencia de un peor pronóstico en dichos pacientes. Esto deja de manifiesto la importancia que tiene la técnica quirúrgica durante la colecistectomía evitando al máximo la posibilidad de ruptura de la vesícula.

### **Tumores con invasión de estructuras adyacentes (T3)**

Los principios que se aplican al manejo de pacientes en los que la invasión compromete más allá de la túnica subserosa, debieran ser los mismos que se ocupan en aquellos con formas menos avanzadas de invasión. Vale decir será factible efectuar la resección siempre que sea factible efectuar cirugía R0. Sin duda esta condición es menos probable debido a que tanto como el tumor infiltra en la pared de la vesícula, también se disemina tanto por vía linfática como hemática o directa. De este modo la sobrevida

de estos pacientes se ve considerablemente afectada a pesar de que en muchos de ellos es factible la realización de cirugía R0. En estos pacientes cobra importancia el análisis de ganglios alejados al sitio de la resección como son los ganglios para aórticos, los que debieran considerarse como metástasis a distancia.

### **Qué cirugía efectuar**

La cirugía del cáncer vesicular ha sido delineada pensando en la diseminación local de este tumor. Esto figura primeramente publicado ya el año 1950, donde se aconsejaba la resección del lecho vesicular y la linfadenectomía como la base de la terapia.

Estos principios se mantienen hasta el día de hoy con algunas variaciones dependiendo del centro. Los mayores cambios son debidos a que es posible efectuar el procedimiento con mayores índices de seguridad, la existencia de medios para realizar la transección del tejido hepático y la posibilidad de abordar la reintervención vía laparoscópica. Los principios quirúrgicos se aplican de igual modo tanto si esta corresponde a una reoperación o si estamos con un paciente que no ha sido previamente operado. La mayor diferencia deriva de que en el paciente no previamente intervenido tendremos que definir la naturaleza de la lesión, deberemos evitar la ruptura de la vesícula y además existirá mayor posibilidad de resultar irreseccable debido a que los pacientes no han sido previamente operados y por tanto no han sido explorados.

En términos generales, posterior a efectuar una completa etapificación del tumor basándose en los métodos de imágenes previamente discutidos, el paciente es intervenido pensando siempre en la posibilidad de realizar una cirugía R0. De no ser factible este tipo de cirugía no cabe la realización de ninguna cirugía.

Una vez iniciado el procedimiento quirúrgico es nuestra costumbre efectuar una completa exploración de la cavidad abdominal y posteriormente un muestreo de los ganglios para aórticos con la finalidad de descartar la existencia de compromiso metastásico a ese nivel. La presencia de dicho compromiso significa la imposibilidad de la realización de cirugía, por considerarse el compromiso para aórtico diseminación a distancia.

Seguidamente nos enfocamos a la disección del pedículo hepático. Lo primero que hacemos es identificar la vía biliar y aislarla mediante una cinta, de esta manera realizaremos un procedimiento con mayor seguridad. Posterior a disecar completamente la vía biliar, por su cara externa podemos observar la arteria hepática y entre la vía biliar y la arteria hepática a la vena porta. Estas tres estructuras deben quedar completamente libres de todo elemento adiposo, filetes nerviosos y por supuesto ganglios linfáticos.

Una vez completada la disección del pedículo hepático nos abocamos a la resección del hígado. La magnitud de dicha resección también es motivo de controversia, en general bastaría la resección del lecho vesicular considerando un margen de 3 centímetros alrededor para estimarlo suficiente. En la actualidad no existe evidencia de que la magnitud de la resección se relacione al pronóstico y solo bastaría con que esta fuese considerada R0.

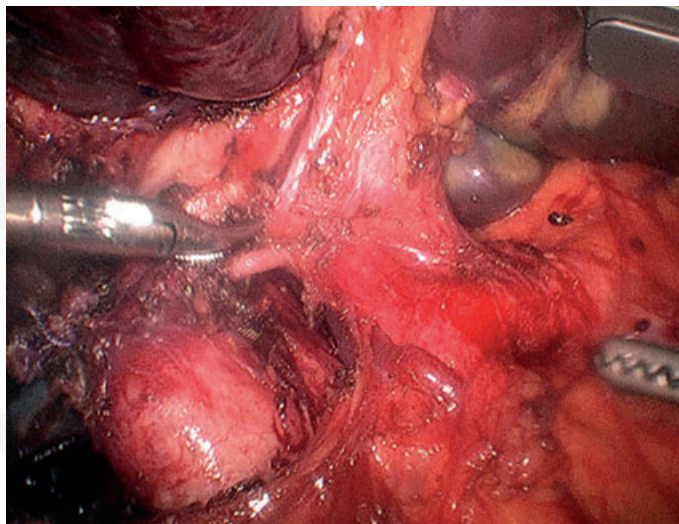
### Laparoscopia

La laparoscopia ha sido considerada una contraindicación en casos de sospecharse un cáncer de la vesícula, debido a la posibilidad de ruptura que existe de esta durante el procedimiento. Sin embargo en los casos en los que la vesícula ya ha sido extirpada y se plantea la reintervención con la finalidad de efectuar la resección del lecho de la vesícula y la linfadenectomía, este abordaje puede ser considerado.

Por una parte, la laparoscopia permite la exploración de la cavidad abdominal con miras, fundamentalmente, a descartar la existencia de compromiso del peritoneo; mientras que, por otro lado, al no existir la vesícula sería factible la realización de la cirugía de tipo resectiva.

La experiencia con este método ha sido satisfactoria, ya que ha permitido replicar completamente el método abierto tanto en cuanto al número de ganglios como también en cuanto a la posibilidad de resecar el lecho de la vesícula. Su significación en relación a la supervivencia alcanzada por estos pacientes comparados con los grupos intervenidos por vía abierta requiere evaluarse (Figura 4).

**Figura 4.** Imagen de la disección linfática laparoscópica del pedículo hepático



### Manejo paliativo

Los síntomas que preferentemente complican a un paciente portador de un tumor de vesícula irreseccable son la ictericia, el dolor y la obstrucción al tracto digestivo, principalmente a nivel duodenal.

La cirugía en la actualidad posee poca indicación como método paliativo, siendo la vía endoscópica la preferida en la evaluación de un paciente con síntomas avanzados.

Tanto la ictericia como la obstrucción duodenal son manejadas de manera eficiente por la vía endoscópica.

La ictericia, que representa la complicación más común de esta enfermedad, debe estudiarse con imágenes previo a intentar el drenaje endoscópico. Esto debido a que en muchas ocasiones la infiltración del tumor hacia el parénquima hepático impide realizar un buen drenaje de la vía biliar, y por lo contrario estaremos contaminando áreas de obstrucción biliar que desencadenarán consiguientes cuadros infecciosos, muchos de ellos de difícil manejo.

La obstrucción duodenal es otra complicación que es debida a la infiltración directa del duodeno por parte del tumor. En estos

pacientes el empleo de prótesis autoexpandibles hace factible el manejo de la obstrucción. Finalmente el dolor secundario a la infiltración de los plexos nerviosos por parte del tumor es posiblemente el síntoma más de difícil de paliar.

El empleo de quimioterapia como parte del manejo paliativo en general se ha asociado a respuestas menores del 30%. Sin embargo, durante los últimos 5 años, se han investigado diferentes combinaciones de drogas que han dado una visión más optimista determinada por las respuestas de ciertos casos. De los esquemas utilizados, la mayoría están basados en la Gemcitabina, combinándose ya sea con Oxaliplatino o Cisplatino. Esta asociación ha mostrado mayor respuesta comparada con esquemas basados en 5 Fluor Uracilo o solo como medidas paliativas. La asociación de las combinaciones anteriores con anticuerpos monoclonales ha abierto un nuevo campo de investigación. En este sentido, la expresión de EGFR está aumentada en la mayoría de los casos de cáncer de vesícula, representando una oportunidad para el empleo de anticuerpos tales como panitumumab, cetuximab, o erlotinib.

## Prevención

Considerando que el factor asociado al cáncer de la vesícula más importante es la coledocistitis y que dicho diagnóstico puede efectuarse de manera simple y económica, podría plantearse la posibilidad de efectuar la colecistectomía como prevención de dicha enfermedad.

Esta medida sin duda será importante en países que posean una alta incidencia de cáncer de vesícula y que su asociación a coledocistitis sea superior al 90%. En Chile se da esta condición. Por este motivo a los pacientes entre 35 y 49 años se les garantiza la realización de colecistectomía garantizando costos, oportunidad y calidad. Este programa se inició el año 2006, y se espera que signifique la reducción de la incidencia de esta enfermedad en una cifra cercana al 25%. La decisión de la edad para efectuar la colecistectomía se basa en que la incidencia de coledocistitis se mantiene estable a partir de los 50 años y la incidencia de cáncer de vesícula biliar comienza a ascender a la edad de 40 años. Aún es temprano como para evaluar los resultados, sin embargo consideramos que conociendo el factor asociado más importante, el cual

de por sí constituye una patología que posee morbilidad e incluso mortalidad propia, es sustentable plantear la colecistectomía en población asintomática como parte de un programa de prevención.

## Referencias

1. Andia ME, Hsing AW, Andreotti G, et al. Geographic variation of gallbladder cancer mortality and risk factors in Chile a population based etiologic study. *Int J Cancer* 2008;123:1411-1416.
2. Wistuba II, Gaazdar AF. Gallbladder cancer: lessons from a rare tumor. *Nat Rev Cancer* 2004;4: 695-706.
3. Stinton LM, Shaffer E A. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. *Gut and Liver* 2012; 6:172-187.
4. D'Angelica M, Dalal K M, DeMatteo RP, et al. Analysis of the extent of resection for Adenocarcinoma of the Gallbladder. *Ann Surg Oncol* 2009;16:806-816.
5. Pilgrim C H, Groeschl R T, Quebbeman E J, et al. Recent advances in systemic therapies and radiotherapy for gallbladder cancer. *Surg Oncol* 2013;22:61-67.
6. Nishio H, Ebata T, Yokoyama Y, et al. Gallbladder cancer involving the extrahepatic bile duct is worthy of resection. *Ann Surg* 2011;253:953-960.
7. Dixon E, Vollmer C Sahajpal A, et al. An Aggressive Surgical Approach Leads to improved Survival in patients with Gallbladder Cancer. A 12 year study at a North American Center. *Ann Surg* 2005;241:385-394.
8. de Aretxabala X, Roa I, Burgos L, et al. Gallbladder cancer: an analysis of a series of 139 patients with invasion restricted to the subserosal layer. *J Gastrointest Surg* 2006; 10:186-92.
9. Ouchi K, Mikuni J, Kakugawa Y. Organizing Committee. The 30th Annual Congress of the Japanese Society of Biliary Surgery Laparoscopic cholecystectomy for gallbladder carcinoma: results of a Japanese survey of 498 patients. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002; 9:256-60.
10. de Aretxabala X, Leon J, Hepp J, et al. Gallbladder cancer: role of laparoscopy in the management of potentially resectable tumors. *Surg Endos* 2010; 24:2192-96.
11. de Aretxabala X, Roa I, Burgos L, et al. Gallbladder cancer in Chile: a report on 54 potentially resectable tumors. *Cancer* 1992; 69:60-65.
12. Shindoh J, de Aretxabala X, Aloia T, et al. Tumor Location is a strong predictor of tumor progression and survival in T2 Gallbladder Cancer. *An International Multicenter Study Ann Surg* in press.
13. Sakamoto Y, Kosuge T, Shimada K, et al. Clinical significance of extrahepatic bile duct resection for advanced gallbladder cancer. *J Surg Oncol* 2006;94:298-306.
14. Chan SY, Poon RT, Lo CM, et al. Management of carcinoma of the gallbladder: a single-institution experience in 16 years. *J Surg Oncol* 2008;97:156-164 .
15. Kwon AH, Imamura A, Kitade H, Kamiyama Y. Unsuspected gallbladder cancer diagnosed during or after laparoscopic cholecystectomy. *J Surg Oncol* 2008;97:241-245.
16. Chijiwa K, Nakano K, Ueda J, et al. Surgical treatment of patients with T2 gallbladder carcinoma invading the subserosal layer. *J Am Coll Surg* 2001; 192:600-607.
17. Yamamoto H, Hayakawa N, Kitagawa Y, et al. Unsuspected gallbladder carcinoma after laparoscopic cholecystectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* . 2005;12:391-398.
18. Kang CM, Choi GH, Park SH, et al. Laparoscopic cholecystectomy only could be an appropriate treatment for selected clinical R0 gallbladder carcinoma. *Surg Endosc* . 2007;21:1582-1587.
19. Aramaki M, Matsumoto T, Shibata K, et al. Factors influencing recurrence after surgical treatment for T2 gallbladder carcinoma. *Hepato- gastroenterology* 2004;51:1609-1611.
20. Sikora SS, Singh RK. Surgical strategies in patients with gallbladder cancer: nihilism to optimism. *J Surg Oncol* . 2006;93:670-681.

## NOVEDADES SEGÚN PATOLOGÍAS ESPECÍFICAS

## Utilidad del ultrasonido endobronquial (EBUS) para el diagnóstico y etapificación del cáncer pulmonar

**Dr. Sebastián Fernández-Bussy L.**

Jefe Unidad Neumología Intervencionista  
Departamento de Medicina Interna  
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,  
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

Contacto: sfernandezbussy@alemana.cl

### Introducción

El enfrentamiento diagnóstico y la etapificación de las lesiones sugerentes de cáncer pulmonar, en especial del cáncer pulmonar no células pequeñas (CPNCP), ha presentado un importante desarrollo durante la última década. Clásicamente, la obtención de material anatomopatológico mediante cirugía en sus distintas técnicas (mediastinoscopia, videotoracoscopia disección cervical, entre otras) fue considerada como el estándar de referencia tanto para diagnóstico como para la etapificación mediastínica.

Sin embargo, el desarrollo de técnicas mínimamente invasivas como la broncoscopia flexible y posteriormente desarrollo del ultrasonido endobronquial (EBUS), son alternativas que permiten ser una guía endoscópica para la obtención de muestras mediante biopsia transbronquial (en el caso de la broncoscopia flexible) o aspiración por aguja fina en el caso de EBUS. Estos métodos permiten obtener muestras en forma ambulatoria, con una menor tasa de complicaciones y con resultados variables según la ubicación de la lesión, el tamaño y características estructurales.

Existen dos opciones de EBUS, lineal y radial. El lineal es efectivo en el estudio de lesiones contiguas a la vía aérea central, y permite visualizar linfonodos o lesiones desde los 5 milímetros de diámetro. Es el método de elección en la etapificación del mediastino. Actualmente el radial se utiliza para evaluar las capas de la pared de la vía aérea central, diferenciando entre invasión y compresión tumoral: como también para guiar la toma de biopsias de lesiones pulmonares periféricas.

El objetivo del presente capítulo es dar a conocer las indicaciones y el rendimiento diagnóstico del EBUS en el estudio de lesiones sugerentes de cáncer pulmonar, así como su rendimiento en etapificación mediastínica. Además, se abordarán aspectos prácticos para el estudio citológico de las muestras obtenidas.

### EBUS lineal (L-EBUS)

Este método se comenzó a utilizar a principios del año 2000 por Herth y cols, y desde entonces se ha utilizado progresivamente para guiar la aspiración transbronquial (TBNA), acumu-

lándose en la actualidad una importante experiencia de más de 10 años. El EBUS lineal es un broncoscopio específico, el que en su extremo distal posee un transductor de ultrasonido, con emisión de frecuencias de onda entre 5 a 7.5 MHz con mayor penetración a los tejidos subyacentes aunque con menor poder de definición, permitiendo un campo visual de 50 a 90 grados (Figura 1). Se pueden identificar y puncionar en tiempo real diferentes estaciones ganglionares (Figura 2), como las para-traqueales superiores e inferiores, pretraqueales, subcarinales, hiliares e interlobares (estaciones 2R, 2L, 3, 4R, 4L, 7, 10R, 10L, 11R, 11L) correspondientes a la clasificación mediastínica de IASCL. Esto es de gran utilidad en la etapificación del mediastino en cáncer pulmonar. También permite acceder a cualquier lesión adyacente a la tráquea y bronquios principales. Además cuenta con Eco-Doppler que permite diferenciar estructuras vasculares (Figura 3).

### EBUS Radial (R-EBUS)

El ultrasonido radial desarrollado en 1990, permite a través de un transductor rotatorio que se introduce por el canal de trabajo del broncoscopio una imagen de 360 grados. Emite una frecuencia entre 12 a 20 MHz, lo que permite mejor definición de la anatomía de la pared traqueal y bronquial, aunque con menor poder de penetración a los tejidos subyacentes. Este puede ser utilizado

para la evaluación de lesiones centrales de la vía aérea y lesiones periféricas. El ultrasonido radial permite definir las diferentes capas de la pared de la tráquea y los bronquios. La capa más interna es la imagen compuesta por el balón y la mucosa (hiperecoica). La segunda capa es la submucosa (hipoecoica). La tercera y la quinta capa corresponden a la capa interna y externa del cartílago (hiperecoicas), separadas por una capa esponjiforme (hipoecoica). Esta diferenciación es útil al momento de identificar estructuras comprometidas por invasión tumoral.

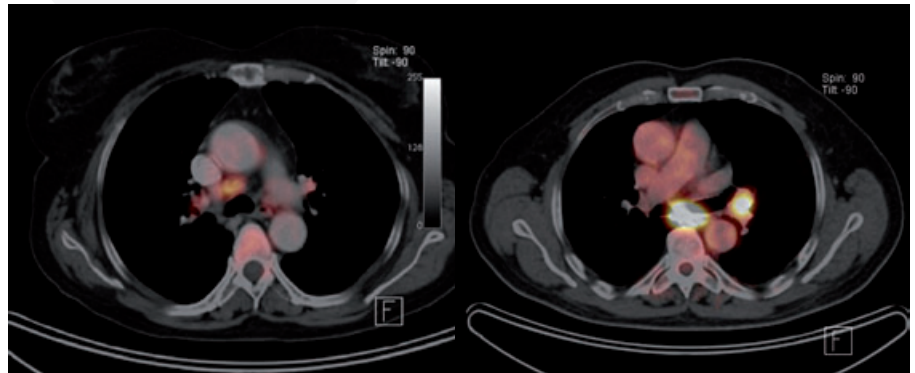
El rendimiento diagnóstico de R-EBUS en el caso de las lesiones pulmonares periféricas puede ser incrementado al combinarse con otras técnicas, como la fluoroscopia, la navegación electromagnética y la broncoscopia virtual. En este escenario, el rendimiento diagnóstico varía entre el 65 al 90%, disminuyendo considerablemente en lesiones menores de 15 mm.

Respecto a la seguridad de R-EBUS y L-EBUS, ambas técnicas son seguras. Dentro de las complicaciones reportadas en la literatura, la más frecuente es el sangrado auto limitado, con tasas reportadas menores al 5%. Existen escasos reportes de neumotórax, neumomediastino o infecciones con un porcentaje de eventos fatales del 0.02%. En una serie de 206 pacientes, hubo 3 pacientes con neumotórax y 7 con sangrado mínimo del

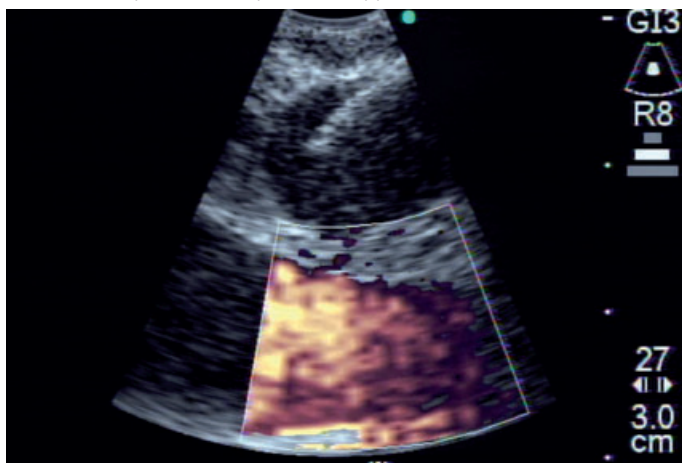
**Figura 1.** Endosonógrafo bronquial (EBUS) en la etapificación del mediastino y biopsias de lesiones adyacentes a la vía aérea



**Figura 2.** PET/CT scan con aumento de captación en adenopatía pretraqueal derecha subcarinal e hilar izquierda. Biopsia por EBUS.



**Figura 3.** Imagen ecográfica de punción de adenopatía mediastínica por EBUS. Capacidad Doppler.



sitio de biopsia. En otro estudio publicado por nuestro grupo, en el que se incluyeron 354 biopsias en 145 pacientes, encontramos un caso de neumomediastino, de manejo médico, sin presentar otras complicaciones. En una revisión sistemática y meta-análisis, evaluando la seguridad del procedimiento, se incluyeron 190 estudios con un total de 16.181 pacientes. No se encontraron reportes de mortalidad asociada al procedimiento, en 23 pacientes (0,14%) se reportaron eventos serios (laceración bronquial, neumotórax, infección, hemorragia con requerimiento de transfusión), mientras que en 35 pacientes se reportaron eventos adversos no serios (0,22%). Sin embargo, estas complicaciones fueron reportadas con mayor frecuencia en pacientes con lesiones quísticas y sarcoidosis. En el caso de cáncer, estas fueron infrecuentes.

### Diagnóstico de lesiones sugerentes de cáncer pulmonar

El rendimiento en lesiones centrales mediante L-EBUS es alto y debe ser indicado como método diagnóstico en aquellos pacientes en los que la realización de broncoscopia flexible con biopsia trans-bronquial no es factible o en aquellas lesiones con diámetro menor de 20 mm. La visualización de la lesión mediante el ultrasonido es el factor más significativo para obtener una muestra diagnóstica, está demostrado que se deben tomar un

mínimo de 5 biopsias para obtener una muestra representativa. En el caso de R-EBUS para estudio de lesiones periféricas, en un meta-análisis de Steinfeld y cols, donde se incluyeron 16 estudios con un total de 1420 pacientes, encontraron una sensibilidad o rendimiento diagnóstico del 73% (IC: 0.70-0.76), esta variaba desde un 49 a un 88% en los distintos estudios, no relacionándose con algunos dispositivos adicionales usados en algunos centros, sino que más bien el rendimiento aumentaba claramente al ubicar la lesión con el R-EBUS, con una especificidad del 100%, con un LR(+) de 26.8 y un LR(-) de 0.28. En este trabajo hubo 10 estudios que reportaron el rendimiento diagnóstico según el tamaño de la lesión, con un 56.3% en lesiones  $\leq 2$  cm. y un 77.7%  $> 2$  cm. Un importante hallazgo es que la sensibilidad del estudio diagnóstico se correlaciona claramente con la prevalencia de enfermedad neoplásica.

### Etapificación de mediastino mediante EBUS-TBNA

La etapificación mediastínica es relevante al momento de evaluar un paciente con diagnóstico de cáncer pulmonar, o al momento de realizar una re-etapificación posterior al tratamiento. El uso del PET-CT como método de etapificación es insuficiente al momento de establecer compromiso nodal N2/N3. En una revisión Cochrane, donde se incluyeron 45 estudios, se obtuvo una sensibilidad mediante un aumento de la actividad SUVmax  $\geq 2.5$  del 81.3% (IC 70.2% - 88.9%) y especificidad del 79.4% (IC 70%- 86.5%).

Tanto en el caso de etapificación como re-etapificación, la aplicación de EBUS-TBNA es de alto rendimiento diagnóstico y tanto las guías de las sociedades americanas del American College of Chest Physicians (ACCP), como las europeas lo recomiendan como el método de primera elección.

El rendimiento descrito en etapificación presenta una sensibilidad por sobre el 90% con una especificidad del 100%. En una revisión sistemática y meta-análisis, donde se incluyeron 11 estudios con 1229 pacientes con indicación de EBUS para etapificación mediastínica secundaria a cáncer pulmonar no células pequeñas, se encontró una sensibilidad de 93% (95% CI, 91%- 94%) y una especificidad de 100% (95% CI, 99%- 100%).

Sin embargo, este método diagnóstico no es suficiente para localizar todas las estaciones ganglionares mediastínicas, en especial las estaciones 5, 6, 8 y 9 del mapa de estaciones ganglionares mediastínicas definidas por la International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC). En estos casos se puede complementar la técnica con endoscopia guiada por ultrasonido (EUS). Esta combinación, reporta un rendimiento comparado con etapificación mediante el empleo de técnicas quirúrgicas del 86% (IC, 0.82-0.90); especificidad 100 (IC, 99-100); *Likelihood Ratio* (LR) (+) de 51.77 y LR (-) de 0.15.

En un estudio clínico aleatorizado publicado recientemente, se comparó el rendimiento de este procedimiento como primera alternativa de estudio contra las técnicas quirúrgicas habituales. Como resultado se obtuvo que la estrategia de estudio inicial mediante EBUS disminuye en dos semanas el tiempo entre el estudio y la toma de decisión clínica, comparada con el protocolo de estudio con imágenes y posterior cirugía. Por otro lado, se obtuvo una menor incidencia de toracotomías innecesarias, sin encontrar impacto en la mortalidad. En este estudio EBUS-TBNA presentó una sensibilidad del 92% y especificidad del 100%. En otro estudio de costo efectividad, basado en un estudio clínico aleatorizado publicado en el año 2010, concluyen que el uso de EBUS como estrategia de etapificación mediastínica inicial, seguido por mediastinoscopia en los casos de presentar EBUS-TBNA negativo, tiene una sensibilidad del 94% para detectar compromiso metastásico N2/N3 (IC 85-98%), comparado con la estrategia de mediastinoscopia como primera opción que reporta un 79% (IC 66-88%). Además, se asocia a una disminución de toracotomías innecesarias y mejor calidad de vida durante la etapificación.

En otra publicación, nuestro grupo evaluó el rendimiento diagnóstico de EBUS lineal para la etapificación mediastínica en pacientes con diagnóstico o sospecha de cáncer pulmonar, encontrando una sensibilidad del 91.17%, especificidad del 100% y valor predictivo negativo del 92.9%.

En el caso de los pacientes con indicación de re-etapificación mediastínica, el rendimiento de EBUS-TBNA, presenta una sensi-

bilidad del 76%, especificidad del 100%, valor predictivo positivo del 100% y valor predictivo negativo del 20%.

### **Rendimiento citológico de muestras mediante EBUS-TBNA**

Al momento de realizar EBUS-TBNA, se obtienen un mínimo de 5 muestras por aspiración, que se colocan en formalina y son procesadas como un block celular. Estas muestras son suficientes para realizar técnicas inmunohistoquímicas y análisis de marcadores moleculares. En un estudio se incluyeron 92 punciones mediante EBUS- EUS con biopsias simultáneas encontrando una concordancia citología-biopsia para subtipificación de CPNCP del 76% ( $\kappa$  test = 0.52), en casos en que existió bloque celular fue 96% ( $\kappa$  test = 0.91) vs 69% ( $\kappa$  test = 0.39) para casos sin bloque. En otra serie de 2 centros de Inglaterra, la precisión con bloque celular fue de 64% y al agregar inmunohistoquímica (IHQ) aumentó a 84%. La incorporación de IHQ en bloques celulares mejoró la exactitud diagnóstica para ADC de 56% a 83.2%.

En otra serie de muestras apareadas en un mismo procedimiento, la precisión se determinó por resección o autopsia ( $n = 21$ ) o IHQ ( $n = 43$ ). Las categorías definitiva, probable o no clasificable fueron similares para biopsia (71%, 23% y 6%, respectivamente) y citología (69%, 19% y 12%),  $p = 0.29$ . La concordancia para subtipos de CPNCP entre biopsia y citología fue 93%. El  $\kappa$  para acuerdo fue 0.88 (IC95% 0.60-0.89) para ADC y 0.76 (IC95% 0.63- 0.89) para CE. Todos los diagnósticos concordantes verificados fueron correctos ( $n = 57$ ).

Respecto al estudio de mutaciones mediante técnicas de biología molecular, en especial en pacientes en los que se busca confirmar la presencia de mutaciones como EGFR, ALK y ROS1, se evaluó la presencia de mutación EGFR, en 62 muestras apareadas, existió 91.7% de concordancia cito-histológica. Esta correlación fue óptima (100%) cuando la concentración de DNA >25 ng/ $\mu$ l, >30 células tumorales, o tumor >30% por lo que se puede concluir que las muestras obtenidas mediante EBUS-TBNA son suficientes para establecer la presencia de mutaciones.

Finalmente, en algunos centros se aplica como técnica complementaria a EBUS-TBNA, el apoyo mediante citología in situ (ROSE). Esta modificación a la técnica original consiste en la obtención de una muestra citológica con estudio ultra rápido, mediante visualización directa al microscopio óptico por un especialista. Este complemento ha sido estudiado principalmente en lesiones pulmonares hiliares o mediastínicas con L-EBUS en donde no se ha demostrado un aumento en el rendimiento diagnóstico.

## Conclusión

Si tenemos en cuenta que más del 75% de los pacientes con diagnóstico reciente de cáncer pulmonar no son pasibles a tratamiento quirúrgico, sería conveniente poder realizar el diagnóstico y etapificación con técnicas mínimamente invasivas. El ultrasonido endobronquial (EBUS) ofrece esta posibilidad, con sensibilidad diagnóstica comparable a los métodos quirúrgicos. El EBUS es el procedimiento recomendado por las guías del American College of Chest Physicians (ACCP), European Respiratory Society (ERS), European Thoracic Society (ETS) y European Society for Medical Oncology (ESMO), para la etapificación del mediastino en el cáncer pulmonar.

## Referencias

1. Vilmann P, Puri R. The complete "medical" mediastinoscopy (EUS-FNA + EBUS-TBNA). *Minerva medica* 2007; 98: 331-338.
2. von Bartheld MB, van Breda A, Annema JT. Complication rate of endosonography (endobronchial and endoscopic ultrasound): a systematic review. *Respiration; international review of thoracic diseases* 2014; 87: 343-351.
3. Vilmann P, Krasnik M, Larsen SS, et al. Transesophageal endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) biopsy: a combined approach in the evaluation of mediastinal lesions. *Endoscopy* 2005; 37: 833-839.
4. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: *Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence based clinical practice guidelines*. *Chest* 2013; 143: e211S-250S.
5. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: *Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines*. *Chest* 2013; 143: e142S-165S.
6. Navani N, Brown JM, Nankivell M, et al. Suitability of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration specimens for subtyping and genotyping of non-small cell lung cancer: a multicenter study of 774 patients. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2012; 185: 1316-1322.
7. Zhang R, Ying K, Shi L, et al. Combined endobronchial and endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration for mediastinal lymph node staging of lung cancer: a meta-analysis. *European journal of cancer* 2013; 49: 1860-1867.
8. Gu P, Zhao YZ, Jiang LY, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *European journal of cancer* 2009; 45: 1389-1396.
9. Schmidt-Hansen M, Baldwin DR, Hasler E, et al. PET-CT for assessing mediastinal lymph node involvement in patients with suspected resectable non-small cell lung cancer. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014; 11: CD009519.
10. Wallace WA, Rassi DM. Accuracy of cell typing in nonsmall cell lung cancer by EBUS/EUS-FNA cytological samples. *The European respiratory journal* 2011; 38: 911-917.
11. Tournoy KG, Carpriaux M, Deschepper E, et al. Are EUS-FNA and EBUS TBNA specimens reliable for subtyping non-small cell lung cancer? *Lung cancer* 2012; 76: 46-50.
12. Ocque R, Tochigi N, Ohori NP, et al. Usefulness of immunohistochemical and histochemical studies in the classification of lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in cytologic specimens. *American journal of clinical pathology* 2011; 136: 81-87.
13. Sun PL, Jin Y, Kim H, et al. High concordance of EGFR mutation status between histologic and corresponding cytologic specimens of lung adenocarcinomas. *Cancer cytopathology* 2013; 121:311-319.
14. Fernandez-Bussy S, Labarca G, Canals S, et al. Diagnostic yield of endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for mediastinal staging in lung cancer. *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia* 2015; 41: 219-224.



## Urología Oncológica

**Dr. Mario Fernández A.**

**Dr. Rodrigo Pinochet F.**

Urólogos

**Dr. Jorge Segebre B.**

Departamento de Cirugía  
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,  
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: mfernandez@alemana.cl

### Resumen

La urología oncológica representa un significativo porcentaje de la actividad urológica. Incluye el manejo de todas las neoplasias malignas del tracto genitourinario en el hombre y del sistema urinario en la mujer. Durante las últimas décadas se ha ido transformando en una especialidad multidisciplinaria, con participación de oncólogos médicos, radioterapeutas, patólogos, radiólogos y científicos aparte del rol central del urólogo. Esto ha contribuido a integrar de manera eficiente todos los aspectos del manejo clínico del paciente con un cáncer urológico. Nuestra institución ha incorporado este concepto, existiendo reuniones semanales de discusión de casos y revisión de la literatura, con asistencia de todos los especialistas mencionados. Esto ha permitido además la integración racional de nuevas modalidades diagnósticas (imágenes, marcadores moleculares) y terapéuticas (terapia sistémica dirigida, cirugía robótica) en el manejo de nuestros pacientes, optimizando su implementación, indicación y aplicación en el contexto de un escenario mundial con numerosos avances en el campo molecular y tecnológico.

El siguiente artículo revisa las principales características de las neoplasias genitourinarias, destacando recientes avances con sus respectivos ejemplos en el día a día de Clínica Alemana.

### Cáncer de vejiga

El cáncer de vejiga es el segundo cáncer más frecuente del tracto genitourinario después del cáncer de próstata. Sin embargo, a diferencia de éste, existe poca conciencia de esta neoplasia en la población, fenómeno que se extiende de alguna manera también al médico de atención primaria. Se presenta en hombres y mujeres habitualmente a partir de la sexta década de vida, siendo más frecuente en la séptima. Es una enfermedad más común en el mundo occidental, siendo en este caso el cuarto cáncer más frecuente en el hombre y el noveno entre las mujeres, con más de 430.000 casos nuevos a nivel mundial cada año <sup>(1)</sup>. Es menos frecuente en países en vías de desarrollo, sin embargo se espera un significativo incremento en las próximas décadas, considerando el aumento de la exposición a los factores de riesgo que se encuentran en retirada en los países

desarrollados, así como el aumento de expectativa de vida <sup>(2)</sup>. En Clínica Alemana se ha observado un constante aumento de número de casos nuevos por año en la última década, llegando a más de 50 en 2013, incluso luego de su incorporación como patología GES en 2011. Sin embargo, el número global de pacientes actualmente en seguimiento y/o tratamiento es mucho mayor. Esto debido a que la prevalencia del cáncer de vejiga es de las más altas entre las neoplasias. Esto en parte por la alta tasa de recurrencia intravesical y la baja tasa de progresión de los tumores no-músculo invasores, lo cual se traduce en una baja letalidad (<20%). De esta manera, y considerando en promedio una duración de la enfermedad de 7.5 años, se ha calculado que en la actualidad existen aproximadamente 3 millones de personas en el mundo con cáncer de vejiga diagnosticado en los últimos 10 años. Todo lo anterior sumado a la necesidad de vigilancia de por vida con eventual retratamiento explica el enorme costo que determina este cáncer para los sistemas de salud, siendo el más elevado entre todas las neoplasias por paciente desde el diagnóstico hasta la muerte (más de 1 billón de dólares anuales en Estados Unidos) <sup>(3)</sup>.

Existen diversos factores de riesgo, genéticos y ambientales, asociados al cáncer de vejiga, reflejando su gran heterogeneidad molecular. Los más relevantes son el tabaco (relacionado al 50% de los casos) y las exposiciones laboral y ambiental a carcinógenos. En nuestro país es significativamente más frecuente en Antofagasta, debido a la pasada exposición a agua potable contaminada con arsénico <sup>(4)</sup>. Por otro lado, se han identificado numerosos *loci* de predisposición genética, tanto en estudios de genes candidatos como más recientemente *genome-wide association studies* (GWAS) <sup>(5)</sup>. En nuestro país, el servicio de Urología en conjunto con el Centro de Genética y Genómica de nuestra Facultad de Medicina Clínica Alemana – Universidad del Desarrollo, poseen una relevante línea de investigación de cáncer de vejiga relacionado a arsénico, con el fin de identificar biomarcadores de riesgo a partir de alteraciones genéticas en sujetos expuestos en Antofagasta, lo cual contribuirá a explicar las variaciones en susceptibilidad en individuos expuestos al mismo factor de riesgo ambiental <sup>(6)</sup>. Por otro lado, se está tra-

bajando activamente con el servicio de Anatomía Patológica en la validación de marcadores moleculares pronósticos en nuestra cohorte, así como también en la caracterización de potenciales marcadores para inmunoterapia <sup>(7,8)</sup>.

Desde el punto de vista terapéutico, el paso inicial sigue siendo la realización de una adecuada resección endoscópica (Figura 1). Sin embargo, luego de dos décadas con muy pocos avances y sin nuevos tratamientos aprobados, el cáncer de vejiga ha recobrado protagonismo de la mano del avance de la inmunoterapia y de la mayor comprensión de la genética, así como de mejores herramientas para estimación de desenlaces clínicos. Por otro lado, se ha logrado revertir la baja prioridad en asignación de recursos para investigación, incrementándose significativamente el monto así como el número de investigadores con dedicación exclusiva <sup>(9)</sup>. El *Cancer Genome Atlas (TCGA)* ha permitido entender la base molecular de esta neoplasia, definiéndose distintos subtipos de acuerdo las a distintas alteraciones genéticas y/o epigenéticas. La consecuencia de esto es el desarrollo de terapias dirigidas, existiendo en este momento numerosos ensayos clínicos evaluando su rendimiento en tumores principalmente avanzados. Por otro lado, los recientes avances en inmunoterapia han tenido en el cáncer de vejiga uno de sus mejores ejemplos, al mostrar resultados altamente promisorios en tumores metastásicos <sup>(9)</sup>. Es relevante mencionar que una modalidad inmunoterapéutica (BCG) es estándar en tumores no-músculo invasores desde hace más de 30 años. Desde el punto de vista quirúrgico, se han incorporado nuevas técnicas endoscópicas (*narrow band imaging*) y robóticas (para la cistectomía radical), mejorando la detección y resección endoscópica de todas las lesiones tumorales así como la recuperación postoperatoria, respectivamente. Ambas están disponibles y en uso en Clínica Alemana desde el 2012.

### Cáncer renal

El cáncer de células renales representa aproximadamente el 3% de las neoplasias malignas, siendo más frecuente en los países industrializados, con aproximadamente 330.000 casos nuevos anuales en el mundo <sup>(10)</sup>. Los factores de riesgo incluyen el ta-

**Figura 1.** Visión endoscópica de tumor papilar de vejiga (A) y luego de resección (B).



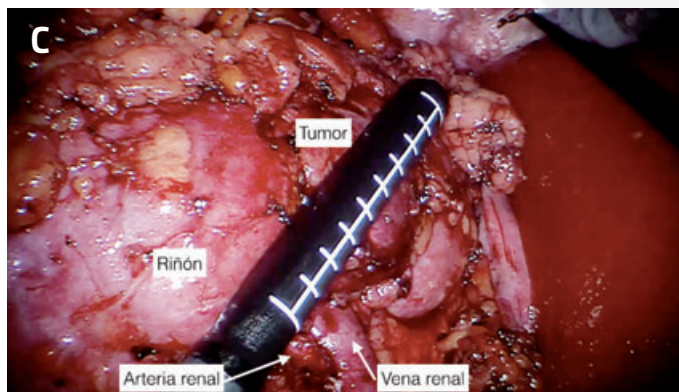
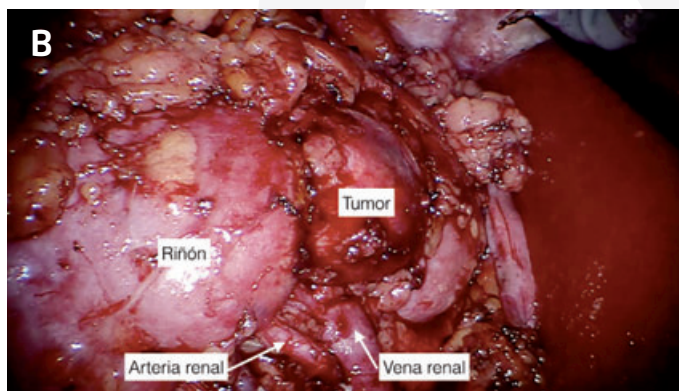
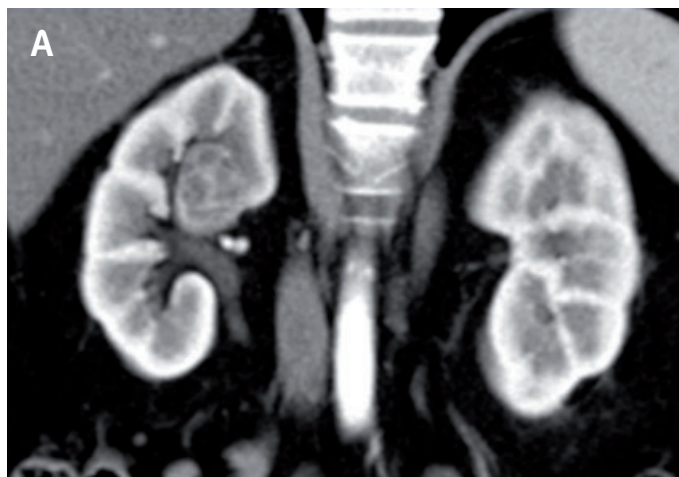
baquismo, la obesidad y la hipertensión<sup>(11)</sup>. Cerca de 75-80 % de los casos son localizados y presentan más de 90% de sobrevida a los 5 años luego de terapia quirúrgica. Este porcentaje ha ido en aumento en las últimas décadas luego de la masificación de imágenes como la ecografía abdominal o la tomografía computada<sup>(12)</sup>. El 25-30% restante corresponde a tumores metastásicos, con una sobrevida inferior a 20% a 5 años. Al mismo tiempo, 20-30% de pacientes con tumores localizados presenta progresión con metástasis. De esta manera, representa la sexta causa de muerte por cáncer.

Existen distintos tipos histológicos con características genéticas y moleculares específicas. Junto con otros factores clínicos e histopatológicos dan lugar a modelos pronósticos<sup>(13,14)</sup>. El tratamiento estándar de tumores localizados es quirúrgico, salvo casos muy seleccionados en pacientes con tumores pequeños sin evolución y/o no aptos para cirugía. La Nefrectomía parcial se ha establecido como de elección en tumores hasta 7cm en los últimos 10 años, no habiendo diferencias con la Nefrectomía radical en términos oncológicos<sup>(15)</sup>. La vía de abordaje estándar es la mínimamente invasiva, ya sea laparoscópica o bien

asistida por robot. Ambas presentan significativas ventajas con respecto a la cirugía abierta en cuanto a dolor y recuperación postoperatoria<sup>(15)</sup>. En Clínica Alemana se han realizado más de 50 intervenciones robóticas en los últimos 3 años, con excelentes resultados (Figuras 2 A-C). La ventaja más relevante del abordaje robótico ha sido los menores tiempos de isquemia renal, preservando de mejor manera la función renal. En tumores mayores a 7 cm se privilegia la Nefrectomía radical por vía laparoscópica, la cual en nuestro centro es cada vez menos frecuente debido al diagnóstico cada vez más precoz de masas renales como hallazgos en imágenes. Sin embargo, la Nefrectomía ha recobrado protagonismo en el manejo de tumores metastásicos, observándose mejores desenlaces al asociarla a terapia sistémica en comparación con pacientes tratados solamente con esta última modalidad<sup>(15)</sup>.

El manejo de tumores metastásicos ha presentado grandes cambios en los últimos años con el advenimiento de la terapia dirigida, si bien el objetivo aún apunta a la paliación. Un rol relevante ha jugado el gen VHL, que presenta mutaciones en hasta el 70% de los tumores renales. Esto trae como consecuencia

**Figura 2.** Tumor renal derecho adyacente a hilio renal (A) con la correspondiente identificación durante Nefrectomía parcial robótica (B), usándose ecoscopia intraoperatoria para adecuada delimitación de márgenes quirúrgicos (C).



un aumento de distintos factores de crecimiento – VEGF, PDGF, bFGF y TGF- $\alpha$ , todos relevantes para la proliferación tumoral. Distintos ensayos clínicos han mostrado resultados positivos con la implementación de inhibidores de receptores relevantes para la presencia de estos factores de crecimiento, siendo aprobados de esta manera por las respectivas agencias<sup>(16)</sup>. Sin embargo, este campo se encuentra en plena evolución, siendo esperable también su incorporación como drogas neoadyuvantes y/o adyuvantes en tumores localmente avanzados.

### Cáncer de próstata

El Cáncer de Próstata (CP) es el cáncer no-cutáneo más común y es la segunda causa de muerte en hombres en Estados Unidos. Uno de cada seis será diagnosticado durante el curso de su vida. Sobre 30.000 hombres mueren cada año de cáncer de próstata en EE.UU. En Chile se diagnostican alrededor de 5.232 casos nuevos al año y se registraron 1.770 muertes en 2009<sup>(17)</sup>. Durante la última década ha habido importantes avances en prevención, tamizaje, diagnóstico y tratamiento tanto en CP localizado como avanzado.

En prevención, importantes estudios como el *Prostate cancer prevention trial (PCPT)* y el *Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE)* utilizando inhibidores de la 5- $\alpha$ -Reductasa (5-ARI), han logrado demostrar una reducción significativa en la incidencia de cáncer prostático de riesgo bajo e intermedio, pero muestran una leve alza en la incidencia del CP de alto riesgo<sup>(18)</sup>. Lo anterior llevó a la no aprobación de estas drogas por parte de la FDA en el ámbito prevención. Lo paradójico es que a pesar del posible mayor riesgo que podría conllevar su uso, estas drogas continúan utilizándose ampliamente para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna y control de la alopecia. Por otro lado el estudio SELECT en prevención de CP con Vitamina E y Selenio no logró demostrar una diferencia significativa comparada con placebo<sup>(19)</sup>.

En el área de la detección precoz, más de 250.000 hombres han sido enrolados para estudiar el efecto del tamizaje y detección precoz basado en antígeno prostático específico (APE) y su im-

pacto en la mortalidad en tres importantes estudios: en EEUU el PLCO (*US-based Prostate Lung Colorectal and Ovarian Cancer screening trial*<sup>(20)</sup>) y en Europa el ERSPC (*European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer*<sup>(21)</sup>) junto con el estudio de Goteburgo<sup>(22)</sup>. El primero no mostró ningún beneficio, mientras que el ERSPC mostró un 20% de mejoría de la supervivencia, pero a un alto costo: es necesario tamizar 1410 hombres y tratar 48 para prevenir una muerte. Cabe destacar que los dos primeros estudios sólo tienen un seguimiento entre 7 y 9 años, si vemos el estudio de Goteburgo, este tiene un seguimiento de 14 años, logrando demostrar una disminución mucho más significativa de la mortalidad (44%). A pesar de esa evidencia, la *US Preventive Services Task Force* (USPSTF) decidió no recomendar el tamizaje sistemático basado en APE para pesquisa precoz de CP basado en que los riesgos sobrepasan los beneficios. Lo anterior ha llevado a modificar las recomendaciones y tanto las guías clínicas de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) como de las asociaciones americana y europea de urología, para realizar un tamizaje ajustado a riesgo utilizando parámetros clínicos y discutiendo con el paciente previo al inicio los riesgos que conlleva el sobrediagnóstico y sobretratamiento.

Por otra parte, han aparecido marcadores basados en subtipos del APE (4Kallikrein, PHI) y marcadores genéticos en orina (PCA3, TMPRSS2-erg) que permiten predecir el riesgo de tumores de alto riesgo y así evitar biopsias de próstata innecesarias<sup>(23)</sup>. En la misma línea, la incorporación de la resonancia magnética prostática multiparamétrica (RMPmp) ha permitido identificar mejor aquellos pacientes de mayor riesgo y junto con eso mejorar la etapificación de los pacientes con el diagnóstico del CP. En nuestra clínica este examen se ha incorporado como parte del arsenal habitual de estudio de nuestros pacientes, contando con un equipo de última generación y un equipo de radiólogos altamente entrenados. Todo lo anterior ha llevado a un cambio en el foco terapéutico, ofreciendo a los pacientes con tumores de bajo riesgo, órganos confinados y de bajo volumen un manejo más conservador como es la vigilancia activa y la introducción de terapias focales de tratamiento focal (HIFU, Crioterapia). Por otro lado, a los pacientes portadores de tumores de alto riesgo,

agresivos y potencialmente letales, se ofrece cada vez más cirugía más extensa con linfadenectomía ampliada y/o terapias multimodales (cirugía, radioterapia y hormonoterapia).

Para el manejo de tumores de bajo riesgo en nuestra clínica, así como en la mayoría de los centros académicos tanto en Norteamérica como en Europa, se ha ido adoptado la vigilancia activa como una opción rutinaria de manejo. Las últimas publicaciones han mostrado resultados adecuados en pacientes de bajo riesgo, aunque aún faltan criterios uniformes, tanto clínicos como histopatológicos, para su indicación así como la incorporación de la RMPmp como parte del protocolo de seguimiento. Importante información de estudios genómicos como el *Oncotype DX* (Genomic Health) y *Prolaris* (Myriad) pudieran ser la respuesta para diferenciar aquellos pacientes que albergan un tumor clínicamente significativo y potencialmente letal de otro que no lo es<sup>(24)</sup>.

Con respecto al tratamiento activo con prostatectomía radical (PR), diversos estudios la han comparado con observación. En el *Scandinavian Prostate Cancer Group* (SPCG-4) publicado en 2011, se randomizaron 690 pacientes, demostrando beneficios tanto en supervivencia, demora en el inicio de hormonoterapia y de progresión local, especialmente en pacientes más jóvenes (menores de 65 años) en la rama de pacientes con PR<sup>(25)</sup>. En tanto el estudio PIVOT (*Prostate Cancer Intervention vs. Observational Trial*) randomizó 731 pacientes entre 1994-2002, demostrando un beneficio de reducción de la mortalidad principalmente en el grupo de pacientes de alto riesgo y APE >10 ng/ml<sup>26</sup>.

Con respecto a las nuevas técnicas adoptadas, la PR robótica se ha posicionado tanto en Estados Unidos como en Europa. En nuestra clínica el programa de cirugía robótica se inició en 2012, habiéndose realizado con éxito >300 PR robóticas hasta la fecha. Estudios poblacionales no han logrado demostrar aún beneficios oncológicos significativos del uso de esta técnica mínimamente invasiva por sobre la cirugía abierta, pero sí ofrece mejores tiempos de recuperación y un menor sangrado intraoperatorio<sup>(27)</sup>. Otras técnicas como la terapia focal (HIFU,

Electroporización y terapia fotodinámica) están siendo probadas como alternativas de manejo para tumores de bajo riesgo, pudiendo convertirse en una alternativa mínimamente invasiva para un grupo seleccionado de pacientes en el futuro.

Con respecto al CP metastásico, durante los últimos 10 años ha habido más progresos en el tratamiento que durante los últimos 50 años. En 2004 los esquemas basados en taxanos fueron la primera quimioterapia que mostró una mejoría en la sobrevida global en CP resistente a la castración (mediana 2-2.5 meses)<sup>(28,29)</sup>. Actualmente, el desarrollo de nuevos blancos y diferentes modos de acción prometen incremento de la actividad antitumoral de las drogas. Muchos nuevos agentes con eficacia probada y mejoría en la sobrevida tanto en el escenario pre y post quimioterapia han sido aprobados por la FDA, cambiando drásticamente el paradigma de tratamiento del CP resistente a castración. En el escenario de tratamiento post-taxano, estudios fase III, utilizando drogas como Cabazitaxel, Abiraterona, Enzalutamida, Sipuleucel-T y Radium-223 han demostrado mejorías significativas entre 3-5 meses promedio<sup>(30-33)</sup>. Por otro lado, en el escenario pre-quimioterapia, tanto Abiraterona y recientemente Enzalutamida (MDV 3100) han demostrado mejorías en sobrevida significativas en pacientes metastásicos oligosintomáticos y sin metástasis viscerales<sup>(34-36)</sup>. A pesar de este cambio de paradigma, la quimioterapia continúa teniendo un rol, especialmente en aquellos pacientes que rápidamente se hacen resistentes a la castración (<1 año de duración de respuesta a hormonoterapia), pacientes con APE muy bajo y/o metástasis viscerales y/o enfermedad muy masiva y en los que presentan una respuesta inadecuada a la Abiraterona.

Nuevos datos son necesarios para definir la secuencia óptima de tratamiento, combinación de agentes, marcadores que nos permitan definir la mejor respuesta a los diferentes agentes y ajustarlos de acuerdo a la biología tumoral y trasladar terapias combinadas a etapas más precoces. Este cambio de paradigma también implica un rol más protagónico de los urólogos, integrando su actividad con el oncólogo médico así como los especialistas en cuidados paliativos. Es necesario familiarizarse

con uso de nuevas drogas y sus efectos colaterales. Disponer de un programa multidisciplinario que permita optimizar el manejo de estos pacientes es también fundamental.

### Cáncer de testículo

El cáncer de testículo (CT) es una neoplasia sumamente tratable y habitualmente curable que se presenta más a menudo en hombres jóvenes y de edad mediana. La incidencia en EE.UU. es de 8.430 casos nuevos/año y 380 muertes por año. En Chile se estima una incidencia de 640 casos y una mortalidad de 101 casos año<sup>(17)</sup>. La mayoría de los CTs son tumores de células germinales. Para la planificación del tratamiento, los tumores de células germinales se dividen en términos amplios en seminomas y no seminomas porque tienen pronóstico y algoritmos de tratamiento diferentes. Es una neoplasia que se asocia con eventual elevación de marcadores tumorales séricos: beta-gonadotropina coriónica (B-HCG), alfa-fetoproteína (AFP) y láctico deshidrogenasa (LDH). Ellos permiten un seguimiento y una intervención precoz en el curso de la enfermedad. Tienden a metastizar por el sistema linfático y la comprensión de su distribución y patrón de extensión linfática es de gran ayuda para interpretar los hallazgos en tomografía computada (TC)<sup>(37)</sup>.

La mejoría en la supervivencia es resultado de la combinación de técnicas de diagnóstico eficaces, buenos marcadores tumorales, regímenes quimioterapéuticos con multidroga, mayor conocimiento de la anatomía retroperitoneal y modificaciones en la técnica quirúrgica (linfadenectomía lumboaórtica), que han conducido a una disminución de la mortalidad de más del 50% antes de 1970 a menos de 5% en la última década<sup>(38,39)</sup>.

En los últimos años ha surgido importante evidencia sobre el efecto secundario a largo plazo de las terapias<sup>(40,41)</sup>. Tanto la quimioterapia como la radioterapia aumentan la incidencia a largo plazo de segundas neoplasias (leucemias, sarcomas) así como el riesgo cardiovascular. Lo anterior ha llevado a racionalizar las terapias secundarias especialmente en pacientes en etapas precoces, en los que se prefiere vigilancia activa en lugar de ofrecer terapias adicionales y solo ofrecer estas terapias si son absolutamente necesarias.

Con respecto a los tumores metastásicos considerados de muy alto riesgo, la introducción de nuevos esquemas agresivos de quimioterapia de primera línea y de rescate en base a taxanos asociados a trasplante autólogo de médula ósea, han mejorado aún más la respuesta y el pronóstico en estos pacientes <sup>(42)</sup>.

## Referencias

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 20/10/2015
2. Ploeg M, Aben KK, Kiemeny LA. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. *World journal of urology*. 2009;27(3):289-293.
3. Sangar VK, Ragavan N, Matanhelia SS, et al. The economic consequences of prostate and bladder cancer in the UK. *BJU international*. 2005;95(1):59-63.
4. Fernandez MI, Lopez JF, Vivaldi B, et al. Long-term impact of arsenic in drinking water on bladder cancer health care and mortality rates 20 years after end of exposure. *The Journal of urology*. 2012;187(3):856-861.
5. Garcia-Closas M, Rothman N, Figueroa JD, et al. Common genetic polymorphisms modify the effect of smoking on absolute risk of bladder cancer. *Cancer research*. 2013;73(7):2211-2220.
6. Fernandez MI, Valdebenito P, Chaparro E, et al. Association of genetic variants with the occurrence of bladder cancer in an arsenic exposed population *The Journal of Urology*. 2015;193 (4):E863-E864.
7. Fernandez MI, Krebs A, Bernier P, Stein C, Larach G, Lyng R. Excision repair cross-complementation group 1 (ERCC-1) is differentially expressed according to smoking status and tumor stage in urothelial bladder cancer. *The Journal of Urology*. 2014;191(4):E494.
8. De Mayo T FM, Schultz M, Bustamante A, et al Expresión de PD-L1 y TILs en cáncer de vejiga: Rol biológico y utilidad clínica. *Revista Chilena de Urología*. 2015;80(3):63.
9. Park JC, Hahn NM. Bladder cancer: a disease ripe for major advances. *Clinical advances in hematology & oncology : H&O*. 2014;12(12):838-845.
10. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 23/10/2015
11. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2006;176(6 Pt 1):2353-2358.
12. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, et al. Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors. *The Journal of urology*. 2000;163(2):426-430.
13. Raj GV, Thompson RH, Leibovich BC, et al. Preoperative nomogram predicting 12-year probability of metastatic renal cancer. *The Journal of urology*. 2008;179(6):2146-2151; discussion 2151.
14. Karakiewicz PI, Suardi N, Capitanio U, et al. A preoperative prognostic model for patients treated with nephrectomy for renal cell carcinoma. *European urology*. 2009;55(2):287-295.
15. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *European urology*. 2015;67(5):913-924.
16. Rini BI, Campbell SC, Escudier B. Renal cell carcinoma. *Lancet*. 2009;373(9669):1119-1132
17. Torre LA, Bray F, Siegel RL. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015 Mar;65(2):87-108.
18. Theoret MR, Ning YM, Zhang JJ. The risks and benefits of 5 $\alpha$ -reductase inhibitors for prostate-cancer prevention. *N Engl J Med*. 2011 Jul 14;365(2):97-9.
19. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*. 2009 Jan 7;301(1):39-51.
20. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, et al. Mortality results from randomized prostate-cancer screening trial. *N. Engl. J. Med*. 2009 Mar 26;360(13):1310-9.
21. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet*. 2014 Dec 6;384(9959):2027-35.
22. Hugosson J, Carlsson J, Aus G, et al. Mortality results from the Göteborg randomized population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol*. 11, 725-732 (2010).
23. Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, et al. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science* 310, 644-648 (2005).
24. Taylor BS, Schultz N, Hieronymus H, et al. Integrative genomic profiling of human prostate cancer. *Cancer Cell* 2010; 18, 11-22.
25. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M. Garmo Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2014 Mar 6;370(10):932-42.
26. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2012;367(3):203-213.
27. Gandaglia G, Sammon JD, Chang SL, et al. Comparative effectiveness of robot-assisted and open radical prostatectomy in the postdissemination era. *J. Clin. Oncol*. 32, 1419-1426 (2014).
28. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 351 (15): 1502-12, 2004.
29. Chen CD, Welsbie DS, Tran C, et al. Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. *Nat. Med*. 10, 33-39 (2004).
30. Sternberg CN, Castellano D, Daugaard G, et al. Abiraterone acetate for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after chemotherapy: final analysis of a multicentre, open-label, early-access protocol trial. *Lancet Oncol* 15 (11): 1263-8, 2014.
31. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 367 (13): 1187-97, 2012.
32. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 363 (5): 411-22, 2010.
33. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 369 (3): 213-23, 2013.
34. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a

- randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 16 (2): 152-60, 2015.
35. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 371 (5): 424-33, 2014.
36. Sweeney C, Chen Y-H, Carducci MA, et al. Impact on overall survival (OS) with chemohormonal therapy versus hormonal therapy for hormone-sensitive newly metastatic prostate cancer (mPrCa): An ECOG-led phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2014;32(5s): abstract LBA2.
37. Albers P, Albrecht W, Algabac F. Guidelines on Testicular Cancer: 2015 Update. *European Urology*. Available online 18 August 2015.
38. Carver BS, Shayegan B, Serio A, et al. Long-term clinical outcome after post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in men with residual teratoma. *J Clin Oncol* 2007; 25:1033-7.
39. Nicolai N, Necchi A, Gianni L, et al. Long-term results of a combination of paclitaxel, cisplatin and gemcitabine for salvage therapy in male germ-cell tumours. *BJU Int* 2009; 104:340-6.
40. Fosså SD, Gilbert E, Dores GM, et al. Noncancer causes of death in survivors of testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 99 (7): 533-44, 2007.
41. Van den Belt-Dusebout AW, de Wit R, Gietema JA, et al. Treatment-specific risks of second malignancies and cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol* 25 (28): 4370-8, 2007.
42. Motzer RJ, Nichols CJ, Margolin KA, et al. Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007; 25:247-56.





## Linfoma de Hodgkin

### Dr. Alejandro Majlis L.

Hemato - oncólogo  
Departamento de Oncología  
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,  
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

Contacto: amajlis@alemana.cl

### Introducción y perspectiva

En 1832 Thomas Hodgkin<sup>[1]</sup> describió en siete pacientes una enfermedad primitiva de los ganglios linfáticos diferente a los procesos reactivos de éstos, ocasionados por alteraciones inflamatorias. En un estudio posterior se confirmó que sólo cuatro de los siete enfermos tenían la enfermedad de Hodgkin (Linfoma de Hodgkin), correspondiendo dos de los casos a sífilis y linfosarcoma.

En 1892 Sternberg<sup>[2]</sup> describió la célula considerada como patognomónica de la Linfoma de Hodgkin, y Reed<sup>[2]</sup> perfiló sus características de multinuclearidad y gigantismo denominándose desde entonces estas células necesarias para realizar el diagnóstico de Linfoma de Hodgkin, células de Reed-Sternberg (R-S). Los trabajos de Seif y Spriggs en 1967 definieron la naturaleza maligna de la enfermedad y el origen clonal de la misma mediante estudios citogenéticos<sup>[3]</sup>.

La incidencia de esta enfermedad tiene un carácter bimodal con mayor incidencia a los 25 años y con un nuevo aumento

pasados los 55 años. Es posible que este aspecto tenga una relación epidemiológica con mayor implicación en jóvenes del EBV y de la forma de esclerosis nodular con implicación mediastínica. La mayor incidencia en jóvenes, por otra parte, plantea problemas especiales respecto a la toxicidad del tratamiento, sobre todo por la afectación de la función reproductiva genital originada por la quimioterapia, la del aparato cardiovascular y la relacionada con el desarrollo óseo cuando la quimioterapia se aplica en etapas en las que éste no ha finalizado.

A partir de los años 1950 y hasta los años 1970 se logró la curación del 75% de los casos. Este éxito terapéutico, sólo similar al conseguido en medicina en la diabetes mellitus o la anemia de Biermer, ha sido la conjunción de una definición precisa en cuanto a la difusión y extensión de la enfermedad y a la aplicación de técnicas terapéuticas eficaces, radioterapia<sup>[4]</sup> y quimioterapia tipo MOPP<sup>[5]</sup>, tanto en la enfermedad ganglionar como en las formas diseminadas.

La idea fundamental que dirigió el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin fue considerar que su difusión se realizaba por contigüidad y de una manera precisa de unos grupos ganglionares a otros y, por otra parte, que sobre el territorio ganglionar afecto las radiaciones tenían un efecto dosis letal para el tumor. Los radioterapeutas Gilbert, Peters y Kaplan aplicaron estos conceptos a los enfermos, definiendo para ello previamente y con toda precisión la extensión patológica de cada caso clínico, haciendo de la laparotomía una técnica fundamental durante esta etapa en la que el dominio de la radioterapia fue absoluto y prácticamente exclusivo para los estadios no diseminados.

### Patología

La clásica célula asociada con linfoma de Hodgkin es la célula de Reed-Sternberg (R-S) cuyo origen, ahora se sabe, proviene de una población monoclonal de linfocitos B, posiblemente derivada de centro germinal. El ambiente alrededor de la célula neoplásica varía desde predominancia de linfocitos pequeños en Hodgkin predominio linfocítico a una extensa fibrosis colágena en Hodgkin esclerosis nodular. El fenotipo clásico de la célula de Reed-Sternberg es CD 15(+), CD30 (+), CD45(-). El diagnóstico diferencial del Linfoma de Hodgkin del Linfoma B rico en células T o del Linfoma anaplásico CD30 (+) puede ser difícil y se requiere revisión por un experto hematopatólogo.

La clasificación WHO/OMS, agrupa bajo la denominación de Linfoma de Hodgkin clásico a los subtipos esclerosis nodular, celularidad mixta, variante linfocito depletado o rico en linfocitos para destacar sus similitudes patológicas y clínicas y distinguirlos del Linfoma de Hodgkin nodular predominio linfocítico. El Linfoma de Hodgkin esclerosis nodular es el más común de los subtipos (60-80%), se presenta generalmente en mujeres jóvenes, con masa mediastínica. El subtipo celularidad mixta es el segundo más frecuente (15-30%), y se presenta más frecuentemente en hombres mayores. El Linfoma Hodgkin nodular predominio linfocítico difiere de los otros subtipos en que la célula maligna es inmunofenotípicamente similar a otros linfomas B, expresa CD20(+) pero no expresa CD30.

Los estudios citogenéticos en Linfoma de Hodgkin es posible realizarlos en el 80% de los casos y aproximadamente la mitad presentan anomalías cromosómicas. Las alteraciones numéricas pueden afectar a todos los cromosomas, excepto al 13 y al Y, sin embargo las estructurales afectan particularmente a los cromosomas 12 y 13 en su brazo corto. Las citocinas segregadas por las células de R-S y por las del estroma tienen una expresión clínica, biológica, inmunológica e incluso en las implicaciones del EBV y con los oncogenes.

Los datos histopatológicos que se encuentran en el ganglio linfático del Linfoma de Hodgkin sugieren un proceso de naturaleza inflamatoria e inmune. Las manifestaciones clínicas B, como fiebre y sudoración, es posible que se deban a la acción de ciertas citoquinas<sup>[6]</sup>, así como la presencia de eosinofilia.

Las citoquinas que se producen en el Linfoma de Hodgkin corresponden a la IL1 $\mu$ , IL4, IL5, IL6, IL8, IL9, TNF $\mu$ , TNF $\beta$  y el GM-CSF. En el citoplasma de la célula de R-S se ha demostrado transcripción de mRNA para IL-5 el cual es un factor de crecimiento de los eosinófilos, que correspondería, en estos casos con la presencia en sangre periférica de eosinofilia y con la infiltración de eosinófilos en el ganglio linfático. Los eosinófilos y las células de R-S expresarían el antígeno CD23 que es el receptor para la IgE, la cual también se encuentra elevada en estos casos de Linfoma de Hodgkin.

En la célula de R-S se expresa el CD25 o antígeno TAC que es la cadena ligera del IL2R que muestra una alta afinidad por esta proteína y que permite la internalización de la IL-2. Los pacientes con síntomas B tienen niveles de IL2R más altos que los que no presentan síntomas B y éstos se encuentran más elevados en los estadios IVB.

La IL-6 es una linfocina pluripotente que está implicada en la diferenciación terminal de las células B y en la secreción de moléculas de Ig. La IL-6 se ha mostrado como un factor de crecimiento en el plasmocitoma, linfoma de células T y enfermedad de Castelman. En la célula de R-S se detecta mRNA específico

para IL-6<sup>[7]</sup> y ello se ha observado también mediante tinción con anticuerpo anti-IL6. La producción de IL6 podría proceder de la propia célula de R-S, o lo que es más probable, de linfocitos T CD4 activados que rodean a esta célula y que pueden estimularla mediante la producción de esta linfoquina.

La IL9 es un factor de crecimiento de células T que tiene efecto sobre la eritropoyesis y la megacariocitopoyesis. Mediante la técnica de Northernblot se ha encontrado la IL9 en el linfoma Ki-1 y en el Linfoma de Hodgkin, ambos procesos con antígeno CD30+. Es posible que la IL9 tenga un papel en el crecimiento de los linfomas anaplásicos, ya que el gen de esta citoquina se encuentra en el cromosoma 5q 31 a 35 y un número importante de estos linfomas presentan una traslocación que afecta al cromosoma 5q35.

### **Etapificación**

Las clasificaciones para determinar el estadio son descripciones anatómicas de los sitios con afectación tumoral, que nos indican la mayor o menor extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico. La determinación de la extensión de la enfermedad en pacientes diagnosticados de enfermedad de Hodgkin, así como en la mayoría de los tumores malignos, cumple varios objetivos: ofrece información pronóstica de gran importancia para planificar el tratamiento y sirve para comunicar de forma uniforme los resultados de los tratamientos, favoreciendo la comparación entre ellos.

No obstante, no hay que olvidar que un sistema de estadiaje es un intento de establecer categorías con límites precisos dentro de una enfermedad (el cáncer) difícil de delimitar y donde, para hacerlo manejable, necesariamente hay que omitir detalles clínicos. Por todo ello, cualquier clasificación debe estar sujeta a cambios y perfeccionamientos según se progresa en el conocimiento de la historia natural de la enfermedad y de las técnicas de detección de la diseminación, así como en el conocimiento de sus factores pronósticos. Así, una clasificación clínica no debe ser el único parámetro a tener en cuenta para planificar el tratamiento, sino que además, deben tenerse en cuenta otra serie de características, tanto del tumor como del paciente, que en ocasiones son de gran importancia.

La primera clasificación clínica, para la enfermedad de Hodgkin, fue desarrollada en 1965 en la Reunión de Rye que, basándose en la clasificación previa de Peters dividía la enfermedad en cuatro estadios según estuvieran afectas una (I) o más regiones linfáticas (II) por arriba o debajo del diafragma, afectación linfática a ambos lados del diafragma (III) o afectación difusa o diseminada de uno o más órganos o tejidos extralinfáticos (IV). Cada estadio era clasificado como A o B, según la ausencia o presencia de síntomas constitucionales (fiebre, sudoración nocturna, prurito y/o pérdida de peso) y como E para describir la afectación localizada de un órgano o sitio extralinfático.

Pero el sistema de clasificación aceptado internacionalmente en la actualidad para la enfermedad de Hodgkin, es el llamado sistema de Ann Arbor, donde se introdujeron tres modificaciones a la clasificación de Rye: a) Se introduce la letra E, para indicar los órganos afectados por extensión directa de la enfermedad desde los ganglios linfáticos adyacentes, y dejaba de considerarse equivalente a la enfermedad diseminada. b) La afectación esplénica se suscribe con la letra S, y c). Deja de considerarse el prurito como síntoma constitucional.

El estudio incluye historia de síntomas B, examen físico, tomografía computada (TAC) de tórax, abdomen y pelvis y a veces de cuello, hemograma con VHS, perfil bioquímico con LDH y biopsia de medula ósea. El PET scan es útil al diagnosticar áreas ocultas y en la evaluación de respuesta al tratamiento, sobre todo en masas residuales. El PET scan en Linfoma de Hodgkin<sup>[8]</sup> ha logrado aumentar el estadio en el 58% de los casos catalogados como estadio I-II clínico. La negativización del examen en el curso de quimioterapia se correlaciona con buen pronóstico e identifica casos refractarios o recaídas en forma temprana.

### **Tratamiento**

La realización de la laparotomía es hoy una rareza en la determinación del estadio del Linfoma de Hodgkin. Ello se debe a la precisión de las técnicas radiológicas para la valoración de las lesiones, a la combinación de radioterapia y quimioterapia en las formas con gran masa tumoral e incluso en estadios I y II, y así

mismo a la introducción de ciertos protocolos de quimioterapia eficaces y menos tóxicos que el MOPP<sup>[9]</sup>.

El MOPP “clásico” que fue durante mucho tiempo el protocolo de referencia, ha quedado prácticamente relegado como tratamiento de primera línea. Ello se debe a la mayor eficacia de otros protocolos como el ABVD<sup>[10,11]</sup> y sobre todo a la menor toxicidad, particularmente sobre la esfera reproductiva y sobre la capacidad leucemogénica.

Por último, ha sido importante la precisión de los factores pronósticos<sup>[12]</sup> que influyen en la evolución de la enfermedad y el impulso dado a los tratamientos de rescate. La introducción de la quimioterapia de intensificación con trasplante de médula ósea o de célula germinal hematopoyética periférica consigue una supervivencia libre de recaída entre un 20-50% de los casos en un grupo heterogéneo de pacientes que comprende enfermedad primaria refractaria, recaída refractaria, segunda remisión completa o recaída posterior a la segunda remisión completa<sup>[13]</sup>. Asimismo se ha suscitado la introducción de la intensificación como tratamiento de rescate en las recaídas que han sido tratadas previamente con quimioterapia<sup>[14]</sup>.

El estadiaje clínico de la enfermedad de Hodgkin, es decir examen físico y TAC de tórax, abdomen y pelvis, nos da que el 90% de los pacientes son catalogados como etapa precoz (Ann Arbor I-II). El PET scan es de ayuda frente a masas sospechosas y en la evaluación de la respuesta a tratamiento. Después de realizar todos los procedimientos de etapificación incluido el quirúrgico, el 60% de los pacientes se catalogan como etapa avanzada (estadios III-IV). Está claro que la laparotomía exploradora agrega en la etapificación del paciente; sin embargo hay que considerar la morbimortalidad quirúrgica inmediata y el incremento en el riesgo de infecciones neumocócicas post esplenectomía.

La primera modalidad terapéutica con éxito fue la radioterapia. En estadios precoces patológicos, I-A, I-B, II-A y II-B sin compromiso mediastínico, los mejores resultados con radioterapia corresponden al grupo de Kaplan de la Universidad de Stanford en que la

radioterapia nodal total dio prácticamente un 100% de RC con 80% de SLE prolongada, con una supervivencia global de 85-88% dada por la posibilidad de rescate con quimioterapia de los pacientes que recaen. Sin embargo estos resultados no se han reproducido en otros centros, reportándose el doble de tasa de recaída comparada a la serie de Stanford<sup>[15]</sup>. En general, en estadios patológicos (EP) I-II la SLE después de tratamiento con radioterapia es de 80% con variaciones de acuerdo con factores pronósticos tales como histología (celularidad mixta) y elevada velocidad de sedimentación especialmente post tratamiento. Ya que 20 a 30% de los pacientes con estadios clínicos (EC) I-IIA tienen enfermedad oculta abdominal, el resultado a largo plazo de la población tratada solo con radioterapia da una tasa de recaída que fluctúa entre 14 a 39%, llegando en la serie de Milán a 41%<sup>[16]</sup>.

Según la necesidad de obtener los mejores resultados con la menor toxicidad, se clasifican los Linfomas de Hodgkin en grupo de etapa precoz y de etapa avanzada.

### Tratamiento enfermedad de Hodgkin estadio “precoz”

En pacientes con estadio patológico I-II se ha comparado radioterapia en manto sola con radioterapia en manto más quimioterapia consistente en mustina, vinblastina, prednisolona y procarbazona (MOPP). La SLE fue de 67% en el grupo de RT contra 91% en el grupo de RT + QT, siendo la sobrevida de 90% y 95% respectivamente, esto es sin diferencia significativa. Este último punto remarca el hecho de que los pacientes que recaen post RT se rescatan exitosamente con QT en el 85% de los casos. El análisis multivariable demostró que RT sola, enfermedad voluminosa y síntomas B se relacionaban con riesgo de recaída. La experiencia con estudios randomizados con estadiaje clínico IA-IIA entre RT, ya sea en manto con o sin extensión a área para-aórtica, o irradiación nodal subtotal con protección de pelvis, comparándolo con quimioterapia, (MOPP o ABVD), la sobrevida libre de enfermedad (SLE) a 10 años fue de 62% en el grupo de RT contra 88% en el grupo de terapia combinada. Nuevamente la sobrevida global es similar<sup>[17]</sup>. De esta manera, la laparotomía no tiene indicación actualmente en el mane-

jo habitual del Linfoma de Hodgkin, recomendándose terapia combinada. Varios estudios han demostrado que quimioterapia breve (2-4 ciclos) seguida de radioterapia es altamente efectiva en etapas precoces de Linfoma de Hodgkin con SLE >94% con media de seguimiento 2-3 años. Dentro de las opciones de quimioterapia, ABVD<sup>[11]</sup> ha demostrado ser mejor que MOPP y menos tóxico e igualmente efectivo que esquemas más tóxicos como BEACOPP, constituyendo el tratamiento estándar actual. En relación al número de ciclos (2 vs. 4) o campo de radioterapia (campo comprometido vs. campo extendido) están en curso trabajos randomizados para su definición.

Los pacientes con etapa precoz, pero con factores de mal pronóstico requieren 6 ciclos de quimioterapia con radioterapia sobre las áreas de gran volumen.

### **Tratamiento enfermedad de Hodgkin estadio “avanzado”**

Se considera enfermedad de Hodgkin avanzada, los estadios IV, masa mediastínica superior a 15 cm y los estadios IIIB, sobre todo con compromiso de ganglios pélvicos.

En estos casos el esquema estándar es ABVD por 6-8 ciclos y la radioterapia juega un importante rol. En los pacientes con enfermedad avanzada y con gran masa, tratados únicamente con quimioterapia, el 75% de las recaídas ocurren exclusivamente en sitios de compromiso inicial por enfermedad, con menos de 10% de recaídas tanto en sitios de compromiso inicial como nuevos sitios de enfermedad y solo 15% de recaídas solo en sitios no comprometidos inicialmente. En contraste en enfermos tratados con quimioterapia y radioterapia sobre las áreas inicialmente comprometidas, en la experiencia del Southeastern Cancer Study Group<sup>[18]</sup>, las recaídas en el área irradiada son menos del 3%. Regímenes de quimioterapia nuevos, se están estudiando en etapas avanzadas y se comparan con la experiencia de ABVD. Un esquema poco tóxico, pero bastante activo es el esquema EVA<sup>[19]</sup>, con un seguimiento de 10 años en casos de enfermedad avanzada, logra remisión completa en un 94% de los casos con sobrevida libre de enfermedad de 73%. El régimen de Stanford

V<sup>[20]</sup> implica quimioterapia semanal por 12 semanas, alternando agentes mielotóxicos con agentes no mielotóxicos además de radioterapia en sitios de enfermedad voluminosa. Con este esquema se logró SLE de 89% con seguimiento medio de 5 años. El otro esquema proviene del grupo cooperativo alemán<sup>[21]</sup> que ha estudiado un régimen de dosis escalonado y acelerado en etapas avanzadas, BEACOPP escalado, en que parece ser mejor a ABVD en primera línea, pero dado el éxito de las terapias de rescate, la sobrevida global a 5 años es similar.<sup>[22, 23]</sup> Están en curso estudios randomizados entre ABVD +/- RT vs. BEACOPP +/- RT para poder definir la mejor terapia en casos avanzados.

### **Valoración de las masas residuales en la enfermedad de Hodgkin**

La enfermedad o masa residual es la lesión que permanece estable después de un tratamiento y que requiere que se establezca el criterio de malignidad o de lesión fibrosa benigna residual.

La enfermedad de Hodgkin es una neoplasia que responde muy bien a los tratamientos con quimioterapia y/o radioterapia, con un índice de respuestas completas (RC) que oscila entre el 70-100% de los casos. A pesar de ello, un 10-20% de los pacientes en remisión completa recaen de su enfermedad, de donde se deduce que quedaba enfermedad tras el tratamiento. Por otra parte, en ocasiones nos encontramos con pacientes que tras el tratamiento persisten imágenes radiológicas residuales de difícil valoración, y donde la decisión de continuar o suspender el tratamiento es muy importante.

Por todo ello, en los últimos años está tomando gran importancia el definir la respuesta al tratamiento tan precisamente como sea posible, con el fin de poder detectar, por una parte, aquellos pacientes en los que persiste enfermedad a pesar de una remisión completa clínica y, por otra, diferenciar si unas imágenes residuales tras un tratamiento representan residuos fibróticos, enfermedad activa persistente o ambos.

El problema de la masa residual, tras un tratamiento, en la enfermedad de Hodgkin, se presenta con relativa frecuencia,

sobre todo cuando existen volúmenes tumorales importantes (*Bulky*) y/o afectación mediastínica. La única manera de llegar a un diagnóstico correcto de las características de la masa residual es la obtención de material histológico por biopsia. Pero en múltiples ocasiones, la masa residual es pequeña, los pacientes han sido irradiados o la obtención de material fibrótico plantea dudas sobre lo adecuado de la muestra, lo que limita esta actitud.

La presencia de una masa residual en el mediastino, tras un tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia afecta a un 64% de los pacientes, pero es más frecuente, entre el 83-88%, en los pacientes con masa “*Bulky*” mediastínica. PET scan positivo en masa residual correlaciona altamente con recaída.

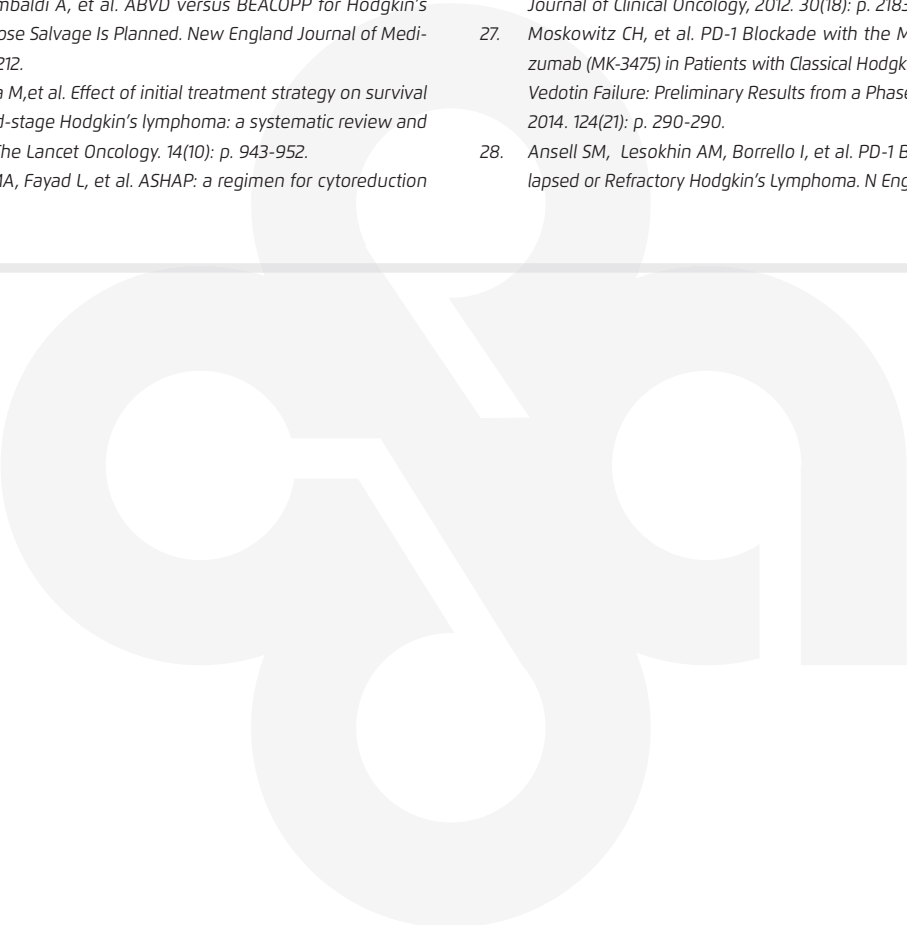
### Tratamiento de las recaídas enfermedad refractaria

El tratamiento de las recaídas de pacientes tratados inicialmente con radioterapia puede ser con quimioterapia convencional con buenos resultados. En caso de recaída post quimioterapia o refractario a los esquemas de primera línea, la intensificación de dosis con trasplante autólogo logra remisiones completas prolongadas en el 50% de los casos de segunda remisión completa y alrededor de 10-15% de los casos linfoma de Hodgkin primario refractario. El mejor índice pronóstico es demostrar quimiosensibilidad, lo que se logra con dos a cuatro ciclos de esquemas de rescate como ASHAP<sup>[24]</sup>, Ifosfamida-VP-16, a la vez que se logra movilizar y recolectar los progenitores hematopoyéticos para el trasplante autólogo. El trasplante autólogo<sup>[13]</sup> en recaída de Linfoma de Hodgkin es el tratamiento estándar de las recaídas post quimioterapia.

Se están investigando los trasplantes alogénicos<sup>[25]</sup>, haploidénicos, ablativos y no mieloablativos, con resultados promisorios. Un área nueva son los anticuerpos monoclonales, anti CD30, brentuximab<sup>[26]</sup>, con regresión en 86% de pacientes refractarios, incluido remisiones completas mantenidas en el tiempo. Finalmente, al igual que en Linfomas no Hodgkin y otras neoplasias, los inhibidores de inmuno *check point* tipo anticuerpos anti PD-1<sup>[27, 28]</sup> (nivolumab, pembrolizumab), están mostrando respuestas del orden 60-80%, incluido remisiones completas.

### Referencias

- Hodgkin T. *On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen.* *Med Chir Trans*, 1832. 17: p. 64-114.
- Sternberg C. *Über eine Eigenartige unter dem Bilde der Pseudoleukemia verlaufende Tuberculose der lymphatickonn apparats.* *Z Heilk*, 1898. 19: p. 21-90.
- Steif G, Springs A. *Chromosome changes in Hodgkin's disease.* *SNCI*, 1967. 39: p. 557-570.
- Kaplan H. *Hodgkin's Disease.* 2nd ed. ed. Cambridge: Harvard University Press. 1980.
- De Vita VT Jr., Simon RM, Hubbard SM, et al. *Curability of advanced Hodgkin disease with chemotherapy, long term follow-up of MOPP treated patients at the National Cancer Institute.* *Ann Inter Med*, 1980. 92: p. 587-595.
- Tesch H, Feller A, Jucker M. *Activation of cytokines in Hodgkin's disease.* *Ann Oncol*, 1992. 3(suppl 4): p. 13-16.
- Jucker M, Abts H, Li W. *Expression of interleukin-6 and interleukin-6 receptor in Hodgkin's disease.* *Blood*, 1991. 77: p. 2413-2418.
- Munker R, Glass J, Griffeth LK, et al. *Contribution of PET imaging to the initial staging and prognosis of patients with Hodgkin's disease.* *Ann Oncol*, 2004. 15(11): p. 1699-1704.
- Horning SJ, Hoppe RT, Hancock SL, et al. *Vinblastine, Bleomycin, and Methotrexate: An effective adjuvant in favorable Hodgkin's disease.* *J Clin Oncol*, 1988. 6: p. 1822-1831.
- Bonadonna G, Zucali R, Monfardini S. *Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboximide versus MOPP.* *Cancer*, 1975. 36: p. 252-259.
- Canellós GP, Anderson JR, Propert KJ, et al. *Chemotherapy of Advanced Hodgkin's Disease with MOPP, ABVD, or MOPP Alternating with ABVD.* *N Engl J Med*, 1992 Nov 19;327(21):1478-84.
- Hasenclever D, Diehl V. *A Prognostic Score for Advanced Hodgkin's Disease.* *N Engl J Med*, 1998. 339(21): p. 1506-1514.
- Reece D, Connors J, Spinelli J. *Intensive therapy with cyclophosphamide, carmustine, etoposide, cisplatin and autologous bone marrow transplantation for Hodgkin's disease in first relapse after combination chemotherapy.* *Blood*, 1994. 83: p. 1193-1199.
- Armitage JO. *Early bone marrow transplantation in Hodgkin's disease.* *Ann Oncol*, 1994. 5 Suppl 2: p. 161-3.
- Willett C, Linggood R, Meyer J. *Results of treatment of stage IA and IIA Hodgkin's disease.* *Cancer*, 1987. 59: p. 1107-1112.
- Canellós G. *Current Therapeutic Strategies in Hodgkin's Disease.* *Ann Of Oncol* 1992, 1992. 3((Suppl 4)): p. 67-68.
- Brusamolino E, Lazzarino M, Orlandi E, et al. *Early-stage Hodgkin's Disease: Long-term results with radiotherapy alone or combined radiotherapy and chemotherapy.* *Ann Of Oncol* 1992, 1994. 5((Suppl. 2)): p. 101-106.
- Brizel D, Prosnitz L, Winer E. *Combination Chemotherapy with and without adjuvant radiotherapy for advanced Hodgkin's disease: The Duke University and Southeastern Cancer Study Group Experience.* *Adjuvant Therapy of Cancer VI*, ed. S. SE. 1990, Philadelphia: W B Saunders. 610-622.
- Canellós GP, Gollub J, Neuberger D, et al. *Primary systemic treatment of advanced Hodgkin's disease with EVA (etoposide, vinblastine, doxorubicin): 10-year follow-up.* *Ann Oncol*, 2003. 14(2): p. 268-272.

- 
- 
20. Horning SJ, Hoppe RT, Breslin S, et al. Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: mature results of a prospective clinical trial. *J Clin Oncol*, 2002. 20(3): p. 630-7.
  21. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, et al. Standard and Increased-Dose BEACOPP Chemotherapy Compared with COPP-ABVD for Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med*, 2003. (24348): p. 2386-2395.
  22. Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's Lymphoma When High-Dose Salvage Is Planned. *New England Journal of Medicine*, 2011. 365(3): p. 203-212.
  23. Skoetz N, Trelle S, Rancea M, et al. Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Oncology*. 14(10): p. 943-952.
  24. Rodriguez J, Rodriguez MA, Fayad L, et al. ASHAP: a regimen for cytoreduction of refractory or recurrent Hodgkin's disease. *Blood*, 1999. 93(11): p. 3632-6.
  25. Branson K, Chopra R, Kottaridis PD, et al. Role of Nonmyeloablative Allogeneic Stem-Cell Transplantation After Failure of Autologous Transplantation in Patients With Lymphoproliferative Malignancies. *J Clin Oncol*, 2002. 20(19): p. 4022-4031.
  26. Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin for Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2012. 30(18): p. 2183-2189.
  27. Moskowitz CH, et al. PD-1 Blockade with the Monoclonal Antibody Pembrolizumab (MK-3475) in Patients with Classical Hodgkin Lymphoma after Brentuximab Vedotin Failure: Preliminary Results from a Phase 1b Study (KEYNOTE-013). *Blood*, 2014. 124(21): p. 290-290.
  28. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 Blockade with Nivolumab in Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2015 Jan 22;372(4):311-9.
- 
- 

## NOVEDADES SEGÚN PATOLOGÍAS ESPECÍFICAS

## Linfomas no Hodgkin, biología, clínica y tratamiento

### Dr. Alejandro Majlis L.

Hemato - oncólogo  
Departamento de Oncología  
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,  
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

Contacto: amajlis@alemana.cl

Los linfomas no Hodgkin son un grupo de tumores del sistema linfoide que involucran a las poblaciones celulares que intervienen en la respuesta inmune. El incremento de su frecuencia en un 150% desde 1940 hasta los últimos años, establece un importante problema de salud pública.

Este espectacular aumento en frecuencia no se puede atribuir solamente a la epidemia del SIDA, sino que algunos agentes etiológicos parecen tener una creciente importancia.

### Epidemiología

En la actualidad se conocen algunos datos epidemiológicos de gran interés que pudieran explicar este crecimiento. Por ejemplo, se ha observado un mayor número de casos en poblaciones en contacto con herbicidas, asociándose este factor sobre todo con linfomas foliculares de células grandes. Algo parecido ocurre con los pesticidas, sin embargo estos factores no explican el aumento observado en áreas urbanas donde se ha registrado también un incremento. Volviendo a los herbicidas existe un

curioso paralelismo entre el momento de su incremento en uso y el aumento en la incidencia de estos linfomas.

Otros factores como radiación, factores nutricionales, ingesta medicamentosa, etc., no se han podido relacionar con tanta fidelidad como los factores anteriormente aludidos. El papel de algunos virus y de estados de inmunodeficiencia en la linfomogénesis parece decisivo.

### Patogenia

La acción de los distintos agentes etiológicos produce como consecuencia una serie de alteraciones genéticas que constituyen la base de los mecanismos patogénicos de la enfermedad <sup>(1)</sup>.

En el proceso de reordenamiento normal, ya sea del gen de las inmunoglobulinas en el caso de los linfocitos B o de los receptores T en los linfocitos T, se ponen en marcha una serie de mecanismos enzimáticos por recombinasas que actúan en diferentes puntos en la secuencia de la producción de esos



receptores. Errores en esas recombinasas por diferentes causas, pueden provocar reordenamientos genéticos anormales, que son los que eventualmente producen la transformación maligna en un punto donde se ha producido un bloqueo en la diferenciación normal de estas células.

El reordenamiento cromosómico ilegítimo antes aludido puede ser provocado por diferentes factores. Entre ellos y siguiendo con los agentes etiológicos anteriormente citados, se ha visto que exposiciones intensas incluso de corta duración a pesticidas pueden incrementar la formación de reordenamientos ilegítimos, por ejemplo causando una inversión en el cromosoma 7 INV 7, T (13, Q 35), que afectaría a los genes de los receptores T.

Es posible que exista cierta especificidad de agentes en relación a distintos reordenamientos que podría explicar la distinta frecuencia de linfomas en diferentes localizaciones geográficas. Los procesos de reordenamiento principalmente ocurren a nivel en que la secuencia variable del gen de la inmunoglobulina se une a las secuencias de unión J y D de diversidad genómica y en el punto de cambio de isotipo de inmunoglobulina o “switching” que tiene lugar en los linfocitos B periféricos maduros.

Estos dos fenómenos son gobernados por la activación o inhibición de otras estructuras genómicas como oncogenes activadores y supresores, y por diferentes citoquinas que transmitirían las señales. Entre éstas parece ser que la IL-4, IL-5, gammainterferón y TGF-alfa podrían intervenir en el proceso de switching o intercambio de isotipo de inmunoglobulinas.

Estas lesiones genéticas en un tiempo fueron atribuidas al azar, sin embargo recientemente se están conociendo otros mecanismos que a través de la producción de daño oxidativo pudieran tener un papel primordial.

El hecho de ser determinados genes y no otros los que se ven involucrados, se debe a mecanismos conformacionales moleculares en momentos fisiológicos donde se están produciendo fenómenos normales. Por ejemplo, el reordenamiento de los re-

ceptores hace que se aproximen geoméricamente, al plegarse y abrirse segmentos genómicos muy alejados espacialmente.

No es nuestro propósito describir en profundidad los mecanismos patogénicos que operan en la linfomogénesis. En la Tabla 1 se describen las alteraciones cromosómicas mejor conocidas hoy en día y que se relacionan directamente con determinados grupos específicos de linfoma como después comentaremos. Todas estas alteraciones, que sin duda pueden tener lugar al azar o continuamente a lo largo de la vida de un individuo, no tendrían mayor importancia si funcionaran efectivamente otros mecanismos reguladores. En algunas circunstancias al menos este equilibrio impartido por estos mecanismos reguladores se interrumpe y da lugar a la limfomogénesis.

**Tabla 1.** Principales alteraciones citogenéticas en linfomas no Hodgkin

Traslocación	Tipo de Linfoma	Frecuencia
t(8;14) (Q24;Q23.3)	BURKITT	100%
t(8;22)(q24;q32.3)	BURKITT	100%
t(2;8)(p11-p12;q24)	INMUNOBLÁSTICO	20%
t(14;18)(q32;p21)	FOLICULAR	90%
	DIFUSO C GRANDES	30%
t(11;14)(q13;q32)	LINF DEL MANTO	50%
t(10;14)(q24;q32)	LINF. BAJO GRADO	7%
t(2;5)(p23;q35)	ANAPLÁSTICO K1+	?

En primer lugar, con la edad se altera la inmunidad celular o más concretamente la función de las células T supresoras. De igual modo, la respuesta humoral hacia antígenos exógenos disminuye y paradójicamente se produce un aumento de fenómenos autorreactivos o autoinmunidad. Con estos fenómenos se produce un desbalance entre células B y T que da lugar a que las células T no sean capaces de regular las células B. Este hecho puede predisponer a una mayor y pro-

gresiva autonomía de estas células B con las consecuencias lógicas en la linfomogénesis.

Los diferentes estados o inmunodeficiencias asociadas como la enfermedad de Wiscott-Aldrich, ataxia telangiectasia, inmunodeficiencias ligadas al cromosoma X, etc., se han asociado desde hace muchísimo tiempo con una mayor incidencia de linfomas, ahora a la vista de los mecanismos de regulación conocidos de la respuesta inmune es más sencillo explicarse el por qué.

Al principio de este capítulo aludimos al papel importante que los virus podrían tener en la linfomogénesis y hoy en día conocemos datos fiables del papel que diferentes virus como por ejemplo el virus de Epstein-Barr (EB) tienen en la transformación maligna de linfomas Burkitt, en linfomas de alto grado inmunoblástico asociado con el SIDA, en el síndrome de leucemia-linfoma T asociado al virus HTLV-1, Enfermedad de Hodgkin, etc.

El caso del linfoma Burkitt, que es el más conocido, puede servir de paradigma para explicar la acción de otros virus en la producción de la neoplasia linfoide. En el linfoma Burkitt en un 80% de los casos se produce la translocación t(8;14) (Q24, Q32) y en casi todos los restantes la translocación t(2;8) ó t(8;22). Las secuencias genéticas involucradas son; por un lado los genes de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas en el cromosoma 14 o de las cadenas ligeras Kappa y Lambda en los cromosomas 2 y 22, respectivamente; y la secuencia del protooncogen C-MYC situado en el cromosoma 8. Esta translocación pone en contacto el citado C-MYC con secuencias promotoras de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas. La distribución de los puntos donde se produce la translocación marca una diferencia fenotípica y patológica, estableciéndose dos tipos de linfomas Burkitt: el endémico y el esporádico.

El endémico, que ocurre en África Ecuatorial, se asocia uniformemente con la infección por virus del EB y en estos casos no se produce reordenamiento del C-MYC, ocurriendo la mayor

parte de los puntos de despredimiento fuera de la secuencia genómica del C-MYC.

A diferencia del endémico, en el linfoma Burkitt esporádico las translocaciones ocurren por encima o dentro de la unidad de transcripción C-MYC en el cromosoma 14 y en este caso C-MYC se encuentra reordenado. La asociación con el virus EB en este caso es sólo del 20-30% en Estados Unidos y en algunos países de Sudamérica es del 50-60%.

¿En qué condiciones se produce la transformación maligna en el caso de linfoma Burkitt endémico? Una infección mantenida (malaria) produce un incremento de precursores B sobre todo células pre-B y para su regulación una continua presencia de células T para intentar controlar el proceso. Por otro lado el continuo estímulo a la proliferación que el virus de EB produce sobre las células B, proporciona el marco ideal de posibilidad de linfomogénesis, es decir un descontrol de la exagerada proliferación de células B las cuales tienen que continuamente reordenar sus genes de inmunoglobulina. Esto hace probable un incremento en lesiones y reordenamientos genéticos que involucran a C-MYC.

Otra paradigmática alteración genética sería la producida por la translocación t<sup>(14;18)</sup>(Q32, Q21) presente en un 85% de los linfomas foliculares y en un 20-40% en los difusos de células grandes. En este caso el protooncogen BCL-2<sup>2</sup> situado en el cromosoma 18 y que codifica una proteína situada a nivel de la membrana mitocondrial, tiene como función normal la inhibición de la apoptosis o muerte celular programada. Este gen está inactivado en la mayoría de las células normales del cuerpo y solo está activado en algunos tipos de células tales como las neuronas y en las células progenitoras de la médula ósea donde la inhibición de la muerte celular es un proceso fundamental necesario para mantener estas células. Para poder mantener la homeostasis, las demás células tienen que guardar un balance entre proliferación y muerte.

En el caso de la t(14,18) el oncogen bcl-2, se pone en contacto con regiones promotoras del gen de la cadena pesada de la

inmunoglobulina. Esto trae como resultado la expresión normal del gen *bcl-2* y la sobreexpresión de su proteína, la cual a su vez produce una inhibición de la apoptosis, lo cual es una característica de los linfomas de bajo grado. Estos linfomas se caracterizan por su ritmo proliferativo bajo y se pueden entender conceptualmente como desórdenes de acumulación de células más que de proliferación. Sin embargo, la larga duración de la vida de las células conlleva una mayor posibilidad de producción de lesiones genéticas que eventualmente llevarían a la transformación maligna celular. Otra lesión genética, la *t(11; 14)*, pone en contacto el locus *BCL-1* que es el mismo gen llamado *Prad-1*, de gran importancia en la progresión celular a través del ciclo celular. Esta translocación se ha asociado con linfomas del manto (centrocíticos de Kiel) hasta en un 73% de los casos.

Otras translocaciones como la *t(14;19)*, donde se involucra el oncogen *BCL-3* o la *t(10;14)*; o bien la translocación *t(2;5)*, son translocaciones asociadas a subtipos concretos de linfoma.

## Patología

La clasificación histopatológica es el primer eslabón para poder conocer la historia natural de la enfermedad y el pronóstico en este grupo tan heterogéneo de neoplasias.

A lo largo de las últimas décadas han ido apareciendo diferentes clasificaciones que inciden más o menos en aspectos morfológicos o aspectos inmunológicos. La clasificación de Rappaport, aun siendo limitada, fue ampliamente usada y gozó de gran predicamento en Estados Unidos por su utilidad clínica. Las clasificaciones más usadas hoy en día son la *Working formulation* (WF), sobre todo en Estados Unidos y la clasificación de Kiel, prácticamente limitada a Europa.

Desde el punto de vista conceptual y biológico, es más precisa y completa la clasificación de Kiel, al partir de conceptos de desarrollo antigénico de los linfocitos e incorporando conceptos inmunológicos e histogénicos coherentes. Divide a la población en dos grupos de riesgo y la última versión incorpora nuevas entidades con particularidades propias.

La *Working Formulation/WHO*, en realidad no es una clasificación, sino una reordenación por grupos de linfomas en torno a tres grupos generales de diferente historia natural y pronóstico. Si bien desde el punto de vista patológico no es tan correcta como la clasificación de Kiel, a efectos clínicos sí es bastante reproducible y útil. Un gran problema es que recientemente se han incorporando nuevas entidades clínico patológicas y otras que no están recogidas específicamente en esta clasificación y cuya presencia se difumina entre los distintos grupos de ésta.

Sin duda las diferencias entre ambas clasificaciones han llevado a que no exista concordancia entre patólogos de ambos continentes, a que se hable un lenguaje distinto, sobre todo en entidades nuevas, y a que los resultados no se puedan comparar. En respuesta a esto un grupo de patólogos formaron un Grupo Internacional de Estudio de los Linfomas, principalmente como un foro para la discusión de estas nuevas entidades, dando lugar a una nueva clasificación que abarca las dos clasificaciones previas así como las nuevas entidades, naciendo la *Revised European-American Lymphoma* (R.E.A.L.), agrupados en la clasificación *World Health Organization*, última versión 2008. Próximamente tendremos la nueva versión WHO para clasificación Linfomas.

Los perfiles de expresión génica <sup>(3)</sup>(GEP) pueden distinguir a lo menos dos subtipos de linfomas de células grandes: centro germinal y no centrogerminal o de célula B activada, siendo genéticamente enfermedades diferentes con respuestas divergentes a terapias similares. Aun estos perfiles son instrumentos de investigación, pero nos ayudan a entender lo diverso de este tipo de enfermedades <sup>(4)</sup>.

## Historia natural

Clásicamente se dividen tres grupos de riesgo diferenciado por su historia clínica y su histología.

## Linfomas de bajo grado

En los linfomas de bajo riesgo de malignidad, los más frecuentes sin duda son los linfomas foliculares (mixtos o de célula pequeña hendida), que constituyen en torno a un 50% de los

casos. En este caso las células neoplásicas, que corresponden a linfocitos B, forman agregados foliculares que tienden a recordar los folículos linfoides normales. Sus características citológicas se parecen a algunas de las células del centro germinal normal. Como más tarde se describirá al abordar el tratamiento de estos tumores, se debe mantener en mente que tienen un poder proliferativo pequeño y se presentan en la mayoría de las ocasiones en estadios avanzados III ó IV del sistema Ann Arbor en más del 80% de los casos.

A pesar de lo extenso de su afectación, sólo en torno a un 10-15% de los pacientes presentan síntomas constitucionales. La médula ósea se encuentra muy frecuentemente afectada macroscópicamente con característicos infiltrados paratrabeculares.

Como ya se indicó, estos linfomas foliculares se caracterizan por presentar una traslocación (14,18) en un 85% a 90% de los casos y el gen BCL-2 involucrado en esta anomalía genética representa no solo una marca para poder localizar y diagnosticar la enfermedad, sino que su amplificación por efecto de la traslocación ocasiona una inhibición de la apoptosis lo cual acarrea la acumulación progresiva de células de larga duración.

Otra entidad de este grupo es el linfoma de linfocitos pequeños, que difiere solo formalmente de leucemia linfática crónica. Esta neoplasia expresa CD5 en la mayor parte de los casos y puede representar un bloqueo en la maduración terminal de una célula B hacia una célula plasmática. Con frecuencia estos pacientes presentan con hipogamaglobulinemia e inmunodeficiencia humoral, además de los fenómenos autoinmunes.

El grupo de los linfomas linfoplasmocitoides, como enfermedad Waldenstrom (específicamente secreta IgM), representan un paso más en la maduración del linfocito y suelen presentar con adenopatías periféricas generalizadas y afectación hepatoesplénica y de médula ósea.

Recientemente se ha introducido el concepto de linfoma de MALT que representa un grupo de linfomas que suelen ocurrir

en áreas extranodales, tales como el estómago y el pulmón. Antiguamente fueron denominados pseudolinfomas.

En estudios recientes se conoce que las células en estos linfomas son monoclonales y CD5 negativas. Estos linfomas tienden a recaer en áreas extranodales, pero usualmente no se diseminan a la médula ósea o a ganglios linfáticos y usualmente tienen un buen pronóstico. La entidad recientemente descrita como linfoma monocitoide B se considera por algunos como la variedad ganglionar de estos linfomas MALT extranodales.

### **Linfomas de grado intermedio**

Los linfomas del grupo intermedio de malignidad también abarcan a otras tantas entidades histopatológicas diferenciadas, sin embargo su comportamiento clínico y su respuesta al tratamiento parece ser mucho más homogénea.

El paradigma de este grupo por su frecuencia lo constituye el linfoma difuso de células grandes de la WF, centroblástico en la clasificación de Kiel. Este grupo de linfomas se presenta en áreas extranodales hasta en un 40% de los casos. Al igual que su mayor poder proliferativo, la frecuencia de síntomas B es también mucho mayor que en los linfomas de bajo grado. Estos linfomas, a diferencia de los de bajo grado de malignidad, en un 30-40% de los casos presentan en estadios I-II de Ann Arbor y no infrecuentemente la presentación es extranodal.

Otro grupo denominado linfoma del manto (*mantle cell lymphoma*), sería conceptualmente la forma inicial de lo que en su variedad difusa se ha denominado linfoma linfocítico intermedio en Estados Unidos y linfoma centrocítico en la clasificación de Kiel. Su historia natural, pronóstico y tratamiento son hoy por hoy motivo de discrepancias y amplio debate<sup>(5)</sup>. Característicamente expresan CD5 y con mayor proporción a otros tipos de linfoma expresan la cadena ligera lambda de la inmunoglobulina.

### **Linfomas de alto grado de malignidad**

Los linfomas de alto grado de malignidad como el linfoblástico y Burkitt con sus distintas variedades son muy poco frecuentes en los adultos. Son linfomas con un alto grado de proliferación

y con gran frecuencia se diseminan precozmente al cerebro, médula ósea y sangre periférica.

El linfoma linfoblástico presenta un inmonofenotipo de células T inmaduras en más del 85% de los casos, expresando Tdt junto a los marcadores de células T CD2 y CD7; el 15% restante de los linfomas linfoblásticos corresponde a estirpe celular B, expresando Ig M citoplasmática junto a antígeno pan B CD19, CD20 junto a CD10 (CALLA). Dentro de la presentación clínica, el mediastino está comprometido hasta en un 50% de los casos, existiendo alto riesgo de compromiso extranodal, principalmente en sistema nervioso central. Además de la diseminación frecuente al sistema nervioso central, medula ósea y sangre periférica, en los varones el testículo es frecuentemente afectado, ya sea en el momento de su presentación o en la recidiva de la enfermedad. El linfoma Burkitt difiere en su presentación clínica, dependiendo de su variedad endémica o no endémica. En su forma endémica es frecuente su presentación en grandes masas ganglionares en la región mandibular sobre todo en los niños. En la forma no endémica, sin embargo, su presentación más frecuente es en forma de grandes adenopatías, sobre todo en el abdomen o bien afectación intestinal a nivel ileocecal. La afectación primaria de otros órganos como la mama, tiroides, riñones o huesos no es rara y, como se mencionó, la recidivas o diseminación al sistema nervioso central son frecuentes.

## Diagnóstico

### - Patológicos

El diagnóstico histológico es el primero que realiza el patólogo y es el que permite clasificar el tumor. Sin embargo, debido a la dificultad de este cometido, al existir gran variabilidad en el diagnóstico entre patólogos e incluso en el mismo patólogo, era pues necesario utilizar otras técnicas más objetivas. Gracias al reciente desarrollo tecnológico, varias técnicas han aparecido que permiten aportar información complementaria y valiosísima al diagnóstico morfológico. Entre estas técnicas, por su importancia mencionaremos la citogenética, sondas de DNA y RNA, la tecnología de los anticuerpos monoclonales, la PCR (polimerasa de reacción en cadena) y la citometría de flujo.

### - Biología molecular

La citogenética es una técnica de difícil realización y que, probablemente, será sustituida con otras más sencillas de realizar e interpretar en el inmediato futuro.

En la primera parte de este artículo hemos señalado algunas de estas anomalías como la t(8,14) t(2,8) o t(8,22) en el linfoma Burkitt y la t(14,18) en los linfomas foliculares o las expresadas en la Tabla 1 y que son relacionadas con determinados tipos morfológicos de linfomas y lo que es también importante con características clínicas y pronósticas.

Actualmente contamos con herramientas de biología molecular y secuenciación génica que nos ayudan en la caracterización de estas moléculas en diagnóstico y en enfermedad residual mínima post terapia.

La citometría de flujo es una técnica que se aprovecha de las propiedades visuales de la tecnología del láser y de ordenadores celulares automatizados, que distribuyen las poblaciones celulares, frente a distintas propiedades como el tamaño, o la birrefringencia cuando previamente se han teñido con colorantes que tiñen ácidos nucleicos, antígenos de membrana, u otras moléculas de forma que se puedan conocer las diferentes poblaciones que forman parte del tumor analizado.

Con esta tecnología se puede conocer el contenido de DNA, la fracción de células que se encuentran en fase proliferativa activa, y en las distintas fases del ciclo celular. Estas proporciones varían entre diferentes tumores y concretamente existen claras diferencias entre los distintos grupos del linfomas de WF y sus propiedades proliferativas y contenidos en el DNA y RNA. Estas propiedades son tan interesantes que numerosos trabajos han correlacionado las características propias de estos tumores con el pronóstico.

Numerosos antígenos son expresados en la membrana o en citoplasma de las células neoplásicas. Su detección usando anticuerpos monoclonales y su visualización con diferentes técnicas permite conocer, ya sea en tejido fresco, en parafina o en

un líquido corporal, la presencia de estos antígenos. Éstos son expresados en diferentes momentos dentro del ciclo celular y también dependiendo de si la célula se encuentra en forma activada o latente. Todas estas características, al igual que la presencia o no de determinados antígenos, aportan una información hoy en día indispensable.

Algunos antígenos detectados por anticuerpos monoclonales como el Ki-67 o PCNA (*Proliferative Cellular Nuclear Antigen*), se correlacionan con el poder proliferativo del tumor. Otros anticuerpos como Ki-1 sirven para definir unas células que muy posiblemente representen una entidad clinicopatológica diferenciada. Otros, en fin, sirven para poder conocer el inmunofenotipo de las células al expresar estos unos determinados antígenos de línea diferenciadas. Su caracterización permite conocer el tipo celular o línea inmunofenotípica de la neoplasia estudiada y su diferente biología y/o pronóstico. Por tanto, con estas técnicas hoy en día podemos definir con mayor precisión características biológicas que simplemente con el análisis morfológico de estas células era imposible predecir.

### Diagnóstico de extensión

La evaluación pretratamiento de estos linfomas va enfocada a conocer su extensión y aquellos factores pronósticos que permiten conocer el riesgo y, por tanto, ajustar el tratamiento conforme a este. Esta evaluación consiste en términos generales en las siguientes pruebas diagnósticas:

1. Historia completa y examen físico con especial interés en presencia de adenopatías, aumento del tamaño de órganos como el hígado y el bazo, exploración del anillo de Waldeyer, testículos, presencia de lesiones dérmicas, examen neurológico completo, etc.
2. Perfil sanguíneo y bioquímico, con especial interés en la LDH, beta2 microglobulina y albúmina.
3. PET scan, TAC de tórax, abdomen y pelvis.
4. Biopsia bilateral de médula ósea.
5. Otras pruebas opcionales serían: radiografías del tracto digestivo en pacientes con sangre oculta en heces o afectación del anillo de Waldeyer.

6. Punción lumbar con citología, así como resonancia magnética de sistema nervioso central en pacientes que presenten hallazgos neurológicos, linfoma linfoblástico o que tengan afectación de médula ósea por linfoma del grupo intermedio o alta de la WF/WHO.
7. Pruebas de funcionalidad y cardiaca serán realizadas en aquellos pacientes donde bien la radioterapia o drogas como adriamicina van a administrarse.
8. Pruebas de biología molecular o análisis de inmunofenotipo al igual que marcadores de proliferación, se realizarán en la medida de las posibilidades diagnósticas de la muestra histológica.

### Manejo de los Linfomas bajo grado estadio I-II

La lenta progresión de los linfomas foliculares y su clasificación como linfomas de bajo grado, al dar la impresión de ser "tumores de buen pronóstico", se han convertido en los principales obstáculos para el avance en la búsqueda de su curación. La realidad es que la supervivencia global a 10 años es solo 40%, la que varía entre 70% en etapas I-II y 30% en etapas IV. Si bien el pronóstico en etapas precoces es favorable, el pronóstico a mediano plazo es malo en las etapas avanzadas que son las más comunes, ya sea por la natural progresión de la enfermedad, como por su transformación a un linfoma más agresivo, linfoma difuso de células grandes, siendo el riesgo de transformación de 44% a 5 años y 67% a 10 años. Esta transformación determina mayor resistencia a tratamiento con una supervivencia post transformación de 20% a 2 años.

Últimamente se tiende a enfocar los linfomas foliculares desde sus inicios como una enfermedad sistémica. A través de la etapificación clínica, examen físico, PET sca, / TAC tórax, abdomen-pelvis y biopsia de médula ósea en cresta iliaca bilateral, el 15% de los linfomas foliculares son catalogados en etapas I-II. Si a esto se le agrega laparotomía exploradora, se encuentra enfermedad oculta abdominal en 40-60% de los casos, es decir solo el 6% de los pacientes son realmente etapas I-II. En el 85%-90% de los linfomas foliculares se encuentra la t(14;18), pudiéndose detectar aún en etapas tem-

pranas a través de PCR en sangre y médula ósea. Esta técnica es capaz de detectar entre 1/100,000 hasta 1/1,000,000 de células con el reordenamiento de bcl-2-JH. Según estudios realizados en MD Anderson Cancer Center (MDACC) en LF en etapas iniciales (I-II), se encontró que el 73% de los casos fueron positivos en la detección de este reordenamiento en la sangre. Esto indicaría que la enfermedad es sistémica desde sus inicios.

Si bien es cierto que los estadios precoces son raros, fue en esta población donde primero se vio la posibilidad de una prolongada supervivencia libre de enfermedad prolongada. Dentro de los primeros intentos terapéuticos estuvo la radioterapia, ya sea con campos limitados al área afectada o con extensión regional o aun como radioterapia nodal completa (RNC). El utilizar campos irradiados restringidos requiere un estudio de etapificación agresivo, con laparotomía y esplenectomía. De lo contrario, si la etapificación es solo clínica, se recomienda radioterapia nodal completa para tratar la enfermedad oculta. Sin embargo la RNC presenta severa toxicidad gastrointestinal y medular, incluyendo mielodisplasia, lo que hace difícil su aplicación. En la experiencia sin laparotomía de etapificación del Hospital St Bartholomew con RT solo sobre las áreas afectadas, la supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 10 años fue de 50% y la supervivencia actuarial a 5 años fue de 79%. En Princess Margaret con RT sobre campos afectados o RT regional, la SLE a 10 años fue de 53% y la supervivencia específica por enfermedad fue de 74%. En Stanford, con una población tratada más joven que el promedio en que 1/3 fue sometida a etapificación quirúrgica, la SLE a 10 años fue de 54%. Visto de otra manera, en etapas precoces los LF tratados con RT a 10 años tienen un 50% de recaídas y un 25% de ellos fallecen a causa de la enfermedad.

En un intento por mejorar los resultados se ha agregado quimioterapia asociada a Rituximab, anticuerpo anti CD20, que ha logrado mejorar todos los resultados en linfomas de células B, que expresan CD20. Es así como en etapas clínicas precoces, I-II, la monoterapia con Rituximab es una opción junto a quimioterapia, con o sin radioterapia.

Es decir, con el enfoque de terapia asociada actualmente se está obteniendo que un importante porcentaje de linfomas foliculares en etapas precoces se mantengan sin evidencia de enfermedad por tiempo prolongado. Si esto corresponde a “curación” requiere de un seguimiento más prolongado.

### Linfomas de bajo grado estadio III-IV

Frente a la gran mayoría de los linfomas de bajo grado que se estadifican como etapas III-IV (>85%), inicialmente cayó un manto de pesimismo (enfermedad incurable) y de abandono (*watch/wait*=abstención terapéutica), a pesar de ser una entidad ampliamente respondedora a un gran espectro de drogas, ya sea como monoquimioterapia (clorambucil, ciclofosfamida, fludarabina, prednisona) o en combinación (COP, CHOP,ESHAP), a la vez que responden a RT y terapias biológicas (Rituximab). El uso inicial de Rituximab ha demostrado mejorar los resultados en términos de respuesta, calidad de vida y sobrevida libre de enfermedad.

En la experiencia con poliquimioterapia se observa posiblemente una respuesta más rápida y sobre todo en pacientes de mayor riesgo esta puede ser mejor, lo cual es difícil de probar en un estudio, ya que posiblemente frente a un enfermo de riesgo (eg síntomas B, masa mediastínica, compromiso extranodal) se escoja poliquimioterapia con doxorubicina. En MDACC con estadios avanzados (IV) tratados con CHOP se obtuvo un 77% de remisiones completas, pero con una curva de continua recaída. La adición de Rituximab previo al tratamiento con CHOP en pacientes de bajo riesgo y usándolo en todos los pacientes como mantenimiento por dos años postquimioterapia francamente mejoró los resultados, demostrando que el Rituximab prolonga la duración de la remisión completa, que históricamente ha sido de 1<sup>1/2</sup>-3 años prolongándose a una media de 5 años. Sin embargo, no se sabe todavía si esto ha de traducirse en mayor expectativa de curación o si prolongará la supervivencia global.

### Nuevas estrategias

El sello de los linfomas foliculares es la t(14;18), presente en el 85% de los casos. Esta traslocación causa una transposición del gen bcl-2, que normalmente se encuentra en el cromosoma 18

banda 21 a un nuevo lugar en el cromosoma 14, al lado de la banda q32 justamente próximo al gen de la cadena pesada de inmunoglobulina ("JH").

Este cambio genera un nuevo cromosoma con la traslocación(14;18), en donde el gen *bcl-2* se activa, posiblemente como consecuencia de la proximidad con las secuencias promotoras de inmunoglobulinas (JH). Este reordenamiento ocurre dentro de una zona pequeña del *bcl-2*, llamada "mbr" (*major breakpoint region*) en el 85% de los casos y en un 10% ocurre el punto de quiebre denominado *mcr* (*minor cluster region*). Lo interesante es que se ha comprobado la presencia del gen por PCR en todas las etapas clínicas previo tratamiento. En aquellos en que eran positivos previo tratamiento (CHOP) en que clínicamente se lograba remisiones completas, la mayoría persistían positivos para *bcl-2* por PCR. Tanto en la experiencia de Griben como de Cabanillas se demuestra que el régimen CHOP es incapaz de consistentemente inducir remisiones completas moleculares. La importancia de este punto se puede inferir de dos estudios; en el primero Gribben demostró que pacientes sometidos a megadosis de quimioterapia con radioterapia seguido de trasplante autólogo de médula ósea lograban negativizar el PCR en médula ósea en un 57%. Ninguno de estos casos ha recaído después de un seguimiento de 6 años. En cambio, en los pacientes en que el PCR post trasplante era persistentemente positivo, 71% han recaído. En otro grupo los resultados de PCR fluctuaron entre positivo y negativo. Su evolución demostró una frecuencia de recaída intermedia de 36%<sup>(6)</sup>. Estos resultados no demuestran definitivamente si las células de linfoma residuales provienen del tumor no erradicado o provienen de la médula reinfundida, pero sí demuestran que la persistencia de positividad por PCR después de trasplante es el más firme indicador pronóstico de recaída.<sup>(7)</sup>

Si se compara con la experiencia con CHOP, en que solo el 20% alcanza RC moleculares, se reafirma la idea de que el obtener RC moleculares, ya sea a través de megadosis de quimioterapia con autotrasplante de médula ósea purgada, o bien con terapia

agresiva y prolongada en el tiempo, son a la luz de los conocimientos actuales las mejores opciones de obtener remisiones completas prolongadas, aun en etapas avanzadas.

### Linfomas de grado intermedio (LGI)

Los linfomas de grado intermedio, definidos de acuerdo a la WF/WHO, fueron el primer grupo de enfermedades linfoproliferativas que lograron ser curables, y es donde en los últimos 25 años ha habido un gran número de ensayos clínicos e investigación. El más común de los linfomas de este grupo es el linfoma difuso de células grandes, que constituye el 33% de todos los linfomas. La mayoría (90%) son de estirpe celular B. El linfoma folicular de células grandes, es también de grado intermedio aunque tiende a comportarse ligeramente más indolente que su contraparte difusa, pero se considera de grado intermedio. Hay consenso en que estas dos patologías son curables, aun en etapas avanzadas. En cuanto al linfoma inmunoblástico, considerado en la WHO como de alto grado, su comportamiento clínico y su respuesta a tratamiento difiere poco del linfoma difuso de células grandes, por lo que se considerará al igual que el linfoma de células grandes K-1 positivo, en este grupo para fines de evaluación y terapéutica. En este grupo de linfomas sí se obtiene remisión completa y se mantiene por más de tres años, la posibilidad de recaída son muy escasas, por lo tanto la mayoría de los pacientes después de este periodo se pueden considerar curados. Hay que hacer la salvedad que los linfomas foliculares de células grandes pueden tener recaídas más tardías. En cuanto a los linfomas difusos mixtos ocurren más infrecuentemente, la mayoría son de estirpe celular T y pueden ser incluidos en la categoría de linfomas de células T periféricos, siendo el linfoma de Lennert una variación de este subtipo. La experiencia es escasa y la potencialidad de cura es menor. En cuanto a los linfomas difusos de células pequeñas hendidas, son tumores muy particulares por lo que nos referiremos a ellos en forma separada.

Antes de evaluar la terapia de los linfomas de grado intermedio, es importante considerar clasificarlos según factores



pronósticos. El conocido estadiaje Ann Arbor (AA) por sí solo no es adecuado. Bastantes estudios han confirmado que aspectos clínicos como LDH, B2 microglobulina (B2M), masa y tamaño tumoral, estado funcional (*performance status*), número de sitios extranodales y número de sitios nodales correlacionan bien con el pronóstico de los linfomas de células grandes. Muchos de estos factores son interrelacionados. Es así como los niveles de B2M y LDH pretratamiento reflejarían la masa tumoral y algunas características inherentes al tumor en su relación con el huésped y la respuesta inmunológica de este hacia la neoplasia correlacionándose claramente con el pronóstico. La experiencia de MDACC con linfomas de células grandes tratados con el mismo protocolo (CHOP-BLEO/CMED) reveló en el análisis univariable que B2M, LDH, AA (I-II vs III-IV), masa tumoral, síntomas B, y enfermedad extranodal, en orden descendiente predicen el tiempo de recaída. No se encontró significancia por sexo, edad, o histología en el grupo de linfomas de grado intermedio. Esta información reafirma el concepto de que se requiere una etapificación que vaya más lejos de la mera medición de la extensión “topográfica” del tumor. Esta observación nos llevó al “*International Index*”<sup>(8)</sup>, un sistema de estatificación sencillo y capaz de predecir la supervivencia de enfermos con linfoma de grado intermedio. El sistema se elaboró con el fin de predecir la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global, basándose en aspectos clínicos que reflejarán el crecimiento y potencial invasivo del tumor (estadio Ann Arbor, LDH, número de sitios de enfermedad extranodal), la respuesta del paciente al tumor (*Performance Status*) y la capacidad del paciente de tolerar el tratamiento intensivo (edad, *performance status*). Índices pronósticos similares se han desarrollado para linfomas foliculares.

### Manejo de los linfomas de grado intermedio

La literatura parece apoyar la idea de que etapas AA I-II sin enfermedad voluminosa pueden ser curadas en un 75-80% con una combinación de quimioterapia que contenga Rituximab<sup>9</sup> y esquemas basados en doxorubicina (R-CHOP). La dosis de quimioterapia puede ser reducida de los usuales

6 ciclos a 3, consolidando luego con radioterapia sobre los sitios comprometidos. En cuanto al tratamiento de las etapas avanzadas de linfomas de células grandes Rituximab-CHOP es el estándar.

Lo que parecía ser la noción de que “más es mejor” no se comprobó por estudio randomizado entre diferentes terapias e intensidades del SWOG<sup>(10)</sup>, indicando al igual que otras series que alrededor del 50% de los pacientes logran RP o recaen después de haber sido tratados con terapias consideradas estándar, es decir Rituximab –CHOP.

### Terapia de rescate

A pesar de los avances tanto en el conocimiento de la enfermedad como de su tratamiento, persiste una población ya sea refractaria a la terapia inicial o que presentan recaída. Esto ha derivado en la investigación de los regímenes llamados de rescate, principalmente con altas dosis de quimioterapia con soporte de TAMO. En este punto lo fundamental es la “sensibilidad” del tumor a la quimioterapia. La supervivencia de los pacientes que son primariamente refractarios a su quimioterapia inicial es prácticamente cero. De la misma manera en los enfermos que han recaído, pero permanecen respondedores a los tratamientos de rescate (recaída sensible) la SLE a 3 años es alrededor de 36% contra 14% en pacientes resistentes a terapia, siendo la variable “quimio sensible o quimio resistente” el más importante factor en relación a predecir la respuesta a TAMO.

El estudio cooperativo entre Europa, Australia y Estados Unidos, denominado estudio de PARMA<sup>(11)</sup>, demostró claramente que en los pacientes que logran remisión completa con terapias de rescate, la intensificación con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos da la mejor opción de curación. Se concluyó que en los pacientes en recaída, sensibles a quimioterapia, el tratamiento con altas dosis de quimioterapia con trasplante autólogo de médula ósea mejora la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global, en comparación a la terapia “estándar”.

Para los casos de recaída post trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, el escenario es especialmente difícil. Es ahí donde se explora la opción de trasplante alogénico, como una forma de lograr que el efecto injerto vs linfoma logre controlar la enfermedad. Es una situación extrema, de altísima complejidad y riesgo vital. En Clínica Alemana tenemos escasos casos, tanto de Linfoma no Hodgkin como Linfoma Hodgkin en recaída post trasplante autólogo, que fueron tratados con trasplante alogénico de donante familiar idéntico, con sobrevida libre de enfermedad de 10 y 4 años los casos más antiguos. Recientemente, hemos iniciado el programa de Trasplante Haplo idéntico, lo que permite tener opción de donante a cerca de 90% de los pacientes; ya tenemos un caso de Linfoma Hodgkin recaído post trasplante autólogo tratado con trasplante Haplo idéntico, libre de enfermedad, con un seguimiento aún corto.

Tal como vimos anteriormente, son los pacientes que no alcanzan remisión completa en los primeros ciclos de tratamiento los que tienen pocas posibilidades de lograrlo con los subsiguientes ciclos, siendo esto válido tanto en casos sin previo tratamiento como en aquellos en recaída. Esto ha llevado a una continua búsqueda de mecanismos para lograr la remisión o estabilización de la enfermedad.

Un comentario aparte se merece lo que será una realidad diaria, en el futuro inmediato, en el tratamiento oncológico. La inmunoterapia a través de la regulación/ desregulación de los puntos de vigilancia inmunológica conocidos como inmuno *check point* <sup>(12)</sup>. A través de anticuerpos que interactúan con las moléculas de regulación inmunológicas que en oncología permiten la "invisibilidad" de las células neoplásicas al sistema inmune, la familia de la PD (muerte programada) 1, 2, etc y sus interacciones, están permitiendo que anticuerpos monoclonales anti PD-1 logren respuestas completas en Linfomas Hodgkin y no Hodgkin refractarios <sup>(13)</sup>. Esto será el gran paso adelante en terapia en los próximos años.

### Linfomas de alto grado

Corresponden a esta categoría el linfoma de células pequeñas

no hendidas, linfoma linfoblástico y linfoma inmunoblástico. Tal como lo mencionamos anteriormente, el linfoma inmunoblástico, a pesar de ser agresivo y con alta fase S, se considera una variante de los linfomas difusos de células grandes, y se trata como tal.

El linfoma de células pequeñas no hendidas, consistente de dos variantes patológicas, tipo Burkitt y no Burkitt, que no difieren en su presentación clínica ni en la respuesta a tratamiento, siendo más frecuente en niños, pero en relación a infección por HIV, su frecuencia ha aumentado en la población adulta relacionándose claramente a las alteraciones inmunológicas secundarias a la infección por este virus. Este tumor de células B, tiene el más alto índice de crecimiento dentro de las neoplasias, siendo su diagnóstico una emergencia oncológica, por lo que se debe iniciar tratamiento a la brevedad. Dada su gran sensibilidad a la quimioterapia y su alto índice mitótico, estos pacientes tienen alto riesgo de complicarse con síndrome de lisis tumoral, por lo que todas las medidas profilácticas deben tomarse y en caso de complicarse se deben implementar medidas de sostén, tales como hemodiálisis e ingreso a una unidad de cuidados intensivos con lo que se logran claras posibilidades de curación. Dada la alta tendencia a compromiso del SNC, es mandatorio su evaluación inicial y énfasis en la profilaxis durante el tratamiento.

Los linfomas linfoblásticos son tumores de células T, cuya frecuencia no es superior al 5% de los linfomas en adulto, siendo el linfoma más frecuente en niños. Frecuentemente se presenta en hombres jóvenes, con masa mediastínica, y síndrome de vena cava superior. El compromiso de médula ósea es frecuente y biológicamente es la misma entidad que la leucemia linfoblástica aguda de células T y debe tratarse como tal. El uso de esquemas tipo CHOP dan una supervivencia inferior a 10% a dos años, con una media de 17 meses. Recientemente, en estas dos entidades se ha comunicado del uso de altas dosis de Ara-c y Metotrexato, alternando con altas dosis fraccionadas de Ciclofosfamida, vincristina y doxorubicina junto a terapia intratecal (HyperCVAD), producen RC en un rango de 80-90% con SLE a 2 años de alrededor 60-70%.

---

## Referencias

1. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000;403:503-11.
2. Korsmeyer S. Bcl-2 initiates a new category of oncogenes: regulators of cell death. *Blood* 1992;80:879-86.
3. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *The New England journal of medicine* 2002;346:1937-47.
4. Meyer PN, Fu K, Greiner TC, et al. Immunohistochemical Methods for Predicting Cell of Origin and Survival in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With Rituximab. *Journal of Clinical Oncology* 2011;29:200-7.
5. Majlis A, Pugh WC, Rodriguez MA, et al. Mantle cell lymphoma: correlation of clinical outcome and biologic features with three histologic variants. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1997;15:1664-71.
6. Gribben JG. Attainment of molecular remission: a worthwhile goal? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1994;12:1532-4.
7. Gribben JG. Immune responses and outcome in follicular lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2014;32:1757-9.
8. Shipp MA. Prognostic factors in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: who has "high-risk" disease? *Blood* 1994;83:1165-73.
9. Fu K, Weisenburger DD, Choi WWL, et al. Addition of Rituximab to Standard Chemotherapy Improves the Survival of Both the Germinal Center B-Cell-Like and Non-Germinal Center B-Cell-Like Subtypes of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26:4587-94.
10. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *The New England journal of medicine* 1993;328:1002-6.
11. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *The New England journal of medicine* 1995;333:1540-5.
12. Ribas A. Tumor Immunotherapy Directed at PD-1. *New England Journal of Medicine* 2012;366:2517-9.
13. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 Blockade with Nivolumab in Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2015 Jan 22;372(4):311-9.

## NOVEDADES SEGÚN PATOLOGÍAS ESPECÍFICAS

## Oncofertilidad

### Dra. Verónica Sáez R.

Ginecóloga - medicina reproductiva  
Departamento de Ginecología y Obstetricia  
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,  
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

Contacto: vsaez@alemana.cl

### Resumen

La oncofertilidad nace como respuesta al gran número de sobrevivientes de cáncer en edad fértil que, aspirando a una óptima calidad de vida, desean ser padres. Tiene como objetivo preservar el potencial reproductivo de los pacientes con cáncer sometidos a tratamientos gonadotóxicos o gonadectomía. Hoy esto es posible gracias a los avances en Medicina Reproductiva especialmente relacionados a la criopreservación de gametos, embriones y tejido gonadal.

### Calidad de vida

Los avances en el diagnóstico y tratamiento del cáncer han permitido que muchos pacientes en edad fértil estén libres de enfermedad y en ese momento quieran tener hijos <sup>(1)</sup>. Evaluaciones de calidad de vida demuestran que recibir información sobre la eventual infertilidad y consejería con opciones de preservación de la fertilidad previo al tratamiento oncológico, mejora significativamente la calidad de vida en estos pacientes <sup>(2)</sup>.

Las guías clínicas de la Sociedad Americana de Oncología Clínica recomiendan:

- Discutir preservación de la fertilidad con todos los pacientes en edad reproductiva (y con los padres de niños y adolescentes), si la infertilidad es un riesgo potencial de la terapia.
- Derivar a los pacientes que deseen preservar la fertilidad y a los pacientes que tengan dudas al respecto a un especialista en medicina reproductiva.
- Realizar la preservación de fertilidad lo antes posible, previo al tratamiento oncológico<sup>(3)</sup>.

### Gonadotoxicidad y evaluación del riesgo de infertilidad

La mujer nace con un número limitado de óvulos, los cuales van disminuyendo a lo largo de la vida hasta llegar a la falla ovárica en la menopausia. Esta pérdida normal se ve gravemente acelerada por los tratamientos gonadotóxicos, produciéndose en consecuencia una falla ovárica prematura. Debido a que la

reserva ovárica va disminuyendo con los años, a mayor edad de la paciente se requiere menor dosis de un gonadotóxico para producir infertilidad. La magnitud del daño va a depender de la reserva ovárica de la paciente previo al tratamiento, del tipo y dosis de quimioterapia, o bien, de la dosis, el fraccionamiento y el campo irradiado en el caso de la radioterapia.

En el hombre, las células germinales proliferan a espermatozonias diferenciadas y luego maduran a espermatozoides en aproximadamente 70 días. Este proceso de espermatogénesis comienza con la pubertad y continúa ininterrumpidamente durante toda la vida. La exposición a gonadotóxicos produce pérdida masiva de células germinales que puede llevar a esterilidad temporal o permanente.

Para simplificar la entrega de información a pacientes enfrentados a terapia gonadotóxica y que tienen deseo de fertilidad futura, se puede recurrir a páginas informativas en línea, por ejemplo "fertility risk tool", disponible en <http://www.livestrong.org/we-can-help/fertility-services/risks/>.

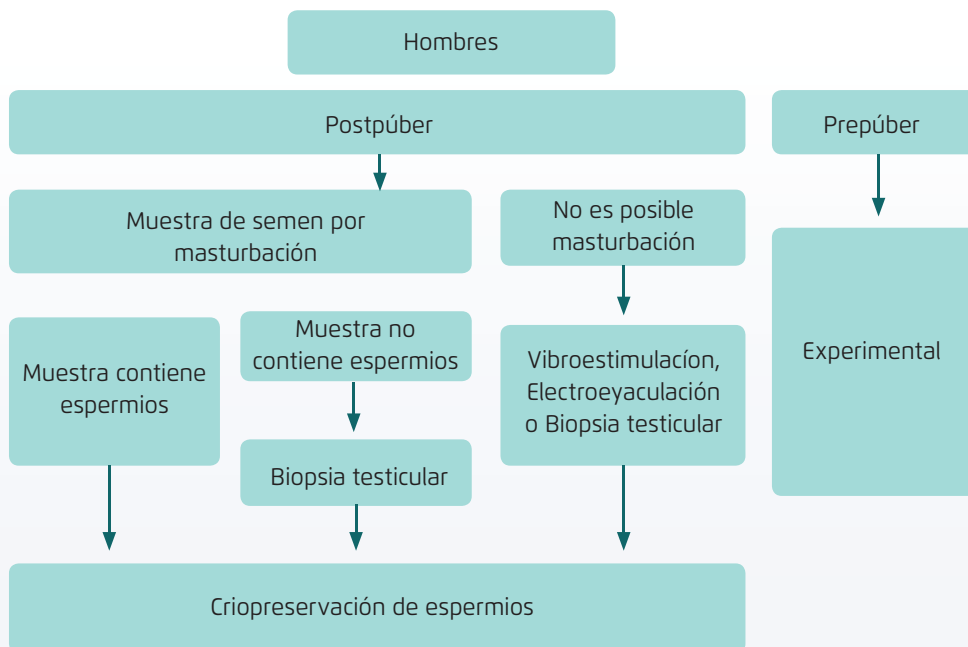
Esta herramienta en particular evalúa cada protocolo de tratamiento según la probabilidad de generar azoospermia y la clasifica como de bajo riesgo, si se espera que la azoospermia sea temporal, o de alto riesgo, si se espera que sea prolongada o definitiva. En la mujer la evaluación es en relación a la probabilidad de ocurrencia de falla ovárica, definiendo como riesgo alto una probabilidad >80% de aparición de amenorrea, riesgo intermedio entre 30-70% y riesgo bajo <20%. Es importante destacar que tomar como parámetro la aparición de amenorrea subestima el riesgo de infertilidad, ya que las mujeres pierden la capacidad fértil varios años antes de dejar de menstruar<sup>(4)</sup>.

## Preservación de la fertilidad en el hombre

### Criopreservación espermática

Es la principal técnica de preservación de fertilidad para hombres y niños postpuberales que tienen espermios en el eyaculado. Los espermios se obtienen por masturbación, idealmente emitiendo dos a tres muestras. Si no se logra obtener espermios por masturbación, se puede intentar obtener mediante vibroestimulación, electroeyaculación o biopsia testicular<sup>(5)</sup>.

Figura 1.



Muestras muy escasas o de mala calidad no son impedimento, ya que actualmente se puede lograr embarazo usando técnicas de reproducción asistida como ICSI (*Intra Cytoplasmic Sperm Injection*), en que se microinyecta un espermio dentro del ovocito. Si se cuenta con abundantes espermios de buena calidad, se puede intentar con técnicas menos complejas como inseminación intrauterina (IIU).

Estudios a largo plazo en pacientes tratados por cáncer muestran buenos resultados, con tasas de embarazo clínico de 12% para IIU y 32% para ICSI<sup>(6)</sup>. En nuestro país la criopreservación de espermios está contemplada dentro de las garantías explícitas en salud (GES) para personas de 15 años o más con cáncer de testículo.

#### Procedimientos experimentales

El inicio de la producción espermática ocurre con la pubertad, por lo tanto en niños prepúberes no existe la opción de criopreservar espermios. Hasta el momento sólo existen protocolos experimentales para este grupo de pacientes, consistentes en criopreservar células germinales del testículo obtenidas mediante biopsia, las que luego son reintroducidas a los conductos seminíferos

con el propósito de reanudar la espermatogénesis. Otra línea de investigación en animales es lograr espermatogénesis *in vitro* a partir de células germinales obtenidas del testículo.

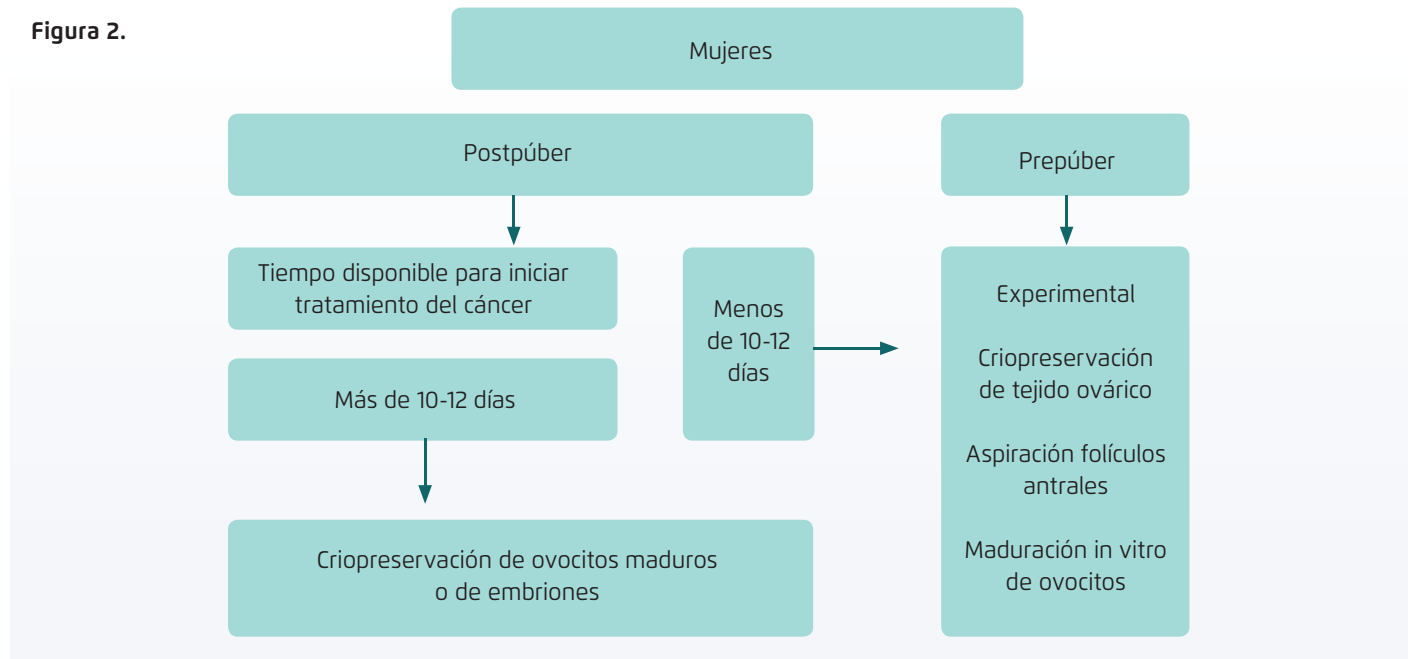
Hay que tener en consideración que el hecho de realizar una biopsia en un testículo pequeño también puede disminuir la fertilidad. Por lo anterior, este tratamiento experimental sólo debería ofrecerse cuando hay un riesgo alto de esterilidad (>80%) y dentro de un protocolo de investigación, ya que hasta el momento dichos estudios sólo se han desarrollado en modelos animales <sup>(7)</sup>.

#### Preservación de la fertilidad en la mujer

##### - Criopreservación de ovocitos maduros y criopreservación de embriones

Actualmente ambas técnicas están ampliamente estandarizadas y se consideran seguras y eficientes, obteniendo tasas de embarazo comparables a las conseguidas sin congelación<sup>(8)</sup>. La tasa de embarazo clínico por ovocito descongelado es de un 4.5-12% <sup>(9)</sup>.

Figura 2.



Para obtener ovocitos maduros se requiere estimular por 10-12 días a la paciente usando gonadotrofinas inyectables hasta que los folículos alcancen el tamaño de madurez (> 18mm). Luego, mediante aspiración folicular transvaginal, se obtienen los ovocitos que serán criopreservados. Según preferencia personal, especialmente si la paciente tiene pareja, los ovocitos pueden ser fertilizados en ese momento y así criopreservar los embriones resultantes. La técnica de vitrificación es la que ha dado mejores resultados, por lo que se prefiere a la de congelación lenta<sup>(10)</sup>. Posteriormente, cuando se desee un embarazo, se realiza una fertilización asistida y transferencia embrionaria.

En la actualidad no es necesario esperar a que la paciente esté en los primeros días del ciclo menstrual para iniciar la estimulación. Se puede estimular en forma urgente comenzando cualquier día del ciclo. Esto no afecta la cantidad ni calidad de los ovocitos y logra un menor retraso en el inicio de la terapia oncológica<sup>(11-12)</sup>.

Otra variación del esquema de hiperestimulación es el usado en pacientes con cánceres hormonodependientes. En estos casos, para evitar niveles suprafisiológicos de estradiol plasmático, se agregan drogas inhibitoras de aromatasa como el letrozol, las que permiten disminuir los niveles plasmáticos de estradiol sin afectar la respuesta ovárica, ni aumentar el riesgo de recurrencia del cáncer<sup>(13-14)</sup>.

### - Procedimientos experimentales

Existen dos opciones que aún se consideran experimentales para pacientes prepúberes, las que también se han usado en mujeres adultas cuando la enfermedad de base no permite disponer del tiempo suficiente para realizar la hiperestimulación ovárica (10-12 días).

#### 1) Criopreservación y trasplante de corteza ovárica

Mediante ooforectomía unilateral o biopsia ovárica se obtiene corteza ovárica que luego se secciona en fragmentos delgados que son criopreservados. Cuando la paciente está libre de enfermedad, dichos fragmentos se descongelan y

trasplantan idealmente al ovario o, de no ser posible lo anterior, a la pelvis. Previo al trasplante hay que descartar la presencia de células malignas en el tejido a injertar, mediante técnicas de inmunohistoquímica o PCR<sup>(15)</sup>. Una revisión del año 2013 reporta 24 recién nacidos luego de 60 casos de trasplante ortotópico realizados en tres centros de distintos países<sup>(16)</sup>. Recientemente fueron reportados los resultados de una cohorte de 41 mujeres sometidas a trasplante de tejido ovárico, destacando que el 31% de las pacientes con deseo de embarazo logró tener un recién nacido vivo<sup>(17)</sup>.

#### 2) Maduración in vitro de ovocitos

Los ovocitos inmaduros se obtienen aspirando folículos antrales (2-5mm) en ciclos naturales o mínimamente estimulados. También se pueden obtener de la corteza ovárica luego de una biopsia. Los resultados clínicos obtenidos hasta el momento son inferiores que con técnicas convencionales<sup>(18)</sup>.

### - Estrategias complementarias

#### Supresión ovárica con uso de análogos de GnRH

Algunos estudios muestran disminución en las tasas de falla ovárica, pero ninguno tiene impacto en las tasas de embarazo, por lo que su uso para preservar la fertilidad es controversial y no debería usarse como única estrategia<sup>(19-20)</sup>.

#### Transposición ovárica

El objetivo es distanciar los ovarios del campo de radiación, fijándolos en forma quirúrgica. Mediante esta técnica se logra preservar la función ovárica en cerca del 80% de los casos. Se puede complementar con biopsia ovárica durante el mismo acto quirúrgico para criopreservación de tejido ovárico<sup>(21)</sup>.

### Conclusión

Si bien ante un diagnóstico oncológico el principal objetivo es disminuir la mortalidad, también se debe considerar que los pacientes tengan una buena calidad de vida. El riesgo de pérdida de fertilidad y las posibles opciones de preservarla deben discutirse previo a iniciar un tratamiento oncológico. Si un pa-

ciente está en condiciones de preservar su fertilidad, el apoyo por parte de un equipo de medicina reproductiva debe estar disponible en forma expedita, para no poner en riesgo el tratamiento oncológico. La consolidación de nuevas técnicas que hoy son experimentales debiera significar un importante beneficio en el futuro, especialmente para que los pacientes oncológicos prepúberes tengan la posibilidad de tener hijos cuando estén libres de enfermedad.

## Referencias

1. Tschudin S, Bitzer J. Psychological aspects of fertility preservation in men and women affected by cancer and other life-threatening diseases. *Hum. Reprod. Update.* 2009; 15: 587-597.
2. Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP, et al. Pretreatment fertility counseling and fertility preservation improve quality of life in reproductive age women with cancer. *Cancer* 2012; 118: 1710-1717.
3. Loren A, Mangu PB, Nohr Beck L. et al. Fertility preservation for patients with cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline update. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 2500-2510.
4. Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP, et al. Acute Ovarian Failure Underestimates Age-Specific Reproductive Impairment for Young Women Undergoing Chemotherapy for Cancer. *Cancer* 2012; 118: 1933-1939.
5. Schrader M, Muller M, Sofikitis N, et al. "Onco-tese": testicular sperm extraction in azoospermic cancer patients before chemotherapy—new guidelines? *Urology*, 2003; 61: 421-425.
6. Bizet P, Saias-Magnan J, Jouve E, et al. Sperm cryopreservation before cancer treatment: a 15-year monocentric experience. *Reprod Biomed Online* 2012; 24: 321-330.
7. Tournaye H, Dohle GR, Barratt CL. Fertility preservation in men with cancer. *The Lancet* 2014; 385: 1295-1301.
8. Grifo JA, Noyes N. Delivery rate using cryopreserved oocytes is comparable to conventional in vitro fertilization using fresh oocytes: potential fertility preservation for female cancer patients. *Fertil Steril* 2010; 93: 391-396.
9. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Mature oocyte cryopreservation: a guideline. *Fertil Steril* 2013; 99: 37-43.
10. Cobo A, García-Velasco JA, Domingo J, et al. Is vitrification of oocytes useful for fertility preservation for age-related fertility decline and in cancer patients? *Fertil. Steril.* 2013; 99: 1485-1495.
11. Cakmak H, Zamah AM, Katz A, et al. Effective method for emergency fertility preservation: random-start controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril* 2013; 100: 1673-80.
12. Von Wolff M, Thaler CJ, Frambach T, et al. Ovarian stimulation to cryopreserve fertilized oocytes in cancer patients can be started in the luteal phase. *Fertil Steril* 2009; 92: 1360-1365.
13. Reddy J, Oktay K. Ovarian stimulation and fertility preservation with the use of aromatase inhibitors in women with breast cancer. *Fertil Steril* 2012; 98: 1363-1369.
14. Cakmak H, Rosen MP. Ovarian stimulation in cancer patients. *Fertil. Steril* 2013; 99: 1476-1484.
15. Dolmans M, Luyckx V, Donnez J, et al. Risk of transferring malignant cells with transplanted frozen-thawed ovarian tissue. *Fertil. Steril.* 2013; 99: 1514-1522.
16. Donnez J, Dolmans MM, Pellicer A, et al. Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation. *Fertil. Steril.* 2013; 99, 1503-1513.
17. Jensen AK et al. Outcomes of transplantations of cryopreserved ovarian tissue to 41 women in Denmark *Hum. Reprod.* Publicado on line 6 de octubre 2015.
18. De vos M, Smitz J, Woodruff TK. Fertility preservation in women with cancer. *Lancet* 2014; 384: 1302-1310.
19. Blumenfeld Z, von Wolff M. GnRH-analogues and oral contraceptives for fertility preservation in women during chemotherapy. *Hum. Reprod. Update* 2008; 14: 543-552.
20. Bedaiwy M, Abou-Setta AM, Desai N, et al. Gonadotropin-releasing hormone analog cotreatment for preservation of ovarian function during gonadotoxic chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2011; 95: 906-914.
21. Morice P, Juncker L, Rey A, et al. Ovarian transposition for patients with cervical carcinoma treated by radiosurgical combination. *Fertil. Steril.* 2000; 74: 743-748.



## Melanoma maligno: el intratable cáncer negro

### Dr. Fabio Valdés G.

Cirujano oncológico de cabeza y cuello  
Departamento de Oncología  
Departamento de Cirugía  
Clínica Alemana, Facultad de Medicina Clínica Alemana,  
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: fvaldesg@alemana.cl

En la última década, hemos observado cómo han aumentado drásticamente los casos de cánceres de piel en el mundo y en especial en nuestro país. Las cifras publicadas por el Ministerio de Salud, describen que el año 2012 se registraron 3969 egresos hospitalarios por melanoma. La tendencia en la población general por protegerse menos de las radiaciones ultravioleta (RUV), sumado al debilitamiento de la capa de ozono, constituyen la mezcla perfecta para el desarrollo de estas enfermedades.

La palabra melanoma deriva del griego, que significa tumor pigmentado (*mélas* "negro" + *oma* "tumor"). Es considerado el tumor de la piel más letal, pero no solamente lo encontramos en la epidermis. Deriva de los melanocitos, células ubicadas en la piel provenientes en la anatomía del desarrollo de la crestas neurales. Estas células neoplásicas no solamente las encontramos en el tegumento, sino que también en otras áreas como mucosas, meninges y bulbo ocular (retina e iris).

Estimaciones de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer de la Organización Mundial de la Salud, describen que el melanoma cutáneo tendría una incidencia mundial de 3 casos por 100000 habitantes (tasa ajustada por edad), pero en países con mayor exposición a las RUV como Australia y Nueva Zelanda esta tasa aumentaría a 10 casos por 100000 habitantes. Las estadísticas en nuestro país son bastante inexactas, por lo que se podría plantear que este aumento de número de casos también se vería en nuestra población, dado los factores de riesgos involucrados.

### Historia del melanoma

Existe controversia en lo referente a la primera descripción. Aparentemente los primeros indicios están en algunos escritos de Hipócrates en el siglo V a.C. y posteriormente en otros del médico griego Rufo de Éfeso. La primera evidencia física de melanoma, está en los esqueletos de algunas momias precolombinas incaicas del Perú, examinadas en la década del 60, en donde se encontraron evidencias de tu-

moreos melánicos en la piel asociados a metástasis difusas óseas de las mismas características. Entre 1650 y 1760 la literatura médica europea hizo numerosas referencias sobre “tumores negros fatales con metástasis y fluidos negros en el cuerpo”. Al cirujano escocés John Hunter, se le atribuye la primera descripción de una resección quirúrgica de un melanoma de mandíbula en un hombre de 35 años, realizada en 1787. Esta pieza fue conservada en el Museo Hunteriano y recién en 1968 fue examinada bajo el microscopio y confirmó la presencia de un melanoma metastásico. En 1804, el francés Rene Laennec (inventor del estetoscopio), fue el primero en describir al melanoma como una enfermedad, diferenciándola de los depósitos de carbón típicamente ubicados en los pulmones de los pacientes antracósicos, a la cual denominó como melanosis en virtud de su color negro. En 1820, el Dr. William Norris describe una evolución de un tumor melánico, en relación a un nevus melánocito preexistente de la pared abdominal de un paciente de 59 años, lo que denomina una “enfermedad fungoide”.

Posteriormente, en 1857 el mismo Dr. Norris hace una serie de descripciones bien detalladas de la enfermedad, e incluso describe la posibilidad de que sea hereditario. No fue hasta 1838, que Sir Robert Carswell acuñó el término de melanoma en detallados escritos que describían la patología de esta enfermedad. En 1840, el cirujano inglés Samuel Cooper ya reconocía que la única posibilidad de tratar esta afección era la resección precoz de las lesiones. A finales del siglo XIX, Herbert Snow comentaba que además de la resección quirúrgica de las lesiones, era necesaria la extirpación de los linfonodos regionales para detener la progresión de esta (linfadenectomía profiláctica). Los trabajos del Dr. William Handley publicados en *The Lancet* en 1907, sugerían la necesidad de reseccionar los tumores con márgenes de tejido sano de al menos 5 cm. hasta la fascia profunda, en continuidad con los linfonodos regionales, técnica que se mantuvo como estándar por al menos 50 años. De la mano del desarrollo de esta cirugía y la acumulación de varios casos de melanoma, en 1966 Wallace Clark estandarizó una escala de pronóstico basado en el nivel de invasión de

las células neoplásicas en la piel. Paralelamente, Alexander Breslow también creó otra escala pronóstica, detallando que más que el nivel de invasión, era más importante el grosor (medición) de la infiltración a nivel microscópico. Estos trabajos pioneros de Clark y Breslow, son la base de la etapificación de los melanomas del American Joint Committee on Cancer (AJCC) en estos días.

En las últimas décadas, se ha visto que no son necesarias las grandes resecciones propuestas con Handley en melanomas de poca invasión y se ha acotado la indicación de linfadenectomías regionales asociadas. En este sentido, uno de los grandes avances fue propuesto por el Dr. Donald Morton, quien desarrolló con éxito la técnica de linfonodo centinela para estos enfermos, disminuyendo drásticamente la morbilidad de los procedimientos quirúrgicos en pacientes con melanomas de estadios tempranos. El actual manejo recomendado por la AJCC del melanoma en etapas iniciales es principalmente quirúrgico, con tasas de supervivencia a 20 años en estadios I y II de 90% y 80%, respectivamente.

Hoy en día, los análisis descritos por Clark y Breslow al microscopio, se han ido integrando con la información de las alteraciones genéticas involucradas en esta enfermedad, dando un nuevo vuelco en el manejo de esta entidad. En 1956 los estudios del matemático australiano Henry Lancaster ratificaron las sospechas de investigadores anteriores, de que entre los factores de riesgo importantes en el desarrollo de esta enfermedad estaban la exposición a áreas de alto índice de RUV y poseer piel caucasoide. Posteriormente se comenzaron a identificar las mutaciones responsables de los melanomas familiares, en donde el 40% de los melanomas hereditarios son causados por la mutación del gen *CDKN2A*. En la década de los 80 se iniciaron los análisis de secuenciación genética de pacientes con melanoma e identificaron que aproximadamente el 80% de estas lesiones de piel contenían la mutación *NRAS* o *BRAF*, no así los melanomas mucosos los cuales principalmente están asociados con la mutación de receptor tirosin kinasa *c-KIT*.

**Imagen 1.** Imagen de melanoma facial localmente avanzado en región parotídea derecha. Nótese la presencia de lesiones pequeñas alrededor del tumor central denominadas satelitosis.



### Evolución del tratamiento no quirúrgico

Hacia finales del siglo XIX, el tratamiento del melanoma avanzado era considerado en general paliativo y muy poco efectivo. Recién en 1968, la revisión de 650 casos de inyección intrarterial de metfalán en pacientes con melanoma diseminado, demostró ser el tratamiento más efectivo hasta ese momento para estos casos, pero con elevados efectos secundarios tóxicos. En 1975 la Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso de la Dacarbazina para pacientes con melanoma metastásico, observándose respuestas parciales y aumento de la supervivencia global en estos pacientes. Durante muchos años se probaron muchas otras terapias oncológicas, pero que no fueron mejores que los resultados con la Dacarbazina.

La llegada de los agentes inmunomodulares cambió un poco este panorama y a finales de los 90, la FDA aprobó el uso de la Interleukina 2 e Interferon en altas dosis, beneficiando a un subgrupo pequeño de pacientes. Los posteriores estudios con el ipilimumab (anticuerpo anti-CTLA-4 que provoca una estimulación de la función de los linfocitos T) han abierto un gran espectro de posibilidades en el manejo del melanoma, especialmente metastásico, con aumentos en la supervivencia ver-

daderamente impresionantes. Paralelamente se desarrollaron las terapias moleculares contra las mutaciones ya conocidas en el melanoma, en donde destaca la aprobación el 2011 por la FDA, del vemurafenib (inhibidor específico de la mutación *BRAFV600E* identificada en los melanomas) que demostró ser mucho más efectivo que la Dacarbazina en pacientes que poseían esta mutación.

El gran desafío de hoy en día en el manejo de esta enfermedad avanzada, es que presenta gran heterogeneidad genética (un mismo tumor presenta varias clonalidades con mutaciones diferentes), por lo que los mecanismos de resistencia que adoptan las células neoplásicas son en ocasiones muy variados, impidiendo la eficacia a largo plazo de las terapias target actuales.

### Experiencia en Clínica Alemana

Nuestra institución no ha estado ajena a los cambios de las terapias en el manejo del melanoma. Anualmente los registros de la clínica muestran que atendemos entre 60 a 70 pacientes con este diagnóstico. La base del tratamiento actual es la cirugía, especialmente en los estadios tempranos. A estos pacientes se les realiza una etapificación rigurosa, en donde la llegada del PET-CT, en el año 2011, ha sido de gran ayuda ya que ha demostrado ser muy útil a nivel internacional para la búsqueda de metástasis a distancia. Para la evaluación de los linfonodos regionales, la primera apreciación es con el examen físico y en pacientes clínicamente sin afectación de ellos. Las recomendaciones actuales sugieren el uso de la técnica de linfonodo centinela, popularizada por Morton en la década de los 80. Este procedimiento consiste en buscar el primer grupo de linfonodos que drenan la zona de la piel donde se ubica el tumor a través de la inyección de un radiofármaco en paralelo a la inyección de un colorante vital, ambos capaces de migrar por los vasos linfáticos y concentrarse en la primera barrera de linfonodos, haciendo más fácil su identificación en pabellón y así poder extraerlos para estudio microscópico. El análisis posterior en biopsia diferida de estos órganos, permite identificar con más detalle la presencia o ausencia de metástasis, factor independiente de gran importancia en el pronóstico de esta

enfermedad. Esta técnica, se realiza en los pacientes de Clínica Alemana según las recomendaciones de la AJCC.

El uso de fármacos para el tratamiento del melanoma, también ha tenido una evolución en nuestros pacientes, con el uso desde un comienzo de la Dacarbizana, pasando luego a la utilización del Interferon especialmente en pacientes en estadios III. En el caso de pacientes con enfermedad etapa IV, está hoy en día disponible la posibilidad de hacer quimioterapia con vemurafenib, solo en los casos en que con las técnicas de anatomía patológica se demuestra la presencia del receptor BRAF mutado (BRAFFV600E). En caso contrario, se recomienda el uso de ipilimumab. Estas dos últimas drogas han producido importantes respuestas en las metástasis a distancia que antes no podíamos tratar de manera efectiva. Recientemente se han presentado nuevos estudios clínicos que también modulan la respuesta inmune con Pembrolizumab y Nivolumab.

El tratamiento del melanoma ha evolucionado en forma importante en este último siglo. A principios del siglo XIX, el alemán Paul Ehlich ya planteaba que el sistema inmune podía controlar el avance del cáncer. Además acuñó la idea de que una “bala mágica” o compuesto químico, se podría desarrollar para solo atacar a las células enfermas y no dañar los tejidos sanos. Sus ideas se aplicaron correctamente en esa época para el tratamiento de la sífilis, pero tuvieron que pasar casi 100 años para ver frutos de sus teorías en el tratamiento del cáncer. Esta secuencia de investigaciones frustradas es muy similar a lo que

le ocurrió a Thomas A. Edison, quien inventó 2000 formas de no hacer una ampollita pero una sola efectiva que si funcionó. Aún hay muchos problemas que resolver en el manejo del melanoma, en especial el aspecto de la resistencia a los fármacos nuevos, dado la heterogenicidad genética que las células neoplásicas presentan. Pero eso no ha detenido a los investigadores que siguen buscando respuestas a sus preguntas, habiendo grandes esperanzas en la comunidad científica de que en los próximos años veremos grandes avances en esta materia.

## Referencias

1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) clinical practice guidelines in oncology. Fort Washington, PA: NCCN 2013, ([http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/melanoma.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf))
2. Estadísticas MINSAL 2012 [http://intradeis.minsal.cl/egresoshospitalarios/menu\\_publica\\_nueva/menu\\_publica\\_nueva.htm](http://intradeis.minsal.cl/egresoshospitalarios/menu_publica_nueva/menu_publica_nueva.htm)
3. Rodriguez Rivera AM, Alabbas H, Ramjaun A, et al. Value of positron emission tomography scan in stage III cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Surgical Oncology*. 2014 Mar;23(1):11–6.
4. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*. 2014 Feb 13;370(7):599–609.
5. Lee C, Collichio F, Ollila D, et al. Historical review of melanoma treatment and outcomes. *Clin Dermatol*. 2013 Mar;31(2):141–7.
6. Rebecca VW, Sondak VK, Smalley KSM. A brief history of melanoma: from mummies to mutations. *Melanoma Res*. 2012 Apr;22(2):114–22.
7. Gershenwald JE, Ross MI. Sentinel-lymph-node biopsy for cutaneous melanoma. *N Engl J Med*. 2011 May 5;364(18):1738–45.
8. Coit DG, Andtbacka R, Anker CJ, et al. Melanoma, version 2.2013: featured updates to the NCCN guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*. 2013. pp. 395–407.

# Epílogo

## **Dr. Mauricio Burotto P.**

Oncólogo - Jefe Oncología Médica  
Departamento de Oncología  
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,  
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: [mburotto@alemana.cl](mailto:mburotto@alemana.cl)

Difícil es transmitir en un texto, monografía o similar, la cantidad de cambios que día a día se generan en todas las áreas relacionadas al cáncer. Ha tomado muchos años y un arduo esfuerzo de toda la comunidad biomédica mundial el poder generar el conocimiento, intervenciones y drogas antineoplásicas que actualmente tenemos en oncología.

El objetivo de este manuscrito ha sido resumir parte de este conocimiento clínico en cáncer, de una manera simple y didáctica. Más importante aún es que la transmisión de este conocimiento en los diferentes capítulos fue realizado por el conjunto de profesionales médicos y no médicos que diariamente tienen contacto con el foco principal de nuestro interés: el paciente

oncológico. Es imprescindible, en esta era de expertices y subespecializaciones, que entendamos que todo tiene sentido en la medida en que finalmente se traduzca en la mejor sobrevida y calidad de vida de nuestros pacientes.

En los próximos años, el número de tecnologías e intervenciones en oncología aumentarán y se harán más complejas, así también probablemente lo harán los costos de las nuevas terapias. Es nuestro anhelo que, como Oncología Clínica Alemana de Santiago, seamos capaces de estar a la altura de estos cambios, liderar en Chile y Sudamérica, y ser un ejemplo de cómo enfrentar el cáncer desde una perspectiva humana y de excelencia académica.





