

REVISTA DE ONCOLOGÍA MÉDICA

SERVICIO DE ONCOLOGÍA CLÍNICA | FACULTAD DE MEDICINA | UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA

Consejo editorial

Dra. **Graciela Sabini**, PROFESORA
Dra. **Lucía Delgado**, PROFESORA AGREGADA
Dr. **Mario Varangot**, PROFESOR AGREGADO
Dr. **Gabriel Krygier**, PROFESOR ADJUNTO
Dr. **Lyber Saldombide**, PROFESOR ADJUNTO
Dr. **Rodrigo Fresco**, PROFESOR ADJUNTO
Dra. **Adriana Córdoba**, ASISTENTE
Dra. **Cecilia Castillo**, ASISTENTE
Dra. **Guianeya Santander**, ASISTENTE
Dr. **Diego Touya**, ASISTENTE

Participan:

Programa Nacional de Control de Cáncer (PRONACCAN)
Cátedra de Oncología Radioterápica
Instituto Nacional del Cáncer (INCA)
Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer (CHLCC)
Sociedad de Oncología Médica y Pediátrica del Uruguay (SOMPU)

Coordinación general: Dra. Graciela Sabini

Redactor Responsable: Dr. Diego Touya

© **Cátedra de Oncología Clínica**
Junio 2011.
Montevideo, Uruguay.

Publicación de distribución gratuita, sin valor comercial.
Departamento de Oncología
Hospital de Clínicas «Dr. Manuel Quintela»
Avenida Italia s/n. Montevideo, 11.600. Uruguay.
Telefax: (598) 2487 2075
Correo electrónico: onco_cli@hc.edu.uy
Sitio web: www.oncologiamedica.hc.edu.uy
Administración: Ediciones del Trébol. Tel. (598) 2411 3890
Email: lhvignolo@adinet.com.uy
Impresión: Iconoprint | Fanelcor SA.
Impreso en Montevideo, Uruguay [Printed in Montevideo, Uruguay]
Depósito Legal: 344.572/11
ISSN 1510-6623

La medicina es una ciencia en permanente cambio. Los autores han revisado todo el contenido de sus presentaciones y han procurado brindar una visión actualizada en la misma. No obstante, los conceptos vertidos en cada artículo son responsabilidad directa de los colaboradores que han participado en su elaboración. Es responsabilidad del médico tratante la adecuación de las decisiones diagnósticas y terapéuticas a la realidad de cada paciente. Los editores, los autores y los colaboradores deslindan toda responsabilidad por daños infringidos a terceros a causa de decisiones adoptadas en base a interpretaciones de esta publicación.

Siempre se agradece la difusión del contenido de esta revista y se permite su reproducción parcial únicamente cuando lo autoricen por escrito los autores, no sea con fines de lucro o comerciales y se envíe copia de lo publicado a la Dirección editorial. También se estimula la lectura y el uso compartido entre los estudiantes de Medicina, pero nunca su copia reprográfica ilegal ni mediante ningún otro medio o soporte no autorizado.

Contenido

EDITORIAL

3 Nuevas secciones en la Revista

Prof. Dra. Graciela Sabini

PAUTADO ONCOLOGÍA MÉDICA 2011

4 Cáncer de ovario

Docente coordinador: A definir

REVISIÓN | CASO CLÍNICO

10 Presentación axilar de cáncer de mama oculto

A definir

REVISIÓN

16 Linfadenectomía en carcinomas uroteliales del tracto urinario superior: hacia un nuevo estándar en cirugía uro-oncológica

Dr. Raúl Cepellini, Dr. Edward Eguiluz y Dr. Juan Jubín

INVITADOS EXTRANJEROS

20 Entender los datos epidemiológicos: Incidencia, Prevalencia, Mortalidad y Supervivencia

Hélène Sancho-Garnier, Leticia M. Fernández Garrote

CASO CLÍNICO COMENTADO

29 Melanoma de conjuntiva

A definir

ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA

34 Técnicas y tecnologías en cáncer de próstata

Prof. Dr. Pedro Kasdorf

CUIDADOS PALIATIVOS

37 Peculiaridades de las personas mayores a tener en cuenta en los cuidados al final de la vida

Dra. Sarah Levi

CHLCC

41 Por la salud de nuestros niños y niñas.

Hogares libres de humo de tabaco

Mag. Elsa Ferradini, Lic. Bibiana Sologaiosta,

Lic. Selva Sanabia, A.S. Dolores Larrosa

INCA | PRONACAN

41 CENTRO DE CÁNCER DIGESTIVO. Prevención y Detección Precoz del Cáncer Colo-rectal

Dr. Eduardo Fenocchi

45 Normas

Revista de Oncología Médica





Nuevas secciones en la Revista

Estimados colegas:

En este cuarto número de nuestra Revista presentamos una nueva sección: **Aporte de Científicos Extranjeros**.

En este caso se trata de la colaboración de la **Profesora Hélène Sancho–Garnier**, Directora del Centro de Prevención en Cáncer de Montpellier, Francia y la **Profesora Leticia Fernández** del Instituto Nacional de Oncología de la Habana, Cuba, quienes junto con el **Profesor Enrique Barrios** presentan una contribución muy interesante, que irá en dos entregas, sobre la interpretación de los datos estadísticos que usamos con tanta frecuencia en nuestra práctica oncológica.

Esperamos les sea de utilidad y nos comprometemos a seguir con estos aportes que seguramente enriquecerán nuestra publicación docente.

Con el afecto de siempre,

PROF. DRA. GRACIELA SABINI

Cáncer de ovario

Docente coordinador: **Dr. Rodrigo Fresco**
Dr. Gonzalo Spera

Diagnóstico y estadificación

- Anamnesis y examen físico. Tacto genital. Tacto rectal.
- Ecografía abdominal y transvaginal.
- TC de abdomen – pelvis: (según caso clínico, fundamentalmente en aquellos en los cuales existe una fuerte sospecha de irsecabilidad).
- Laparoscopia: sólo para aquellos casos de duda diagnóstica. No es un método aceptado de estadificación. Permite biopsia en casos inoperables de inicio.
- Laparotomía: biopsia, estadificación, citorreducción.
- Radiografía de tórax (frente y perfil).
- Funcional y enzimograma hepático.
- CA 125.
- Hemograma.
- Creatininemia y azoemia.

Estadificación

la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) y el Comité Americano Conjunto en Cáncer (AJCC) ha adoptado el siguiente sistema de clasificación:

Estadio I: tumor limitado al ovario (15%).

- Ia: un solo ovario comprometido
- Ib: los dos ovarios comprometidos
- Ic: Ia o Ib pero con tumor en superficie, cápsula rota o citología peritoneal +.

Aunque comprende sólo el 15% del total, los tumores en El comprenden el 50% a 75% de los casos que se curan.

Estadio II: extensión pélvica (15%)

- Ila: extensión (o metástasis) a útero o trompa.
- Ilb: extensión a resto de la pelvis.
- Ilc: como Ila o Ilb con tumor en la superficie, cápsula rota o citología peritoneal +.

Estadio III: metástasis peritoneales (65%)

- Illa: metástasis peritoneales microscópicas.
- IIlb: metástasis macroscópicas < 2 cm; ganglios negativos.
- IIlc: metástasis peritoneales macroscópicas >2 cm o ganglios positivos.

Estadio IV: metástasis a distancia (5% a 15%)

(Metástasis en cápsula hepática es estadio III).
El estadio de presentación es el principal factor pronóstico independiente, útil para determinar las tasas de curación y pronóstico a largo plazo.

Tratamiento

La cirugía cumple un papel como procedimiento diagnóstico, estadificador y citorreductor. En estadios precoces puede ser curativa como único tratamiento.

La estadificación del cáncer de ovario es quirúrgica. Sin cirugía hasta un 30% (E I) y 40% (E II) corresponden a estadios más avanzados. Esto tiene impacto en el pronóstico, pues la supervivencia a 5 años del estadio I clínico es del 60% y del 90-100% con estadificación quirúrgica.

El volumen tumoral residual luego de la cirugía es un factor pronóstico independiente (masa < de 0,5 cm diámetro vs. > 0,5 cm), aunque lo más aceptado es enfermedad residual < 1 cm (cirugía óptima) y cirugía subóptima (enfermedad residual > 1 cm).

Cuando el paciente es operable el procedimiento

inicial es la cirugía con un equipo quirúrgico entrenado.

La estadificación quirúrgica se hace por laparotomía.

Conceptualmente es la histerectomía total, salpingooforectomía bilateral, omentectomía, apendicectomía y biopsias múltiples normatizadas (BMN). Incluye:

- Incisión mediana supra e infraumbilical.
- Toma de muestra de ascitis o cualquier otro exudado.
- Si no hay exudados: lavado y estudio citológico del líquido.
- Biopsias peritoneo.
 - Goteras parietocólicas.
 - Fondo de saco de Douglas.
 - Base hemidiafragma derecho.
- Biopsias de cualquier zona sospechosa.
- Biopsias de ganglios pélvicos y para aórticos.
- Histerectomía total.
- Salpingooforectomía bilateral. Cuidar de no romper el tumor (puede afectar el pronóstico al producirse la siembra peritoneal). Puede hacerse biopsia extemporánea si no hubo diagnóstico histológico anterior.
- Omentectomía (hasta el nacimiento en la curvatura mayor).
- Apendicectomía.

La estadificación laparoscópica no es equivalente.

Cuando el tumor está evadido del ovario la operación tiene fin citorreductor (CR) buscando mejorar la respuesta a la quimioterapia.

En estadios avanzados la cirugía cumple un rol citorreductor que permite aumentar la respuesta a la quimioterapia (disminuye áreas tumorales mal perfundidas y el número de clones resistentes a quimioterapia).

El **Volumen Tumoral Residual** (VTR) luego de la cirugía es un factor pronóstico independiente y el único modificable.

La cirugía debe intentar la resección completa que es lo que ha demostrado aumentar la supervivencia mediana y la supervivencia libre de progresión en todos los estadios de la enfermedad.

La **citoreducción óptima** (VTR < 1 cm) también logra mejores resultados que la citoreducción subóptima (VTR > 1 cm) aunque con un impacto menor en supervivencia, según los resultados obtenidos por Du Bois y col., publicados en 2009.

Estadio I

- En estadios IA y IB sin factores de riesgo y con la estadificación quirúrgica adecuada la cirugía puede ser suficiente como tratamiento.

Los factores de valor pronóstico que definen la enfermedad con bajo riesgo de recaída son:

- grado histológico I o II;
- histología no células claras;
- ausencia de invasión capsular;
- citología de lavado peritoneal negativo;
- ausencia de ascitis;
- estadificación correcta.

En pacientes jóvenes que desean conservar fertilidad, puede realizarse una cirugía conservadora que solo incluya anexectomía unilateral, siempre que se trate de una estadificación quirúrgica completa, tumor borderline o invasor estadio IA. La paciente debe aceptar controlarse estrechamente.

En tumores con factores de riesgo (histología a células claras, grado histológico III, densamente adherente o estadio IC), las chances de recaída y consiguiente muerte por cáncer oscila entre un 25 y 30% y requieren tratamiento complementario a la cirugía.

Dos grandes estudios aleatorizados (ICON 1-ACTION) realizados en forma paralela, demostraron que pacientes con tumores estadio IC o IA-IB con al menos un factor de riesgo de recaída se benefician de quimioterapia adyuvante, con un aumento de 11% en SLP y de 8% en SVG a 5 años cuando se realiza el análisis de ambos estudios en conjunto.

La crítica a estos trabajos es que el beneficio fue significativo sólo en el subgrupo de pacientes incorrectamente estadificados con la cirugía.

- Si el tumor es de histología a células claras, grado histológico III, densamente adherente o estadio IC, las chances de recaída y consiguiente muerte por cáncer oscila entre un 25 y 30% y requieren tratamiento complementario a la cirugía.

Las distintas opciones propuestas son:

- En estadio IA o IB con factores de riesgo favorables y estadificación quirúrgica completa: observación cuidadosa sin tratamiento inmediato.
- En estadio IC o IA-IB con factores pronósticos adversos (al menos 1) o estadificación quirúrgica insuficiente:
 - Carboplatino 5-7 AUC + Paclitaxel 175 mg/m² cada 21 días x (3)- 6 ciclos.
 - Carboplatino 6 AUC monodroga cada 21 días x 6 ciclos (en pacientes que por comorbilidad no toleren la poliquimioterapia).

La recomendación de 3 ciclos de quimioterapia en enfermedad precoz se basa en un único trabajo en fase III realizado por el *Gynecologic Oncology Group* (GOG) en 2006, con escaso poder estadístico.

El grado histológico 2 constituye una situación de riesgo intermedio de recaída y debe individualizarse en cada paciente la indicación o no de quimioterapia adyuvante.

Estadio II

- Cirugía completa como para el estadio I.
- Tratamiento adyuvante con quimioterapia idéntico a los planteados para los estadios I con alto riesgo de recaída.

Enfermedad avanzada (estadios IIIB-IV)

La sobrevida a 5 años de las pacientes con estadio III y IV es 35 y 5% respectivamente.

El tratamiento estándar en pacientes candidatas a cirugía, es la citorreducción primaria seguida de quimioterapia. La cirugía debe incluir histerectomía total + salpingooforectomía bilateral + apendicectomía + omentectomía.

Se debe intentar reseca todas las lesiones macroscópicas que sea posible. Las resecciones viscerales pueden estar indicadas cuando ello signifique una citorreducción completa u óptima.

Los mejores resultados se obtienen con la resección completa y de no ser posible logrando la enfermedad residual mínima (VTR entre 1-10 mm).

La extensión lesional, la localización de las metástasis y el terreno pueden condicionar esta secuencia, la cirugía o ambas herramientas terapéuticas, por lo que en algunas circunstancias el gesto inicial es la quimioterapia seguida o no de cirugía de intervalo.

QUIMIOTERAPIA

El cáncer de ovario es un tumor quimiosensible y varios agentes han demostrado ser efectivos.

En enfermedad avanzada los regímenes con platino logran RO del 70-80%, con 20-50% de RC, con sobrevida a 5 años entre 10-20%.

En la década de 1990, estudios aleatorizados demostraron que la combinación de cisplatino y taxano era superior en términos de sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global que el tratamiento estándar de ese momento (cisplatino + ciclofosfamida).

Posteriormente un estudio del GOG demostró, que el carboplatino no era inferior que el cisplatino asociado a paclitaxel, con mayor mielotoxicidad, pero sin la nefrotoxicidad y neurotoxicidad de éste. De esta manera el régimen de carboplatino 5-7 AUC + paclitaxel 175 mg/m² en 3 horas i.v. cada 21 días, constituye el tratamiento estándar para el cáncer de ovario avanzado en primera línea.

El estudio japonés en Fase III publicado en 2009 por Katsumata y col. demostró un aumento en la sobrevida libre de progresión y sobrevida global al utilizar el esquema con dosis densa semanal de paclitaxel asociado a carboplatino a dosis habituales vs. el esquema estándar a expensas de mayor toxicidad sobre todo hematológica.

En pacientes con comorbilidades el carboplatino monodroga puede considerarse una alternativa válida.

Estudios recientes no han logrado demostrar beneficio en el agregado de una tercera droga (como gemcitabina, doxorubicina liposomal o topotecan) al régimen estándar de carboplatino paclitaxel, ni tampoco al cambiar de doblete.

El estudio MITO-2 publicado en 2010 concluyó que la asociación de carboplatino + doxorubicina liposomal no es inferior al régimen estándar con distinto perfil de toxicidad y constituye una alternativa en casos individualizados.

De acuerdo a las consideraciones realizadas las opciones de quimioterapia luego de la cirugía son:

- Paclitaxel 175 mg/m² i.v. en 3 hs + carboplatino AUC 6 i.v. cada 21 días por 6 ciclos.
- Paclitaxel 80 mg/m² i.v. D1, 8 y 15 (dosis densa) + carboplatino 6 AUC i.v. D1 cada 21 días por 6 ciclos.
- Docetaxel, 60-75 mg/m² i.v. + carboplatino AUC 5 o 6 día 1, cada 21 días por 6 ciclos.
- Carboplatino AUC 6 i.v. monodroga cada 21 días por 6 ciclos.

El aumento del número de ciclos por encima de 6 no produce beneficio adicional y determina mayor toxicidad.

Cuando en la cirugía inicial no pudo realizarse, la citorreducción secundaria está condicionada a la respuesta a la quimioterapia. En esos casos se realizará el procedimiento estandarizado para los estadios I y II.

NEOADYUVANCIA

Esta es una modalidad terapéutica que podría plantearse en aquellas pacientes con una enfermedad clínica avanzada o identificada por TC de abdomen y pelvis y/o en quienes probablemente no es posible una citorreducción quirúrgica óptima.

Los beneficios teóricos de la misma son: *downstaging* de la enfermedad, permitiendo una cirugía más conservadora, así como una menor morbilidad quirúrgica. Las desventajas que se plantean serían: selección de clones celulares resistentes, mayor porcentaje de recaídas por realización de cirugías menos radicales, así como mayor fibrosis, lo que dificultaría la cirugía.

Para plantear dicha modalidad terapéutica es importante la necesidad de contar con una confirmación

histológica y los medios para obtenerla.

El mismo podrá obtenerse:

- por biopsia al realizar una laparoscopia o laparotomía, en caso de ser esto factible y/o
- a través de la realización de una paracentesis con estudio citológico y/o
- con el apoyo concordante de la imagenología y/o MT elevados con un perfil compatible.

Hasta el año 2010, los resultados de los estudios disponibles eran contradictorios, favoreciendo algunos de éstos, la cirugía primaria de citorreducción, mientras otros favorecían la realización de QT neoadyuvante seguida de cirugía citorréductora de intervalo.

Es en este año fue publicado el primer estudio fase III, que compara ambos procedimientos en pacientes con cáncer de ovario estadios IIIc y IV.

El mismo fue llevado a cabo por Vergote y col. y comparó la realización de cirugía citorréductora primaria, seguida de 6 ciclos de PQT con platinos vs. la realización de 3 ciclos de QT neoadyuvante, seguida de cirugía citorréductora de intervalo, y 3 ciclos más de PQT con sales de platino. El plan de PQT utilizado en casi todas las pacientes fue carboplatino - paclitaxel a las dosis habituales.

Dicho estudio no mostró diferencias significativas en cuanto a sobrevida libre de progresión, calidad de vida, ni complicaciones perioperatorias entre ambos grupos; por lo que la PQT neoadyuvante, seguida de cirugía citorréductora de intervalo y 3 ciclos de PQT adyuvante con el mismo plan, es una opción válida en pacientes con cáncer de ovario estadio IIIc y IV.

QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL

El cáncer de ovario sigue limitándose a la cavidad peritoneal en gran parte de su evolución natural. Esta propagación intraperitoneal es la característica más común y reconocida del cáncer de ovario y hace que ésta enfermedad sea candidata ideal para la estrategia de administración de fármacos intraperitoneales.

La base racional de la quimioterapia intraperitoneal (IP) es erradicar la enfermedad residual mediante la concentración del efecto citotóxico, la generación de altas concentraciones de fármacos directamente en la cavidad peritoneal, y la reducción de los efectos tóxicos sistémicos asociados con el método estándar de administración intravenosa.

Un metanálisis que analizó ocho ensayos aleatorios, incluyó 1819 mujeres que recibían tratamiento primario para el cáncer de ovario. Los resultados del análisis demostraron que las pacientes tenían menos probabilidades de morir si recibían un componente intraperitoneal (IP), [CR] = 0,79; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,70 a 0,90) y un aumento en el intervalo

libre de enfermedad (CR = 0,79; IC del 95%: 0,69 a 0,90). Los resultados de este metanálisis proporcionan las estimaciones más fiables de los beneficios de sobrevida relativos del tratamiento IP sobre el tratamiento IV.

Posteriormente un estudio fase III (GOG 172), aleatorizado, incluyó 429 pacientes en estadio III con enfermedad residual \leq a 1 cm. Las pacientes fueron aleatorizadas para paclitaxel 135 mg/m² i.v. durante 24 hs en el D1 y cisplatino 75 mg/m², i.v. en el D2 vs. Paclitaxel 135 mg/m² i.v. durante 24 hs en el D1 y cisplatino 100 mg/m² IP en el D2, seguido de paclitaxel 60 mg/m² IP en el D 8 por 6 ciclos.

El mismo evidenció una SVLP: 18.3 m vs. 23.8 m HR 0.80, CI 95% (0.64-1.00) p= 0,05 y SVG: 49.7 m vs. 65.6 m HR 0.75, CI 95% (0.58-0.97) p= 0,03.

El brazo de la QT IP presentó mayor toxicidad en términos de dolor, así como toxicidad hematológica, gastrointestinal, metabólica y neurológica.

La posibilidad de complicaciones relacionadas con el catéter y frente al más acentuado perfil de toxicidad de éste tratamiento, se recomienda realizarlo en equipos interdisciplinarios y con experiencia en la técnica.

HISTOLOGÍA BORDERLINE

Estadios I y II. cirugía.

Estadios III y IV: no hay estudios aleatorizados que demuestren el beneficio de la quimioterapia adyuvante en la sobrevida. Sin embargo, puede considerarse esta opción de tratamiento sistémico con los mismos esquemas que para la enfermedad invasiva en caso de estadio avanzado o presencia de enfermedad residual.

QUIMIOTERAPIA, SEGUNDAS LÍNEAS

La recaída del cáncer de ovario es habitualmente incurable y el tratamiento tiene una intención esencialmente paliativa cuyos objetivos son controlar los síntomas relacionados con la enfermedad, mantener o mejorar la calidad de vida, aumentar el tiempo hasta la progresión y prolongar la supervivencia. Salvo algunos casos seleccionados que pueden ser subsidiarios de una cirugía de rescate, el tratamiento de la recaída para la mayoría de las pacientes consiste en quimioterapia. La gran heterogeneidad en el comportamiento clínico de las recaídas y la variedad de tratamientos de segunda línea disponibles, hacen que no se pueda estandarizar el tratamiento de la recaída.

Por ello para la elección del tratamiento hay que tener en cuenta un conjunto de factores dependientes de la enfermedad y de la paciente:

- Respuesta al tratamiento previo y tiempo transcurrido.
- Respuesta y efectos secundarios de las drogas de se-

- gunda línea disponibles.
- Comodidad de administración.
- Toxicidad experimentada por la paciente con el o los esquemas previos.
- Situación clínica de la paciente.
- Co-morbilidades.
- Preferencia de la paciente.

Se reconocen también algunos factores predictivos de respuesta en la recaída.

- Las recaídas que se presentan luego de los 18 meses de haber finalizado el tratamiento con sales de platino presentan tasas de respuestas semejantes al tratamiento inicial.
- Histología seroso.
- Tamaño tumoral < 5 cm.
- Número de localizaciones tumorales < 2.

En casos seleccionados de recaídas tardías mayores de un año y enfermedad macroscópica resecable, la cirugía exclusiva puede constituir una opción terapéutica.

Debemos clasificar a la enfermedad en 1 de 3 categorías:

- Enfermedad sensible a platinos: recaída \geq 6 meses de culminada la QT con platinos.
- Resistente a platinos: respuesta primaria a platinos con recaída posterior en menos de 6 meses.
- Refractaria a platinos: sin respuesta a platinos o con progresión bajo los mismos.

Con fines prácticos, las categorías segunda y tercera tienen un pronóstico y un manejo terapéutico similar.

ENFERMEDAD SENSIBLE A PLATINOS

Estos pacientes deben recibir preferentemente un plan de poliquimioterapia que incluya una sal de platino. En caso de no poder recibir plan de PQT, la mejor opción es la administración de carboplatino monodroga.

Existen varias opciones de PQT para estas pacientes, existen 3 planes con beneficios demostrados en estudios fase III.

El carboplatino-paclitaxel es una opción en igual esquema al realizado en primera línea. Dado el alto porcentaje de pacientes que presenta neuropatía periférica secundaria a una primera línea con carboplatino-paclitaxel, se han buscado planes alternativos al mismo para poder evitar dicha toxicidad.

Otra opción es el plan carboplatino-doxorrubicina liposomal pegilada, basado en el estudio CALYPSO, publicado en 2010. Dicho plan, comparado con el plan estándar de carboplatino-paclitaxel, mostró beneficios estadísticamente significativos en términos de supervivencia libre de progresión (11,3 meses vs. 9,4 meses, $p < 0,05$); con un mejor perfil de toxicidad, en-

tre lo que se destaca la menor incidencia de neuropatía periférica.

El carboplatino-gemcitabine, se comparó en un estudio fase III a carboplatino monodroga, mostrando mayor porcentaje de respuesta objetiva (47,2% vs 30,9%, $p < 0,05$), mayor supervivencia libre de progresión (8,6 meses vs. 5,8 meses, $p < 0,05$) y con un perfil de toxicidad similar.

Planes:

Carboplatino AUC 5 D1

Doxorrubicina liposomal 30 mg/m² D1 *cada 28 días*

Carboplatino AUC 5 D1

Paclitaxel 175 mg/m² D1 *cada 21 días*

Carboplatino AUC 4 D1

Gemcitabine 1000 mg/m² D1, D8 *cada 21 días*

Existen otros planes de PQT que son recomendados en todas las guías internacionales basados fundamentalmente en buenos porcentajes de respuesta con perfiles de toxicidad aceptables en estudios Fase II, o por extrapolación de resultados en primera línea en estudios fase III.

Todos ellos incluyen una sal de platino:

Carboplatino – Docetaxel

Carboplatino – Paclitaxel semanal dosis densa

Cisplatino – Gemcitabine

Oxaliplatino – Paclitaxel

ENFERMEDAD RESISTENTE O REFRACTARIA A PLATINOS

Este subgrupo de pacientes tiene muy mal pronóstico, por lo que el planteo es realizar un tratamiento paliativo. Se plantea como primera opción la monoquimioterapia y frente a una progresión, realizar planes secuenciales con otras drogas activas. Los platinos no deben ser de primera elección, aunque existen algunos estudios fase II que muestran que cambiando el modo de administración a un plan semanal puede aparecer cierto grado de respuesta.

Las drogas utilizadas son múltiples y basadas sobre todo en algún porcentaje de respuesta en estudios fase II con aceptable perfil de toxicidad. Sólo 3 drogas han sido probadas en estudios fase III: doxorrubicina liposomal pegilada, gemcitabine y topotecan, por lo cual deberían ser las opciones a plantear en primer lugar.

Opciones:

Doxorrubicina liposomal pegilada 30 mg/m² D1 *cada 21 días*

Gemcitabine 1000 mg/m² D1 *cada 21 días*

Topotecan 1–1,5 mg/m² D1–D5 *cada 21 días*

Vinorelbine 25–30 mg/m² *semanal*

Paclitaxel semanal 60 mg/m² semanal

Capecitabine 2500 mg/m² D1–D14

Etopósido v.o. 50 mg/m² día

En caso de que la paciente no este en condiciones de realizar un tratamiento con QT, otra opción válida es la hormonoterapia. La misma ha demostrado respuestas del orden del 25–50%, con muy buena tolerancia.

- Tamoxifeno 40 mg/día.
- Inhibidores de la aromatasas (anastrozole 1 mg/m² día, letrozole 2,5 mg/m² día).

Seguimiento

1^{er} año:

Controles clínicos cada 3 meses

Dosificación de CA 125 cada 3 meses

TC abdomen y pelvis (opcional)

2^{do} año:

Controles clínicos cada 4 meses

Dosificación de CA 125 cada 4 meses

TC abdomen y pelvis (opcional)

3^{er} año y 4^{to} año:

Controles clínicos cada 6 meses

Dosificación de CA 125 cada 6 meses

TC de abdomen y pelvis (opcional)

5^{to} año:

Control clínico anual

Dosificación de CA 125 anual

TC de abdomen y pelvis (opcional)

Un estudio reciente demostró que iniciar quimioterapia de segunda línea basada en el ascenso exclusivo del CA 125 si bien adelanta el inicio del tratamiento en 5 meses no determina beneficios en sobrevida.

Sin embargo, la determinación seriada de este marcador brinda la posibilidad de detectar lesiones potencialmente resecables, considerando que frente al ascenso del mismo se solicitan estudios imagenológicos.

Presentación axilar de cáncer de mama oculto

A definir autor

En Uruguay el cáncer de mama constituye un grave problema sanitario. Es la principal causa de muerte por cáncer en la mujer y, con exclusión del cáncer de piel no melanoma, es el cáncer más frecuente en el sexo femenino, dando cuenta de aproximadamente 1800 casos nuevos y 600 muertes por año.⁽¹⁻³⁾

La mayoría de estos tumores son diagnosticados ya sea mediante métodos de *screening* o en el control médico mediante el examen físico. Sin embargo, ocasionalmente, su forma de presentación es a través de adenopatías axilares homolaterales sin tumor mamario evidente clínica ni imagenológicamente; esto ha recibido el nombre de cáncer de mama oculto.

Ya en 1907 Halsted había comunicado por primera vez tres casos de pacientes que habían debutado con compromiso axilar de un primitivo mamario oculto.⁽⁴⁾

Si bien tradicionalmente se definía al cáncer de mama oculto como aquella lesión que se presentaba con compromiso axilar sin evidencia clínica de un primitivo mamario, actualmente se lo define como aquella lesión que se presenta con compromiso axilar de un primitivo mamario clínica e imagenológicamente oculto.

Estas pacientes plantean un desafío diagnóstico y terapéutico como consecuencia de la baja incidencia del carcinoma oculto de mama y la carencia de estudios prospectivos que incluyan a tales pacientes, siendo el manejo de las mismas controversial.^(5,6)

Epidemiología

Es una forma de presentación del cáncer de mama poco frecuente, representando del 0,3 al 1% de todos los cánceres de mama operables.^(5,6)

Su incidencia se ha reducido con el empleo de métodos diagnósticos de mayor sensibilidad y especificidad, que discutiremos más adelante.^(5,6)

La edad mediana al diagnóstico es similar a la del cáncer de mama evidente, al igual que el tipo histológico más frecuentemente implicado, siendo el mismo el carcinoma ductal infiltrante.^(5,6)

Alrededor del 10% de las pacientes presenta historia familiar de cáncer de mama, al igual que en el cáncer de mama evidente.^(5,6)

Etiopatogenia

Con respecto a la etiopatogenia la hipótesis más aceptada en la actualidad es que algunos tumores mamaros tendrían mayor avidez por el tejido linfoide, lo que explicaría la presencia de adenopatías axilares en ausencia de tumor mamario evidente clínica e imagenológicamente.^(5,6) Se sabe que los factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) C y D secretados a nivel tumoral promueven la linfangiogénesis, desempeñando un papel en el desarrollo de vasos linfáticos en los tumores sólidos. La expresión de los mismos a nivel del adenocarcinoma mamario promueve la linfangiogénesis, lo que podría explicar la presencia de compromiso axilar sin tumor mamario evidente.⁽⁷⁾

Presentación clínica

En la mayoría de los casos, las pacientes presentan adenopatías axilares con características de malignidad: conglomerado adenopático de crecimiento permanente y progresivo, indoloro, de consistencia duro-pétrea, fijo a planos profundos y/o piel. En ocasiones se puede interpretar el cuadro como de origen inflamatorio o infeccioso iniciando tratamiento antibiótico sin evidencia clínica de mejoría, lo que retrasa el correcto diagnóstico y tratamiento.^(5,6)

El tiempo entre el diagnóstico de cáncer de mama oculto y la aparición del primitivo es difícil de establecer, ya que el tratamiento locorregional y sistémico es la regla al momento del diagnóstico.^(5,6)

Diagnóstico diferencial

La presencia de una adenopatía axilar aislada es un cuadro de etiología benigna (infeccioso o inflamatorio) en la mayoría de los casos.

Los linfomas son los tumores malignos más frecuentes si bien no se debe olvidar que se puede estar frente a un melanoma.

Las metástasis axilares contralaterales pueden ser consecuencia de un cáncer primario de mama previamente tratado. En este caso, no correspondería a un debut de un segundo cáncer de mama oculto, sino a la evolución del primer tumor.

Una vez descartado el antecedente personal de cáncer de mama y confirmado un adenocarcinoma, el diagnóstico diferencial se debe establecer con:

- 1) La presencia de tumor mamario en el tejido mamario que se prolonga hacia el interior del pliegue axilar anterior, es decir en la llamada cola de Spence.
- 2) La transformación maligna de tejido mamario ectópico a nivel axilar.
- 3) Metástasis vinculada a un primitivo extramamario según el contexto clínico: adenocarcinomas de origen digestivo (páncreas, estómago o intestino), pulmonar, tiroideo u ovárico, si bien es raro que estos tumores cursen inicialmente con adenopatías axilares aisladas.

En aquellas pacientes que se presentan con conglomerado ganglionar axilar y la biopsia confirma que se trata de un adenocarcinoma, el primario se encuentra en la gran mayoría de los casos a nivel mamario.

Se debe realizar una correcta valoración mediante inmunohistoquímica (IHQ) con valoración de receptores hormonales (RRHH): receptor de estrógeno (RE) y de progesterona (RP) y HER 2. Sabiendo que su negatividad no descarta el diagnóstico de primitivo mamario, pero de ser positivos apoyan el mismo y tienen valor pronóstico y terapéutico.⁽⁸⁾

Diagnóstico anatomopatológico

El primer gesto diagnóstico es la realización de una biopsia de la adenopatía o conglomerado axilar, con el fin de obtener una muestra histológica y realizar el estudio mediante la tinción con hematoxilina-eosina y el estudio inmunohistoquímico.

La tinción con hematoxilina-eosina pondrá en evidencia la presencia de un adenocarcinoma que en el 89% de los casos de un adenocarcinoma bien o moderadamente diferenciado y menos frecuentemente de un adenocarcinoma indiferenciado. Aproximadamente, en el 80% de los casos se tratará de carcinoma ductal infiltrante mientras que el carcinoma lobulillar estará presente en el 15% de los casos.⁽⁵⁾

El estudio IHQ con determinación de citoqueratinas (CK) 7 y 20 evidenciará un tumor CK 7 positivo en el 80% de los casos, aunque este marcador puede estar presente en otros tumores: pulmón, mesotelioma, esófago y tumores de orígenes ginecológicos, entre otros. Por otro lado, la tinción para CK 20 será negativa.^(9,10)

Sin embargo, el perfil CK7 + /CK 20 - no es exclusivo de los tumores mamarios, ya que se encuentra hasta en el 90% de los adenocarcinomas pulmonares. La determinación del factor de transcripción tiroideo (TTF-1) será positiva en dos tercios de los adenocarcinomas pulmonares, lo que junto con la clínica y el resto de los exámenes complementarios contribuirá a determinar el origen de la lesión primaria.^(9,10)

Por otro lado, la expresión de RE, RP, HER 2, la proteína del fluido de la enfermedad quística (GCDFP-15) y mamoglobina (MMG) orientará a tumor mamario.⁽¹¹⁾

El RE se encuentra expresado en el 70-75% de estos tumores y el RP se encuentra presente en el 54-59%.^(15,26) Sin embargo, ambos receptores pueden estar presentes en tumores de otros orígenes tales como: ovario, útero, pulmón, gastrointestinales y tiroideos, y su negatividad no descarta el diagnóstico de primitivo mamario, de allí la importancia de la correlación entre los datos anatomopatológicos, así como de los datos clínicos y de estudios complementarios ya mencionados, en un equipo multidisciplinario.^(9,10)

El HER 2 es positivo en aproximadamente el 31% de los casos al igual que en el cáncer de mama clínicamente evidente, pudiendo ser positivo en otros tumores como los originados a nivel gastrointestinal.⁽⁵⁾

El marcador GCDF-15 es un marcador de diferenciación apócrina. Se trata de una glucoproteína presente en el contenido líquido de los quistes a nivel de las mastopatías fibroquísticas; tiene una especificidad del 98-99% para cáncer de mama, si se descarta mediante clínica y/o exámenes complementarios los tumores originados a nivel de las glándulas salivales y sudoríparas, ya que también se expresa en estos tejidos, siendo su sensibilidad del 50-74%.⁽¹¹⁾

Las MMG A y B se encuentran sobreexpresadas en el cáncer de mama. Sin embargo, la MMG A parece ser más específica para tumores de origen mamario

y ginecológicos, mientras que la MMG B puede estar presente en diversos tumores tales como colon, estómago y otros tumores gastrointestinales.⁽¹¹⁾

Si bien hay pocos estudios que comparen los dos últimos marcadores mencionados, podemos afirmar que MMG es un marcador más sensible pero menos específico que GCDFP-15.⁽¹¹⁾

Tanto los marcadores GCDFP-15 como la MMG A y B son particularmente útiles en tumores basales: RE, RP, HER 2 negativos, donde su positividad puede orientar al origen mamario de la lesión.⁽¹¹⁾

Podríamos afirmar que el perfil: CK 7 + / CK 20 -, RE/RP, HER 2, GCDFP-15 y MMG A y B positivo, es altamente sugerente de cáncer de mama.

Además, la determinación de RRHH y HER 2 es de sumo interés ya que se trata de factores pronósticos y predictivos de respuesta al tratamiento.⁽⁹⁻¹¹⁾

Diagnóstico imagenológico

En la actualidad, la resonancia nuclear magnética (RM) es el estudio de elección cuando la cuando ni la clínica, la mamografía ni la ecografía evidencian lesión sospechosa a nivel de la glándula mamaria, permitiendo detectar estas lesiones hasta en dos tercios de las pacientes.^(12,13)

La mamografía bilateral es el primer estudio a solicitar a fin de descartar un adenocarcinoma mamario clínicamente oculto, sabiendo que su negatividad no descarta el diagnóstico de carcinoma mamario. La sensibilidad de la misma aumenta conforme lo hace la edad de la paciente, al igual que la incidencia del cáncer de mama, oscilando entre el 65 y 90%, y su especificidad ronda entre el 80 y 90%. Hasta el 30% de las lesiones menores a 5 mm puede no evidenciarse mamográficamente debido a su pequeño tamaño o a la elevada densidad de la glándula mamaria.⁽⁵⁾

En aquellas pacientes portadoras de cáncer de mama clínicamente oculto, la sensibilidad de la mamografía bilateral es baja y ronda el 20%.^(12,13)

No se conoce el papel de la mamografía digital en la detección del cáncer de mama oculto.⁽¹⁴⁾

La ecografía mamaria tiene menor sensibilidad en el diagnóstico precoz de cáncer de mama que la mamografía, por lo que no es el estudio más indicado para realizar *screening* de cáncer mamario. Sin embargo, puede ser útil en pacientes jóvenes con mamas densas, con carcinomas no palpables ni evidentes por mamografía.^(12,13)

La poca rentabilidad diagnóstica de los estudios mamográficos y ecográficos en estas pacientes, ha llevado al empleo de la RM para hacer evidentes estos tu-

more. La RM tiene una alta sensibilidad, que ronda en el 85-100%, pero una baja especificidad, situada alrededor del 35-90%. Esta amplia gama de porcentajes se atribuye a la superposición de lesiones benignas y malignas en lo que respecta a la captación de contraste. Puede conseguirse una especificidad más alta mediante una técnica dinámica de imagen tridimensional intensificada con contraste. En los estudios dinámicos intensificados con contraste las lesiones malignas presentan típicamente intensificación rápida, mientras las lesiones benignas captan el contraste en forma más lenta, o no lo captan.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

Cuando la mamografía y la ecografía son negativas, la RM permite reconocer el sitio primario aproximadamente en el 50-75% de los casos. La RM permite además valorar el resto de la glándula mamaria, lo que es útil al momento de planificar el tratamiento.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

La alta sensibilidad de la RM sugiere que podría utilizarse sistemáticamente para buscar tumores primarios de mama cuando no existe evidencia clínica, mamográfica ni ecográfica de tumor mamario.

Dada la baja especificidad de la RM, es necesario confirmar la naturaleza de la lesión mediante una punción o biopsia, la que puede realizarse por RM o ecografía, ya que hasta el 80% de las lesiones no evidentes en un inicio mediante ecografía puede ser detectado utilizando este método luego de ser descubiertas por RM. La biopsia permite obtener un diagnóstico histológico, conocer factores predictivos y pronóstico y planificar un correcto tratamiento. Así, la detección de la lesión mediante RM no solo tiene implicancias diagnósticas y pronósticas sino también tiene implicancias terapéuticas, permitiendo la conservación de la mama hasta en un tercio de las pacientes.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

La sensibilidad y especificidad del tomografía por emisión de protones (PET) / TC con 18 fluoro-deoxiglucosa (18 FDG) en mama oscilan entre el 70 al 90% y 85 al 90%, respectivamente, sin embargo no detecta de forma fiable lesiones menores a 1 cm. por lo que en la actualidad no reemplaza a la RM, que continúa siendo el método de elección para valorar estas lesiones.⁽¹⁸⁾

Valoración de la extensión lesional

Debe complementarse la valoración de la extensión lesional, mediante ecografía de abdomen y radiografía de tórax o TC de tórax, abdomen y centellograma óseo, según la magnitud del compromiso ganglionar al debut y los síntomas que presente la paciente, al igual que en el cáncer de mama clínicamente evidente.⁽⁵⁾

Estadificación

Corresponde según la clasificación del Comité Conjunto Americano de Cáncer (AJCC) del sistema de estadificación TNM para el cáncer de mama a un T0, N1-2, M0, E II-E III.⁽¹⁹⁾

Tratamiento

El manejo del cáncer de mama oculto EII-III continúa siendo controvertido.

La importancia del valor terapéutico y pronóstico del vaciamiento axilar ganglionar (VAG) no se encuentra en discusión, sin embargo el manejo de la glándula mamaria continúa siendo objeto de debate.

El valor del tratamiento sistémico adyuvante, ya sea éste, en base a quimioterapia (QT) ± hormono-terapia (HT) ± trastuzumab (dependiendo de las características de la paciente y de las características del tumor), así como la radioterapia (RT) adyuvante, actualmente no se encuentran en discusión.

Manejo axilar

El mejor control local se logra con VAG seguido de RT o cirugía a nivel mamario, como discutiremos más adelante.

La decisión de realizar o no RT a nivel de los territorios ganglionares dependerá del riesgo de recaída local/regional, al igual que en el cáncer de mama evidente.⁽²⁰⁻²²⁾

Manejo de la glándula mamaria ipsilateral

El manejo de la glándula mamaria es controvertido. Se han propuesto diferentes tratamientos tales como: mastectomía, cirugía conservadora (CC), RT, la combinación de cirugía y RT, así como la conducta expectante. La elección terapéutica es difícil ya que sólo contamos con escasos estudios retrospectivos con bajo número de pacientes que comprenden períodos prolongados y por tanto, muestran una gran variabilidad en el abordaje tanto diagnóstico como terapéutico, por lo que la interpretación de estos datos debe hacerse con cautela.

Por otra parte, carecemos de estudios prospectivos que comparen las distintas opciones terapéuticas y nos guíen en la toma de decisiones.

ROL DE LA MASTECTOMÍA

Si bien existen estudios que demuestran que la mastectomía es superior en sobrevida libre de enfermedad

(SVLE) y sobrevida global (SVG) a la conducta expectante, carecemos de estudios que comparen el tratamiento con RT a nivel mamario y la CC seguida de RT y por tanto no podemos afirmar que la mastectomía sea la mejor conducta terapéutica, sino tan solo que la misma es superior a la conducta expectante.

El manejo de la glándula mamaria en el cáncer de mama oculto E II-III es cada vez menos radical, valorándose el papel de la CC seguida de RT, la RT exclusiva e incluso la observación, esta última sin resultados alentadores.

Actualmente la mastectomía radical modificada (MRM) es una opción válida únicamente para aquellas pacientes no candidatas a CC o que no deseen conservar la mama.⁽²³⁻²⁵⁾

MASTECTOMÍA VS. CC

La CC parece una buena opción para aquellas pacientes en las que se halla evidencia del tumor primario en la pieza quirúrgica, los bordes se encuentran libres, y no se evidencia la presencia de enfermedad multifocal o asociada a componente *in situ* extenso. Al igual que en el caso del cáncer de mama clínicamente evidente, de optarse por la CC, ésta debe ir seguida de RT adyuvante. No es una buena opción para aquellas pacientes en las que no hay evidencia del primario mamario en el estudio anatomopatológico, ya que los resultados serían similares a los reportados con el uso de RT a nivel de la glándula mamaria, como discutiremos más adelante.⁽²⁶⁻²⁹⁾

OBSERVACIÓN VS. TRATAMIENTO LOCAL

La conducta expectante no es una opción terapéutica válida, ofreciendo resultados inferiores en SVLE y SVG. Además debemos tener en cuenta, al momento de tomar la mejor decisión terapéutica, la adhesión de las pacientes a los controles regulares así como la ansiedad que puede despertar en la paciente esta conducta.⁽³⁰⁻³²⁾

TRATAMIENTO RADIANTE

El empleo de RT fue propuesto por primera vez en 1982 por Vilcoq, quien informa que la mastectomía puede no ser necesaria, pudiendo las pacientes ser tratadas con RT y, en caso de presentar recaída, ser sometidas a tratamiento quirúrgico de rescate sin afectar los resultados en SVG.⁽³³⁾ Posteriormente varios estudios apoyan esta conducta.^(21,34,35)

Así la RT es una opción válida de tratamiento, sin necesidad de realizar tratamiento quirúrgico, con tasas de control local entre el 70 y 100%; se administran 50 Gy en fraccionamiento estándar en 25 días.^(21,33-35)

TRATAMIENTO RADIANTE ADYUVANTE

Por analogía con el cáncer de mama E II-III evidente, se indica RT adyuvante a nivel ganglionar en las pacientes que presentan cuatro o más ganglios comprometidos y/o ruptura capsular con invasión de la grasa axilar, VAG inadecuado, lo que hace sospechar un alto riesgo de recaída.⁽³⁶⁾

TRATAMIENTO ADYUVANTE SISTÉMICO

La terapéutica sistémica postoperatoria tiene como objetivo el tratamiento de la enfermedad micrometastásica subclínica. Esta ha demostrado prolongar el intervalo libre de enfermedad y la SVG. La QT adyuvante ha demostrado su mayor beneficio en pacientes con axila positiva. Dado que existen únicamente estudios retrospectivos que valoren el beneficio del tratamiento sistémico adyuvante en el cáncer de mama oculto, con escaso número de pacientes, que recibieron diferentes tipo de tratamiento a nivel locorregional, es difícil valorar correctamente el impacto del mismo. Más aún si tenemos en cuenta que en ninguno de los estudios se valora el impacto en SV según el esquema empleado, subtipo biológico, estadio tumoral, *performance status* o *status* hormonal, y que ninguno valora el impacto del tratamiento con terapias dirigidas.

La tendencia es indicar el mismo utilizando iguales criterios que los que se emplean en el cáncer de mama E II-III evidente, iniciándolo dentro del primer mes de realizada la cirugía.⁽³⁶⁾

Seguimiento

Al igual que en el cáncer mamario evidente E II-III, el seguimiento se realizará mediante el interrogatorio y examen físico, al inicio en forma trimestral y luego se irán espaciando los mismos. Se solicitará mamografía anual y ecografía mamaria de ser necesario.⁽³⁶⁾

Pronóstico

Con respecto al pronóstico de las pacientes con cáncer de mama oculto EII-III, existen estudios que evidencian que estas pacientes tienen mejor pronóstico y SV que aquellas diagnosticadas de cáncer de mama evidente con similar estadio. Sin embargo, también existen estudios que evidencian un pronóstico y una SV similar en ambos grupos. No obstante, estos resultados surgen de estudios con bajo número de pacientes, con duración variable de seguimiento y modalidades terapéuticas heterogéneas. La SVG a 5 oscila entre 36 y 79%.⁽³⁶⁾

Resulta difícil realizar un análisis fidedigno acerca del pronóstico ya que, como mencionamos, únicamente contamos con estudios retrospectivos con bajo número de pacientes.

Al margen de lo expuesto, de igual manera que en el cáncer de mama evidente el *status* ganglionar se correlaciona con el riesgo de recaída local y sistémico y los pacientes con p N1 tienen un mejor pronóstico que aquellos con p N2-3.^(31,37,38)

La carga residual luego de la cirugía también tiene valor pronóstico. Aquellas pacientes con mayor volumen residual tumoral tendrían peor pronóstico.⁽³⁰⁾ Además, podemos afirmar que las pacientes que reciben tratamiento con RT o cirugía a nivel mamario tienen mejor pronóstico que aquellas que son sometidas a control clínico, independientemente del tratamiento recibido. El pronóstico es similar para aquellas pacientes que optan por la mastectomía radical modificada o RT.^(20,24,32-35)

Bibliografía

- 1) Vasallo JA, Barrios E, De Stefani E, Ronco A. II Atlas de incidencia del cáncer en Uruguay 1996-1997. Montevideo: CHLCC, 2001.
- 2) Vasallo JA, Barrios E. II Atlas de mortalidad por cáncer en el Uruguay - comparación de 2 quinquenios 1989-1993 y 1994-1998. Montevideo: CHLCC, 1999.
- 3) L Delgado, R Fresco, G Santander, S Aguiar, N Camejo, L Ferrero, V González, S Heinzen, A Martínez, S, Mauriz, C Meyer, G Sena, G Spera, L Ubillos, F Xavier, H Deneo, M Aghazarian, R Rodríguez, G Sabini. Expresión tumoral de Her -2, Receptores de Estrógenos y de Progesterona y su relación con características clínico-patológicas en pacientes uruguayas con cáncer de mama.
- 4) Halsted Ws. The result of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. Ann Surg Vol 46: 1, 1907.
- 5) Pentheroudakis G, Lazaridis G. and Pavlidis N. Axillary nodal metastases from carcinoma of unknown primary. Breast Cancer Res Treat (CUPAX): a systematic review of published evidence. Breast Cancer Res Treat Vol : 119, 1, 2010.
- 6) Yamaguchi H, Ishikawa M, Hatanaka K, Uekusa T, Ishimaru M, Nagawa H : Occult breast cancer presenting as axillary metastases. The Breast: Vol 15: 259, 2006
- 7) Kurebayashi J, Otsuki T, Kunisue H, et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) family members in breast cancer. Jpn J Cancer Res, Vol: 90: 977,1999
- 8) Tench D, Page D : The unknown primary presenting with axillary lymphadenopathy. In: Bland KI, Copeland EM III (editors). The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Disease. London: Saunders: 1041, 1991.
- 9) Yeh I, Mies C: Application of Immunohistochemistry to Breast Lesions. Arch Pathol Lab Med Vol 132:349, 2008.
- 10) Oien K: Pathologic evaluation of unknown primary cancer. Seminars in Oncology Vol 36: 8,2009.

- 11) Bhargava R, Beriwal S, and Dabbs D : Mammaglobin vs GCDFP-15 An Immunohistologic Validation Survey for Sensitivity and Specificity. *Am J Clin Pathol* Vol 127:103, 2007.
- 12) Sabini G, Delgado L, Suárez L, Muse I. Cáncer de mama localizado. Cáncer de mama avanzado y situaciones especiales. Aspectos prácticos de la clínica oncológica. Montevideo, 2004. Muse I, Viola A, Sabini G, ed
- 13) Orel S, Weinstein S, Schnall M, Reynolds C, Schuchter L, Fraker D, Solin L: Breast MR Imaging in patients with axillary node metastases and unknown primary malignancy. *Radiology* Vol 212: 534, 1999.
- 14) Vicente F, Miranda M, Ramos M: Cribaje mamario, Métodos diagnósticos en la patología mamaria sintomática. *Cirugía AEC. Manual de la Asociación de Cirugía Española de Cirujanos: Parrilla P, Jaurrieta E, Moreno M.*
- 15) Bleicher RJ, Morrow M MRI and breast cancer: Role in detection, diagnosis, and staging *Oncology* 21: 1521, 2007.
- 16) Lieberman S, Sella T, Maly B, Sosna J, Uziely B and Sklair-Levy M: Breast magnetic resonance imaging characteristics in women with occult primary breast cancer 1997 *IMAJ*, Vol 10: 448, 2008
- 17) J. de Bresser, B. de Vos, F. van der Ent, K. Hulsewe: Breast MRI in clinically and mammographically occult breast cancer presenting with an axillary metastasis: A systematic review review. *EJSO* Vol 36: 114, 2010.
- 18) Escalona S, Blasco J, Reza M, Andradás E, Gomez N: A systemic review of FDG-PET in breast cancer. *Med Oncol* Vol 27; 114, 2010.
- 19) Green F, Page D, Fleming I, et al (editors): American Joint Committee on Cancer: *Cancer Staging Handbook*. 6th ed. New York, Springer: 255, 2002.
- 20) Vlastos G, Jean ME, Mirza AN, Mirza NQ, Kuerer HM, Ames FC, Hunt KK, Ross MI, Buchholz TA, Buzdar AU, Singletary SE : Feasibility of breast preservation in the treatment of occult primary carcinoma presenting with axillary metastases. *Ann Surg Oncol* 8: 425, 2001.
- 21) Medina-Franco H, Urist MM: Occult breast carcinoma presenting with axillary lymph node metastases. *Rev Invest Clin* 54: 204, 2002.
- 22) Wang X , Zhao Y and Cao X: Clinical Benefits of Mastectomy on Treatment of Occult Breast Carcinoma Presenting Axillary Metastases. *The Breast Journal*, Vol 16: 32, 2010.
- 23) Rosen P and Kimmel M. Occult carcinoma presenting with axillary lymph node metastases: A follow-up study of 48 patients. *Human Pathology*, Vol 21:518, 1989.
- 24) Blanchard DK and Farley DR. Retrospective study of women presenting with axillary metastases from occult breast carcinoma. *World J Surg* Vol 28: 535, 2004
- 25) Wang X , Zhao Y and Cao X: Clinical Benefits of Mastectomy on Treatment of Occult Breast Carcinoma Presenting Axillary Metastases. *The Breast Journal*, Vol 16: 32, 2010.
- 26) Feigenberg Z, Zer M, Dintsman M. Axillary metastases from an unknown primary source. *Israel J Med Sci* ; 12:1153, 1976.
- 27) Baron P, Moore M, Kinne D, Candela F, Michael P, Osborn M and Petrek J. Occult breast cancer presenting with axillary metastases: Updated management. *Arch Surg* Vol 125: 210, 1990
- 28) Morrow M, Schmidt RA, Bucci C. Breast conservation for mammographically occult carcinoma. *Ann Surg* Vol 227:502, 1998.
- 29) Vlastos G, Jean ME, Mirza AN, Mirza NQ, Kuerer HM, Ames FC, Hunt KK, Ross MI, Buchholz TA, Buzdar AU, Singletary SE : Feasibility of breast preservation in the treatment of occult primary carcinoma presenting with axillary metastases. *Ann Surg Oncol* 8: 425, 2001.
- 30) Ellerbroek N, Holmes F, Singletary E, Evans H, Oswald M and McNeese N. Treatment of Patients With Isolated Axillary Nodal Metastases From an Occult Primary Carcinoma Consistent With Breast Origin. *Cancer* Vol 66: 1461, 1990.
- 31) Merson M, Andreola S, Galimberti V, Bufalino R, Marchini S and Veronesi U. Breast carcinoma presenting as axillary metastases without evidence of a primary tumor. *Cancer* July 15, Vol 70 : 504, 1992.
- 32) Foroudi F and Tiver KW. Occult breast carcinoma presenting as axillary metastases. *Int. J. Radiation Oncology Biol Phys*, Vol 47: 143, 2000.
- 33) Vilcoq JR, Calle R, Ferme F, Veith F: Conservative treatment of axillary adenopathy due to probable subclinical breast cancer. *Arch Surg* Vol 117:1136, 1982
- 34) Campana F, Fourquet A, Ashby MA, Sastre X, Jullien D, Schlienger P, Labib A, Vilcoq JR : Presentation of axillary lymphadenopathy without detectable breast primary (T0 N1b breast cancer): experience at Institut Curie. *Radiother Oncol* Vol 15: 321, 1989.
- 35) Shannon C, Walsh G, Sapunar F, A'Hern R, Smith I: Occult primary breast carcinoma presenting as axillary lymphadenopathy. *Breast* 11: 414, 2002
- 36) Fourquet A, Kirova Y, Campana F: *Cáncer de mama oculto con metástasis axilares. Enfermedades de la mama*. Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK eds. 4ª edición Philadelphia 2010 .
- 37) Whillis D, Brown PW, Rodger A: Adenocarcinoma from an unknown primary presenting in women with an axillary mass. *Clin Oncol* Vol 2:92, 1990.
- 38) Kyokane T, Akashi-Tanaka S, Matsui T, Fukutomi T: Clinicopathological characteristics of non-palpable breast cancer presenting as an axillary mass. *Breast Cancer* Vol 2:105, 1995.

Linfadenectomía en carcinomas uroteliales del tracto urinario superior: hacia un nuevo estándar en cirugía uro-oncológica

Dr. Raúl Cepellini*, Dr. Edward Eguiluz**, Dr. Juan Jubin***

* Prof. Adj. Urología, **Asist. Urología, *** Prof. Director de la Cátedra de Urología

Cátedra de Urología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina de la República Oriental del Uruguay

RESUMEN

Los carcinomas uroteliales del tracto urinario superior son tumores poco frecuentes, altamente agresivos con expectativa de vida a 5 años de 20%. Se ha estudiado el rol de la linfadenectomía en el escenario de la nefroureterectomía como estrategia favorable en términos de estadificación y sobrevida. Se revisaron en base MEDLINE publicaciones desde 1992 y se seleccionaron aquellas con mayor número de casos.

Conclusiones generales: *la linfadenectomía junto con la nefroureterectomía como estrategia que aumenta el valor predictivo y la estadificación, podría proveer cierto impacto en la sobrevida.*

Introducción

Los carcinomas uroteliales del tracto urinario superior (CUTUS) son una patología de baja incidencia global. Se caracterizan, en su mayoría, por un patrón de comportamiento agresivo que frecuentemente exige tratamiento quirúrgico radical. Poco se conoce sobre la eficacia de tratamientos adyuvantes en términos de sobrevida libre de enfermedad (SLE) y sobrevida global (SG). Respecto a la incidencia según topografía se observa que los tumores de la pelvis renal comprenden 5% de toda la patología maligna urotelial y menos del 10% del total de los tumores renales. Los tumores del uréter son cuatro veces menos frecuentes que los de la pelvis renal.^{1,2}

Debido a lo infrecuente de esta patología era poco lo que se conocía hasta el momento. La formación del Grupo Colaborativo de Carcinomas Uroteliales del Tracto Urinario Superior (GCCUTUS), grupo multi-

céntrico logró reunir la mayor base de datos conocida respecto a este tipo de tumores. Todas estas observaciones provienen de trabajos retrospectivos por lo cual el nivel de evidencia y la fuerza de recomendación son limitadas.

De los pacientes con CUTUS 20–40% presentan enfermedad localmente avanzada con metástasis ganglionares al diagnóstico, con una sobrevida libre de enfermedad (SLE) estimada de 12% a 5 años.^{3,4,5,6} Dado que el compromiso ganglionar tiene impacto dramático en la sobrevida, se planteó por parte del GCCUTUS que la linfadenectomía en los casos en que está indicada la nefroureterectomía radical (RNU) podría mejorar la SLE.

Material y métodos

Se analizaron las publicaciones respecto a CUTUS publicadas en MEDLINE desde 1992 hasta la actualidad. Se seleccionaron aquellos con mayor base de datos. No se consideraron reportes de casos, series breves y casos de excepción. Con los datos disponibles se evalúan conclusiones y se establecen recomendaciones de tratamiento quirúrgico.

Racionalización de la linfadenectomía: impacto en sobrevida

Se han reportado beneficios en sobrevida en pacientes linfadenectomizados al momento de la nefroureterectomía.

Las primeras publicaciones que arrojaron luz en es-

te tópico correspondieron a las series de Kondo et al., Brausi et al. y Roscigno et al. donde los autores planteaban que en pacientes con CUTUS músculo-invasor SLE y sobrevida cáncer específica (SCE) fueron significativamente mayores al comparar pacientes linfadenectomizados y no linfadenectomizados. La conclusión fue que en pacientes con enfermedad músculo invasora podría mejorar el pronóstico en estos términos si se realiza linfadenectomía extensa.^{29,30,31}

El mayor estudio hasta la fecha proviene del grupo Colaborativo de CUTUS donde en un total de 1130 pacientes con UTUC pT 1-4 tratados con nefroureterectomía en 13 centros distintos, los resultados mostraron:

- 412 pN0 (36%) con SCE a 5 años 77%
- 578 pNX (51%) con SCE a 5 años 69%
- 140 pN+ (35%) con SCE a 5 años 35%

Conclusión 1: La diferencia de SCE fue menor para la subpoblación N+ vs. NX ($p < 0,001$) y a su vez el hecho de ser Nx impactó negativamente en términos de SCE comparado con N0 ($p = 0,024$).

Al analizar la población por estadios se observó:
pT1 (345): Las tasas de SCE a 5 años no mostraron diferencias significativas en pN0 y pNx.
pT2-4 (813): las tasas estimadas de SCE a 5 años fueron más bajas para pN+, intermedias para pNX y más altas para pN0: 33% vs. 58% vs. 70% $p = 0,017$.

En modelos uni y multivariados pN+ fue un predictor independiente de SCE ($p < 0,001$). pNX se asoció significativamente con peor pronóstico que pN0 en la subpoblación con estadio patológico pT2-4.

Conclusión 2: el *status* nodal es un predictor significativo de SCE. El hecho de tener *status* indeterminado pNX se asocia a peor pronóstico que aquellos con *status* nodal conocido pN0 en tumores localmente avanzados pT2-4.

Las recomendaciones son:

- Para aquellos pacientes en que se espera enfermedad localmente avanzada (hecho de difícil diagnóstico preoperatorio) deberían asociar a la nefroureterectomía la linfadenectomía para mejorar la estadificación y establecer así la toma de decisiones para tratamiento adyuvante.
- Ante la dificultad de aproximar pT en preoperatorio, podría recomendarse la linfadenectomía en todos los pacientes en que se realice la nefroureterectomía si se desea ajustar la estadificación.

El poder de estas conclusiones es limitado ya que proviene de datos retrospectivos, no randomizados

con extensión variable en la linfadenectomía ya que fueron realizadas por cirujanos diferentes según los centros (NE IIB, Grado de recomendación B).⁷

Extensión de LND

Tomando los sitios involucrados en 30% o más como sitios primarios puede establecerse que:

- Ganglios regionales para tumores de la pelvis renal, uréter alto y uréter medio a derecha:
 - hilio renal,
 - paracavos,
 - retrocavos,
 - intercavaoártricos para tumores ureterales.
 - Pese a que no se observaron metástasis linfáticas a nivel hiliar o paracavos en tumores del uréter medio derecho los autores recomiendan remoción de estos grupos además de los retrocavos e intercavaoártricos para tumores medioureterales derechos.
 - Para tumores de pelvis renal izquierda y uréter izquierdo superior y medio la LND debe incluir:
 - hilio renal,
 - paraaórticos.
 - Para tumores del uréter inferior la LND debe incluir
 - Iíacos comunes.
 - Iíacos externos.
 - Obturadores.
 - Hipogástricos.
- (Figura 1).

El impacto en la extensión de la LND según territorios resecaados se graficó en la figura 2 según la distribución en términos de sobrevida.

Conclusiones:

1. La linfadenectomía es un factor predictivo de SCE ($p = 0,009$) junto con el estadio local T (pT3 o menor $p = 0,0004$) y el grado tumoral (G3 $p = 0,0001$)
2. La linfadenectomía completa es un factor independiente en análisis multivariado, lo cual sugiere que de ser incompleta no impactaría en SCE.

Recomendación:

La extensión de la LND puede influir directamente en su efecto terapéutico en especial en pacientes con enfermedad avanzada.⁸ (NE IIB, Grado de Recomendación B).

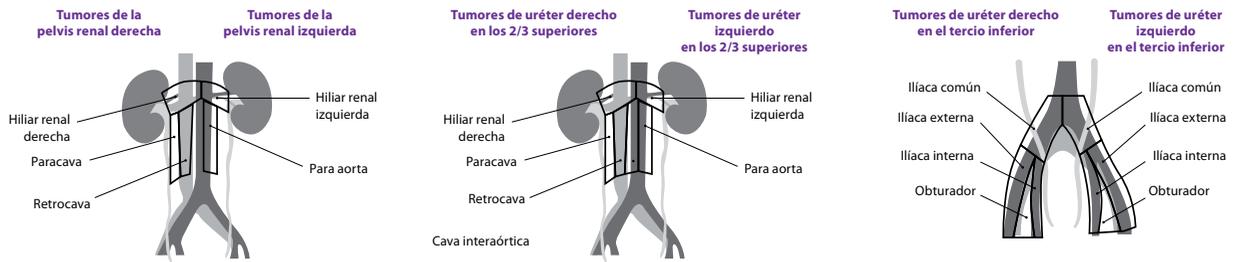


FIGURA 1.

Extensión de la linfadenectomía según topografía. Tomado de: Kondo T. Impact of the extent of regional lymphadenectomy on the survival of patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract. J Urol 2007, 178: 1212

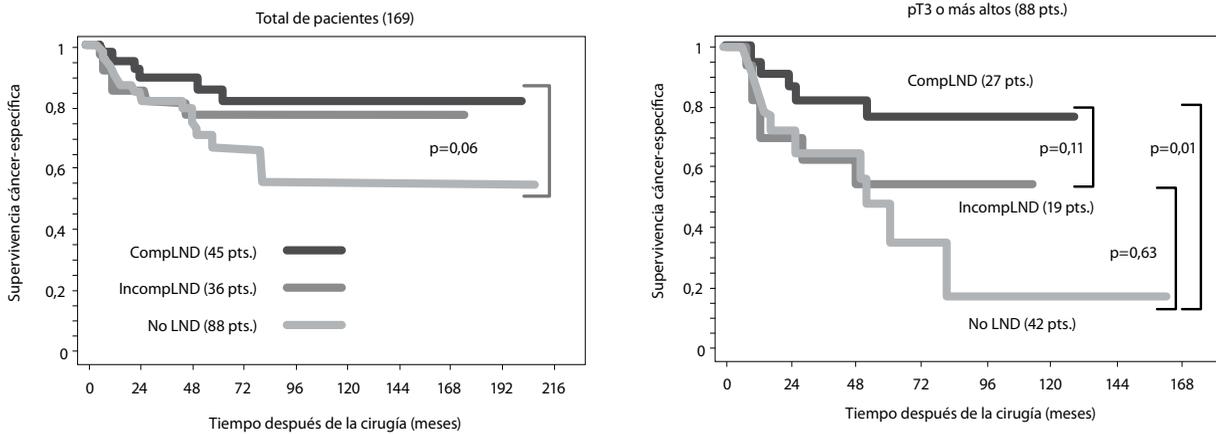


FIGURA 2.

Impacto de la linfadenectomía. Tomado de: Kondo T. Impact of the extent of regional lymphadenectomy on the survival of patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract. J Urol 2007, 178: 1212

Número de ganglios resecaados: establecimiento de puntos de corte en eficacia

La mayor serie investigada corresponde al GCCU-TUS donde en una población de 551 pacientes tratados con nefroureterectomía y LND se observó que:

- 140 pacientes (25,4%) presentaban N+.
- La resección de 13 N mostró una probabilidad de diagnosticar N+ ≥ 1 de 90%.
- La resección de 8N mostró una probabilidad de diagnosticar N+ ≥ 1 de 75%.

(Figura 3).

Conclusión

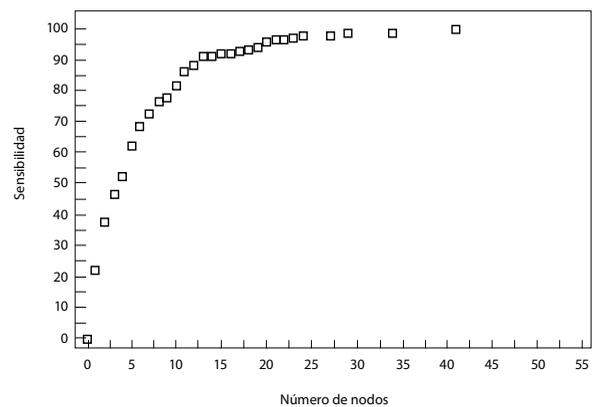
La resección > 8N (p=0,03, OR 1.49) se asoció en forma independiente con N+ al ajustar según grado y estadio.

Recomendación

Un mínimo de 8 ganglios son necesarios para alcanzar un

FIGURA 3.

Curva de sensibilidad para pacientes con tumores del tracto urinario superior al comparar número de ganglios resecaados y probabilidad de encontrar uno o más N+. Tomado de: Roscigno M. Assessment of the minimum number of lymph nodes needed to detect lymph node invasion at radical nephroureterectomy in patients with upper tract urothelial cancer. Urology 2009, 74:1070



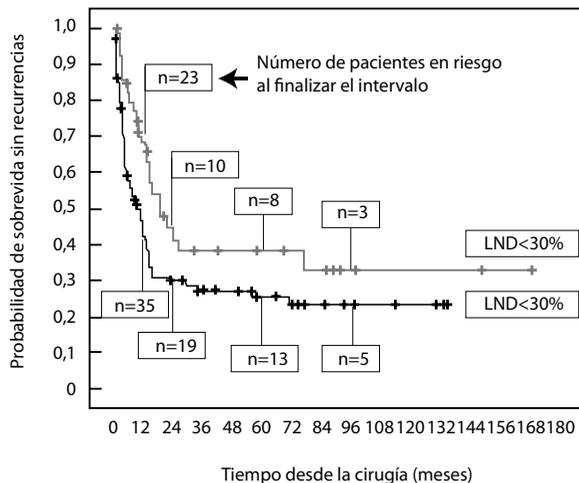


FIGURA 4. Probabilidad de SLE y SCE en función de densidad ganglionar. Tomado de: Bolenz C. Risk stratification of patients with nodal involvement in upper tract urothelial carcinoma: value of lymph node density. BJUI 2008, 103:302

75% de probabilidad diagnóstica de uno o más ganglios metastásicos.⁹(NE IIB, GR B).

Estratificación del riesgo en pacientes N+

El mismo grupo (GCCUTUS) evaluó el concepto de Densidad Ganglionar (N+/N total) en una población de 135 nefroureterectomías con LND N+ como evaluación combinada entre hallazgo N+ y extensión-eficacia de LND.

Al considerar como punto de corte 30% en DG se divide la población en dos subgrupos:

- DG ≥ 30% recurrencia a 5 años 38 (8%).
 - Mortalidad a 5 años 48 (9%).
- DG ≤ 30% recurrencia a 5 años 25 (5%)
 - Mortalidad a 5 años 30 (6%).
- En términos de recurrencia HR 1,8, p=0,021.
- En términos de mortalidad HR 1,7, p=0,032.

Conclusión y recomendación

La DG provee información adicional en la subpoblación N+. ¹⁰(NE IIB, Grado de recomendación B)

Conclusiones generales

Debería ofrecerse la LND a todo paciente con CUTUS en quien se propone la nefroureterectomía radical.

Esta conducta mejora la estadificación ganglionar

y la identificación del riesgo de los pacientes en términos de SLE y SG.

Para estadios localmente avanzados el desconocimiento del *status* nodal asoció peor pronóstico que la identificación de los reales pN0.

La linfadenectomía completa provee información sobre *status* nodal que, junto con estadio y grado, son predictores independientes de SCE.

Es necesaria la resección de 8 ganglios para encontrar al menos 1N+.

En base a la linfadenectomía puede establecerse la densidad ganglionar que provee información pronóstica adicional.

Bibliografía

- 1 Guinan P. Renal pelvic cancer: a review of 611 patients. Urology 1992, 40:693
- 2 Fraley E. Cancer of renal pelvis in Skinner DG Genitourinary cancers. Ed Saunders 1978
- 3 Roscigno M. Prognostic value of Lymphnode metastasis in urothelial carcinoma of upper urinary tract. Eur Urol 2008, 53:794
- 4 Kondo T. Primary site and incidence of lymph node metastasis in urothelial carcinoma of upper urinary tract. Urology 2007, 69: 265
- 5 Brausi MA. Retroperitoneal lymph node dissection in conjunction with nephroureterectomy in the treatment of infiltrative transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: impact on survival. Eur Urol 2007, 52: 1414
- 6 Novara G. Independent predictors of cancer specific survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: multi institutional dataset from 3 European Centers. Cancer 2007, 110:1715
- 7 Roscigno M. Impact of lymph node Dissection on Cancer Specific Survival in patients with upper tract urothelial carcinoma treated with radical nephroureterectomy. J Urol 2009, 181: 2482
- 8 Kondo T. Impact of the extent of regional lymphadenectomy on the survival of patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract. J Urol 2007, 178: 1212
- 9 Roscigno M. Assessment of the minimum number of lymph nodes needed to detect lymph node invasión at radical nephroureterectomy in patients with upper tract urothelial cancer. Urology 2009, 74:1070
- 10 Bolenz c. Risk stratification of patients with nodal involvement in upper tract urothelial carcinoma: value of lymph node density. BJUI 2008, 103:302

Entender los datos epidemiológicos: Incidencia, Prevalencia, Mortalidad y Supervivencia

Hélène Sancho–Garnier, Leticia M. Fernández Garrote

Agregar referencias de autores

Ref. académica

Introducción a la medición del problema

La epidemiología como ciencia descriptiva ha contribuido a aumentar el conocimiento sobre el problema cáncer, su magnitud, distribución geográfica, tendencias temporales, los efectos sobre las poblaciones y las medidas de control y su efectividad.

La descripción de la situación del cáncer en una región ó país depende de las posibilidades que se tengan de cuantificar el problema en términos del número de personas que enferman de esta enfermedad (incidencia y prevalencia) y cuántas mueren de ella (mortalidad). Estos datos se obtienen de los registros de cáncer, de encuestas “*ad hoc*” y de los sistemas de recolección de datos de defunciones.

Los programas de prevención se dirigen fundamentalmente a disminuir la incidencia (ej. programas anti tabaco, de pesquisaje de cáncer de cuello de útero, programa de vacunación contra la hepatitis B y C) y la mortalidad (ej. programa de pesquisaje de cáncer de mama). Por esta razón el conocimiento de la incidencia por cáncer y de la mortalidad antes del inicio del cualquier programa de prevención es importante para tener valores iniciales de base y poder establecer prioridades. Una vez el programa en desarrollo, el cálculo de la incidencia y de la mortalidad permitirá evaluar si hay reducción en ellos y por tanto posiblemente las acciones de prevención han producido efectos.

Si sólo tenemos el número de casos nuevos de cáncer atendidos en un hospital (registro hospitalario), sólo conoceremos de manera parcial el problema ya que éste se circunscribe a los casos atendidos en ese hospital. Por esto resulta de suma importancia el disponer de datos de cáncer de base poblacional y contar con

sistemas de mortalidad con buena integridad, a partir de los cuales se pueda disponer de información fidedigna del número de enfermos de cáncer y de fallecidos por esta causa en la población. El sitio primario de cáncer y las causas de fallecimiento son datos muy importantes para el estudio de la morbilidad y la mortalidad.

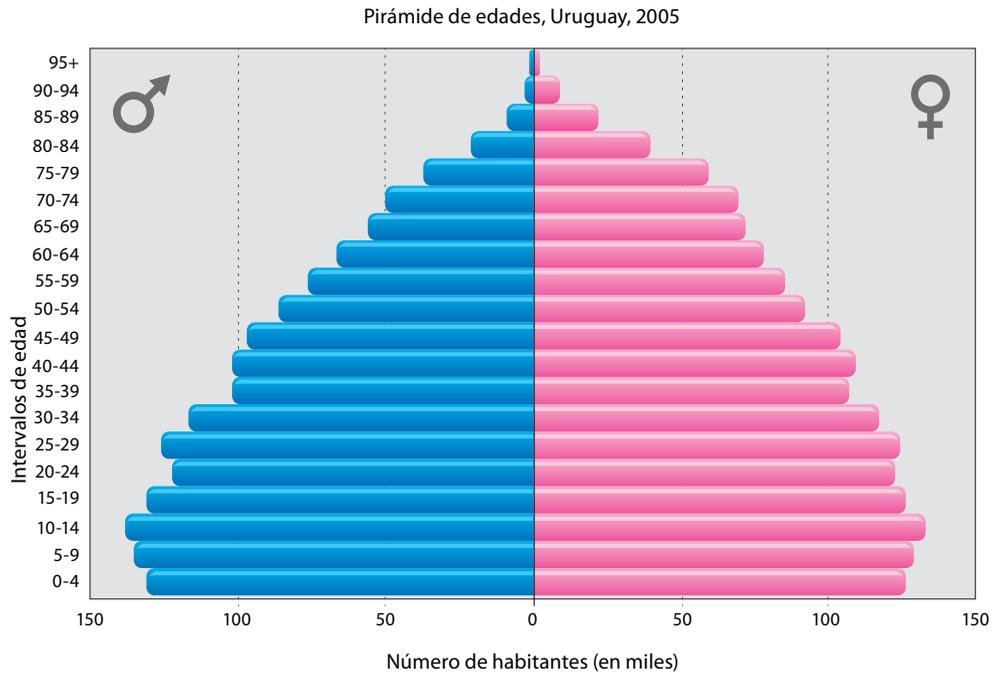
Los registros de cáncer o las encuestas *ad hoc* son la organización básica para recolectar, almacenar, procesar y analizar la información relativa a los casos de cáncer que ocurren en una población o en una institución hospitalaria. Permiten conocer características sobre el estado de gravedad de la enfermedad en el momento del diagnóstico así como el tiempo que sobreviven estos casos después de ser diagnosticados. Los registros son estructuras permanente, al contrario las encuestas son periódicas.

Sobre la incidencia y la prevalencia

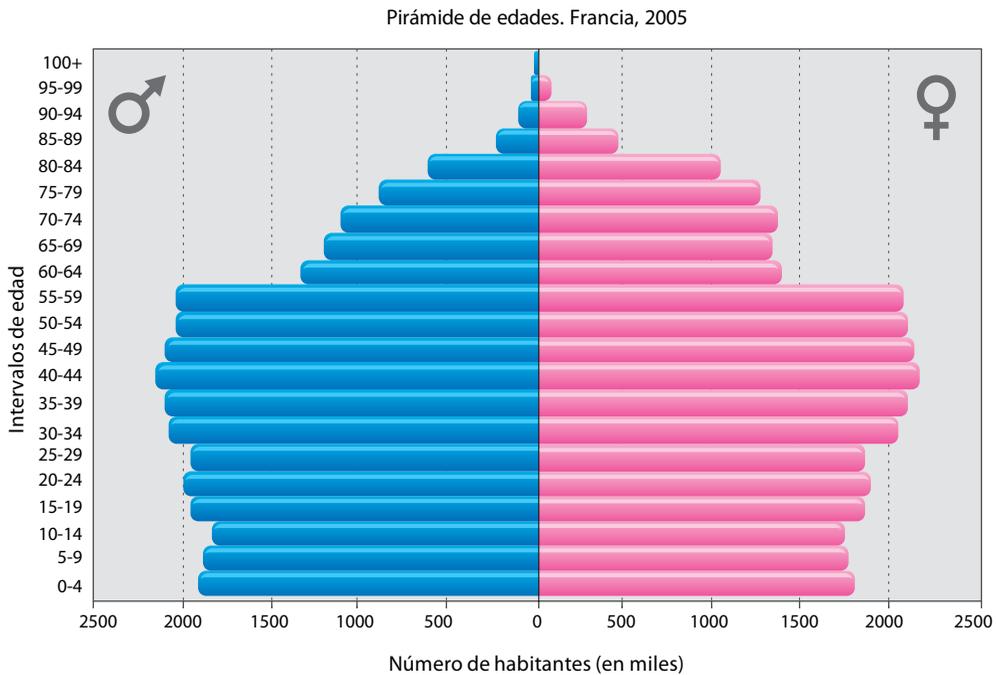
Las frecuencias absolutas son indicadores insuficientes para analizar el comportamiento de una enfermedad, su frecuencia y gravedad. Para conocer el riesgo de enfermar que tiene una población hay que relacionar este número de personas enfermas con la población de referencia o sea, la que existe en ese lugar (provincia, país, área geográfica determinada).

Haremos énfasis en las tasas de incidencia y prevalencia que son las medidas de riesgo poblacional más comúnmente utilizadas en la medición del problema cáncer y por otro lado, las más utilizadas en la evaluación de la efectividad de los programas de prevención.

Se necesita para el cálculo de estas medidas no so-

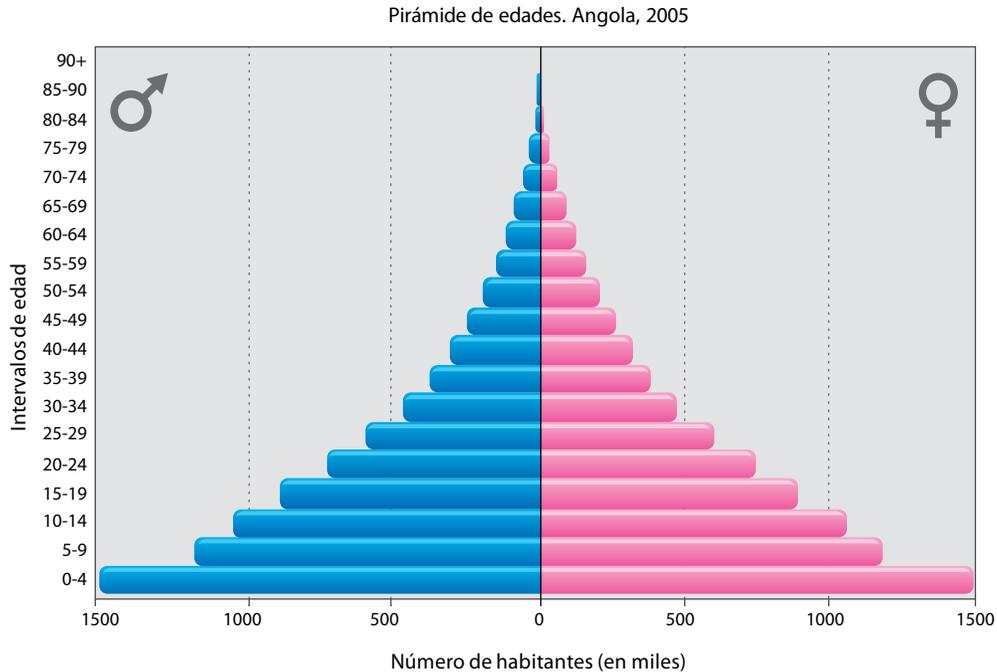


Fuente: ONU (World Population Prospects: The 2006 Revision).



Fuente: ONU (World Population Prospects: The 2006 Revision).

FIGURA 1A Y 1B.
Pirámide de edades en Uruguay (1a) y en Francia (1b).



Fuente: ONU (World Population Prospects: The 2006 Revision).

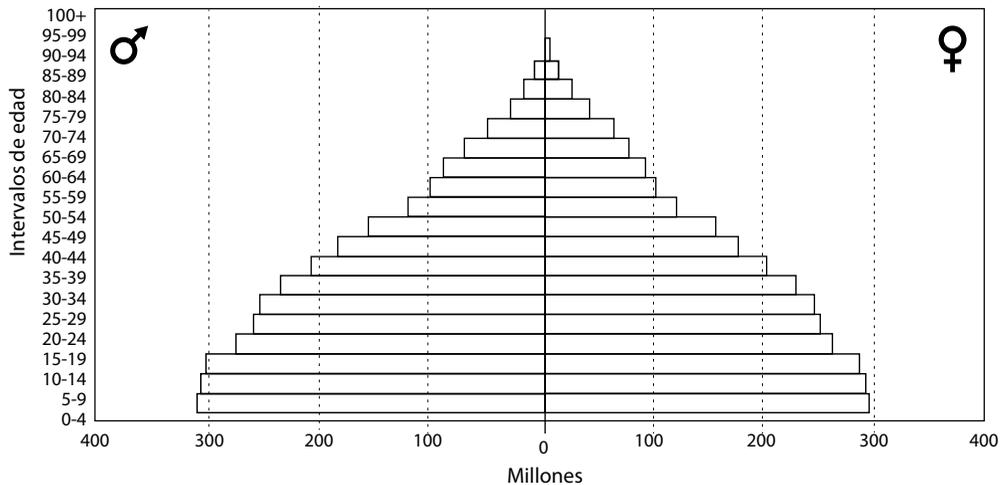


FIGURA 1C Y 1D.

Pirámide de edades en Angola (1c, arriba) y en el mundo (1d).

lo el número de casos nuevos sino también el número de habitantes de esa población donde ocurren estos fenómenos (enfermedad o muerte), durante el intervalo de tiempo en que se va a medir este fenómeno de la enfermedad o la muerte (figura 1). Como los censos poblacionales se realizan cada diez años, generalmente se utilizan estimaciones de la población realizadas cada año en periodos intercensales.

Como el cáncer es una enfermedad cuyos valores absolutos de casos nuevos no son grandes en correspondencia con los efectivos totales de la población,

en general el cálculo de estos riesgos se hace para un periodo de tiempo anual como mínimo aunque también pueden hacerse para periodos mayores, tales como tres o cinco años. Como los numeradores de estos cocientes son muy pequeños y obtendríamos por tanto valores resultantes de difícil interpretación (ej. 0,00000034), vemos cómo las tasas se multiplican por una potencia de 10 (10^n), que es fija para poder comparar entre diferentes lugares. Las tasas de cáncer generalmente se multiplican por 100.000.

La tasa de incidencia (TI) es la relación por cocien-

te entre el número de casos nuevos de cáncer que ocurren en una población y periodo determinado en relación a la población de ese lugar y momento.

$$TI = \frac{\text{Número de casos nuevos de cáncer ocurridos en la población del lugar X en el período t}}{\text{Población del lugar X en el período t}} \times 100000$$

Esta tasa es llamada comúnmente tasa cruda, tasa bruta, global o general, pues se refiere al total de la población y a todas las causas de cáncer.

Se pueden calcular también las tasas específicas que son aquellas que restringen el numerador a los casos ocurridos en un determinado grupo de edad o en determinado sexo y el denominador es la población correspondiente a ese grupo de edades o a ese sexo.

$$TI (20-34) = \frac{\text{Número de casos nuevos de cáncer entre 20 y 34 años, ocurridos en la población del lugar X en el período t}}{\text{Población entre 20 y 34 años del lugar X en el período t}} \times 100000$$

$$TI (\text{femenina}) = \frac{\text{Número de casos nuevos de cáncer en las mujeres ocurridos en la población del lugar X en el período t}}{\text{Población femenina del lugar X en el período t}} \times 100000$$

Otra de las tasas de incidencia comúnmente utilizadas son las tasas por causa determinada. Son las llamadas tasas crudas por sitio primario determinado (ej. Tasa de incidencia de cáncer de pulmón).

$$TI (\text{pulmón}) = \frac{\text{Número de casos nuevos de cáncer de pulmón ocurridos en la población del lugar X en el período t}}{\text{Población del lugar X en el período t}} \times 100000$$

Pueden calcularse también las tasas específicas por una causa determinada que son aquellas en que se toman en el numerador los casos enfermos de la causa en cuestión, en determinado sexo o en determinado grupo de edad y en el denominador la población de

ese sexo o de ese grupo de edad de acuerdo a la tasa que estemos calculando. A continuación los ejemplos:

$$TI (\text{pulmón mujeres}) = \frac{\text{Número de casos nuevos de cáncer de pulmón en mujeres ocurridos en la población del lugar X en el período t}}{\text{Población femenina del lugar X en el período t}} \times 100000$$

$$TI (\text{mama20-34}) = \frac{\text{Número de casos nuevos de cáncer de mama entre 20 y 34 años, ocurridos en la población del lugar X en el período t}}{\text{Población femenina entre 20 y 34 años del lugar X en el período t}} \times 100000$$

La tasa de prevalencia (TP) se refiere al número de enfermos con cáncer de esa población existente en un momento dado (t1) en relación igualmente a la población de ese lugar al mismo momento; a este indicador lo llamamos prevalencia momentánea o puntual. La prevalencia del cáncer en un período fijo (ej.: un año) es aquella en la que se toman en cuenta todos los casos que se encuentran enfermos en el determinado período. Se tomarán para su cálculo como numerador los casos nuevos de cáncer ocurridos en el período y aquellos que fueron diagnosticados en fechas anteriores pero que aún continúan enfermos. El denominadores la población correspondiente del lugar en el mismo periodo.

$$TP = \frac{\text{Número de enfermos de cáncer que existen en la población (casos incidentes en el período y los que continúan enfermos de períodos anteriores) del lugar X en el momento t1}}{\text{Población del lugar X en el momento t1}} \times 10n$$

Ambas medidas (TI y TP) sirven para conocer la magnitud del problema cáncer y establecer las prioridades y planificar las acciones de prevención. También resultan indispensables para planificar los recursos humanos (médicos, enfermeros, otros profesionales

de salud) y materiales (hospitales, camas, departamentos de radioterapia, medicina nuclear, quimioterapia y otros) necesarios para enfrentar este problema.

Para estimar la *Prevalencia* se puede utilizar los datos de incidencia y supervivencia cuando existen o se puede hacer una encuesta sobre la población (con una muestra representativa) a un momento dado.

Sobre la mortalidad

Uno de los sistemas de información más importantes para dirigir un sistema de salud es el sistema de mortalidad o de certificación de mortalidad, como algunos lo conocen. Lamentablemente muchos países en desarrollo, tienen sistemas de información de mortalidad poco confiables, lo que entraña errores cuando interpretamos estos datos. Nos detendremos más adelante a las características de estos sistemas de información, para concentrar nuestra atención en el cálculo de los indicadores de mortalidad.

La más simple expresión del riesgo de morir es la tasa cruda o bruta de mortalidad. Su numerador es el total de muertes registradas en un lugar o área geográfica determinada y en un período considerado (generalmente un año calendario) y su denominador es la población en el mismo lugar estimada para ese período.

También es importante calcular las tasas de mortalidad específicas (por edad o sexo); las tasas crudas por causas determinadas y las tasas específicas (por edad o sexo), por causas determinadas. A continuación pondremos los ejemplos:

Tasa cruda (bruta o general) de mortalidad por cáncer:

$$TM = \frac{\text{Número de fallecidos de cáncer ocurridos en la población del lugar X en el período t}}{\text{Población del lugar X en el período t}} \times 100000$$

Tasa específica de mortalidad por cáncer en el grupo de 20 a 34 años:

$$TI (20-34) = \frac{\text{Número de fallecidos por cáncer entre 20 y 34 años, ocurridos en la población del lugar X en el período t}}{\text{Población entre 20 y 34 años del lugar X en el período t}} \times 100000$$

Tasa específica de mortalidad por cáncer en el sexo femenino:

$$TI (\text{femenina}) = \frac{\text{Número de mujeres fallecidas de cáncer en la población del lugar X en el período de tiempo t}}{\text{Población femenina del lugar X en el período t}} \times 100000$$

Tasas cruda de mortalidad por cáncer del pulmón:

$$TI (\text{pulmonar}) = \frac{\text{Número de fallecidos por cáncer de pulmón ocurridos en la población del lugar X en el período t}}{\text{Población del lugar X en el período t}} \times 100000$$

Tasas específica de mortalidad por cáncer de mama:

$$TI (\text{mama } 20-34) = \frac{\text{Número de fallecidas por cáncer de mama entre 20 y 34 años, ocurridos en la población del lugar X en el período t}}{\text{Población femenina entre 20 y 34 años del lugar X en el período t}} \times 100000$$

También todas estas tasas se multiplican por 100.000 para facilitar la comprensión.

Las tasas estandarizadas

Hemos visto que las tasas de incidencia de cáncer son las medidas del riesgo que tiene una población de enfermar de esa enfermedad y las tasas de mortalidad son las medidas del riesgo que tiene una población de morir por esta enfermedad. Son medidas brutas o crudas, como hemos mencionado.

La mayoría de las veces lo que queremos es comparar estas tasas entre grupos de poblaciones, regiones, países, y también estudiar dentro de un país o región cuál es el comportamiento en el tiempo de estas tasas.

Sabemos sin embargo que el riesgo de morir o de enfermar por cáncer aumenta con la edad y entonces va depender de la distribución de la población por grupos de edad (figura 1 a y b) por lo que aquellas pobla-

ciones que tienen una proporción mayor de personas en los grupos de edad mayores, tendrán tasas más altas.

Por esta razón, si queremos comparar la incidencia o mortalidad por cáncer entre países o queremos estudiar dentro de un país el comportamiento en el tiempo de estos fenómenos, no podremos hacerlo mediante las tasas crudas pues ellas estarán afectadas por la distribución por edad de la población. Las poblaciones con una estructura más vieja, tienen mayores tasas de mortalidad por cáncer que los territorios que

tienen una estructura de población más joven, pues al tener más efectivos de población en edades más avanzadas, la muerte debido al cáncer, hace un aporte mayor al número total de defunciones. En estos casos podríamos comparar las tasas específicas por edad entre los países o en el tiempo pero esto sería muy engorroso y además no nos daría una idea global del problema.

Para poder resolver este problema hay que realizar otros cálculos para obtener la tasa estandarizada que es un nuevo indicador que permite las comparaciones porque elimina los efectos que provoca las diferencias

FIGURA 2A.



en la estructura por edad de las diferentes poblaciones.

Los métodos de estandarización permiten hacer comparables las tasas y su fin es de eliminar el efecto de las diferencias de edad entre las poblaciones. Lo primero sería seleccionar la población estándar o población tipo que puede ser la de una población ficticia o hipotética que han sido creadas por algunos autores y que para cáncer se utilizan comúnmente y son: la población europea, que es una población envejecida; la población africana que es una población joven;

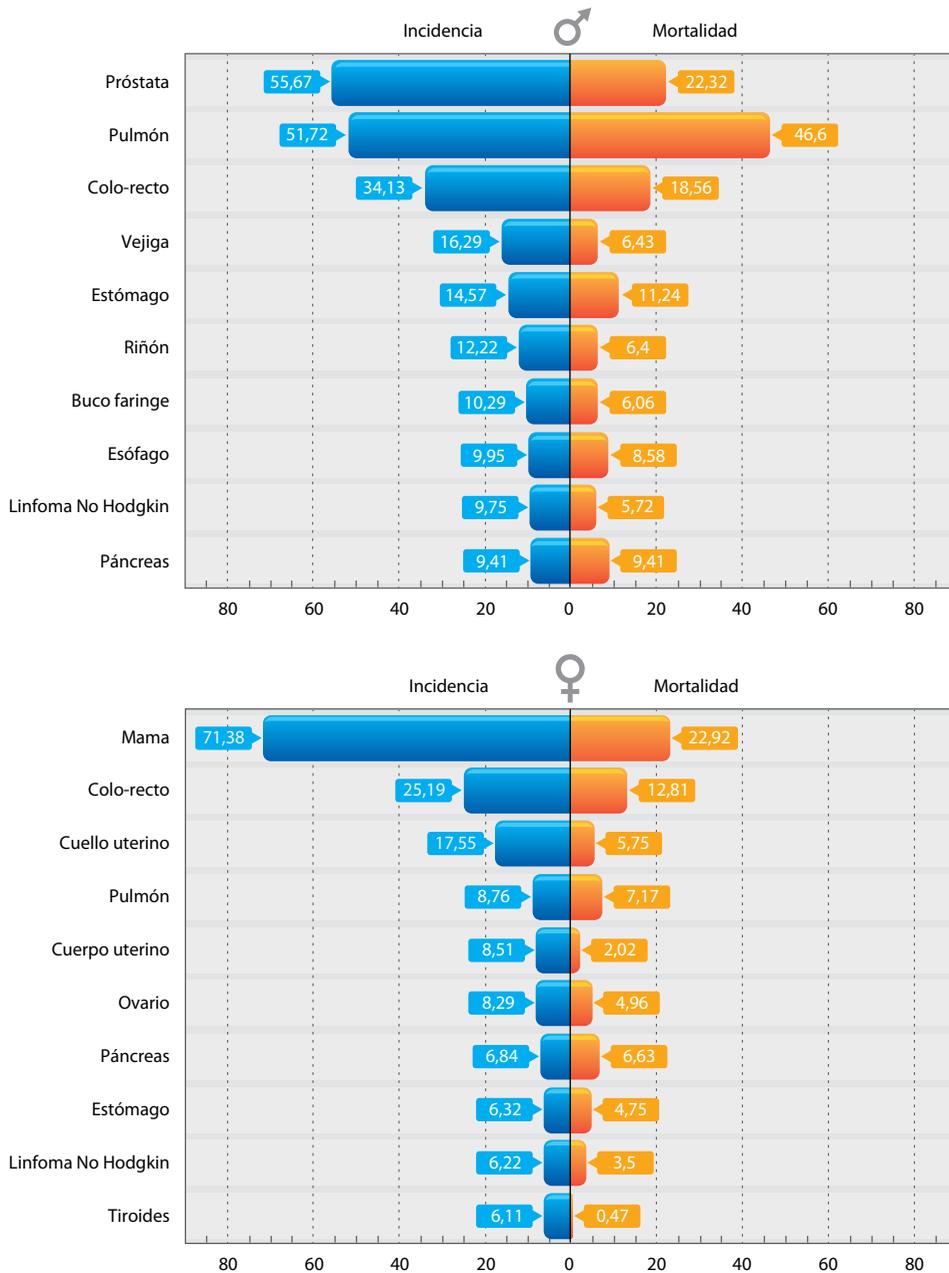
y la población mundial que es una mezcla y es la más utilizada por todos los países (ejemplo en figuras 2 y 3).

Cuando vamos a estudiar el comportamiento en el tiempo de las tasas de incidencia o mortalidad o cuando nuestras comparaciones se harán entre provincias o regiones en el mismo país, se puede utilizar como estándar o tipo la población del país a mitad del período que se está estudiando. También se puede seleccionar como estándar la población del último censo. Otra alternativa es utilizar como estándar la de una de las regiones a comparar. Existen dos métodos de cálculo

FIGURA 2B.



FIGURA 3 A Y B.



de población estándar, el directo y el indirecto, dependiendo si disponemos o no de las tasas específicas por edad. Lo más importante es comprender que cuando vamos a comparar las tasas de incidencia o de mortalidad entre dos poblaciones las preguntas que debemos respondernos pueden ser de este tipo:

- ¿Cuál sería la mortalidad de la provincia A si esta tuviese la población de B?
- ¿Cuál de los dos países tienen un riesgo de morir o de enfermar mayor, suponiendo que la distribución por edad de ambas poblaciones es igual?
- ¿Ha habido un cambio en la incidencia o la mortalidad en el tiempo, bajo la condición que la distribución por edad de la población no ha cambiado?

La supervivencia por cáncer

La proporción de pacientes y la duración que sobreviven de una enfermedad es un buen indicador para evaluar el papel de los factores pronósticos y la efectividad del tratamiento médico. La evolución de un grupo de sujetos enfermos se describe con la ayuda de las curvas de supervivencia; estos son la representación gráfica de tasas de supervivencia observadas que estiman, a partir de una fecha seleccionada como origen, la probabilidad que tienen esos sujetos de estar vivos en intervalos sucesivos de tiempo. Decir que la tasa de supervivencia de un grupo de enfermos a los 5 años después de la fecha de su diagnóstico es de 0,80, significa que un enfermo tiene 80 posibilidades entre 100 de estar vivo al cabo de 5 años.

Interesa aquí la ocurrencia de “la muerte”. Podría tratarse de cualquier otro evento que ocurra a lo largo del tiempo, por ejemplo, la primera recidiva, la aparición de una complicación dada en el curso de un tratamiento o incluso la aparición de secuelas. En estos casos, se estiman entonces las tasas de sujetos vivos sin recidivas, sin complicaciones o sin secuela al año, 2 años, 3 años... etc., lo que permite establecer las curvas correspondientes.

La supervivencia de los enfermos de cáncer es conceptualmente la probabilidad de estar vivo en un tiempo ‘t’ transcurrido desde el diagnóstico o el inicio del tratamiento y podemos inferir que un estudio de supervivencia del cáncer es esencial para monitorear la efectividad del tratamiento médico del cáncer y por ende la calidad de la atención.

El interés de este indicador es que permite estimar la prevalencia y conocer la probabilidad de sobrevivir que tiene un sujeto enfermo de esta enfermedad.

Sirve también para evaluar la calidad de la atención y la accesibilidad al sistema de salud. Se puede comparar entre regiones o países.

Los métodos de cálculo utilizados son:

- Para grupos cerrados, suponiendo que todo el grupo ha sido seguido durante un período t de t0 a t1 donde t0 = la fecha de origen y t1 = la fecha de cálculo: se utiliza el método directo. En él se estima la probabilidad de supervivencia para un tiempo determinado (t, 0,1) mediante la relación entre el número

de sobrevivientes en una fecha determinada y el número de pacientes en el grupo inicial.

$$\text{Supervivencia } t1 = \text{vivos } t1 / \text{vivos} + \text{muertos } t1$$

- Para grupos abiertos, los datos vinculados al tiempo están censurados por seguimientos variables y perdidos de vista. Para resolver este problema se utilizan dos métodos: el actuarial y el Kaplan-Meier. En ambos se asume que los casos censurados están sometidos a la misma fuerza de mortalidad que los no censurados. Se basan en el cálculo de las probabilidades condicionales de supervivencia en cada intervalo. (ref.: A.Laplanche, C.Com-Nougé, R.Flamant et al. *Méthodes statistiques appliquées à la recherche clinique*. Flammarion Paris 1987)
- Cuando los datos son poblacionales. El análisis de supervivencia se realiza en base a la información acerca de la totalidad de los casos de cáncer en áreas definidas (región o país) cubiertas por un registro de cáncer poblacional. Las tasas de supervivencia así obtenidas representan el pronóstico promedio del cáncer en la población y proporcionan, al menos teóricamente un índice objetivo de la efectividad de la atención al cáncer en la región de donde provienen esos casos.

Las tasas de supervivencia poblacional podrían, teóricamente, cuantificar la efectividad de los tratamientos de cáncer en la población total cubierta por el registro de cáncer. Sin embargo, en la práctica no pueden usarse como un índice sencillo para evaluar retrospectivamente un tratamiento. Por el contrario, son un índice compuesto que expresa los resultados del tratamiento del cáncer incluyendo importantes factores pronóstico como el estadio clínico, tipo histológico y otras características de la enfermedad. Por tanto, sólo pueden usarse para evaluar la eficiencia global del sistema de salud la cual depende de la calidad de la atención, la accesibilidad del sistema de salud y por tanto de la etapa clínica al diagnóstico en que se presentan los casos. Para comparar un país a otro se necesita calcular la supervivencia relativa que toma en cuenta la supervivencia general de la población de cada país.

Melanoma de conjuntiva

Definir autores

Agregar referencias de autores

Ref. académica

RESUMEN

El melanoma conjuntival es una patología muy poco frecuente, aunque se ha visto un aumento en su incidencia en los últimos años. Comparte su origen embrionario con el melanoma cutáneo aunque difiere en su clínica, epidemiología, tratamiento y pronóstico. Presentaremos el caso de un paciente joven, con diagnóstico de melanoma conjuntival de ojo izquierdo, locorregionalmente avanzado y la revisión del tema.

Caso clínico

Se trata de un paciente de sexo masculino, 34 años, procedente de Durazno, Uruguay, con antecedentes personales de tabaquismo intenso. Sin antecedentes oftalmológicos ni oncológicos a destacar.

Consultó por cuadro de 6 meses de evolución dado por una lesión pigmentada en ojo izquierdo, que apareció en ángulo interno, negruzca, irregular, de crecimiento progresivo, que alcanza en la evolución ambos márgenes palpebrales. Concomitantemente tumoración preauricular, de aproximadamente 1 cm, firme. (Figura 1)

Al examen ocular se destacaba la presencia de una gran lesión pigmentada con compromiso de ambos márgenes palpebrales que invade conjuntiva palpebral y bulbar de la hora 6 a 12, así como la esclera, con zona de hora 1 a 5 de iris, córnea y pupila que impresionaban sin invasión. Adenopatía preauricular izquierda satélite. Se confirma melanoma maligno de conjuntiva mediante punción biopsica



FIGURA 1.

incisional. Se obtiene PAAF de adenopatía pre-auricular que resulta positiva para malignidad.

Valorado con resonancia magnética (RM) de órbitas se evidencia a izquierda un marcado engrosamiento irregular de los planos pre-septales, incluyendo la cubierta conjuntival. En profundidad se extiende sin dejar plano de separación con el sector anterior del globo ocular. Se realizó tomografía *body* que no evidenció lesiones a distancia. Para completar estadificación y en vistas a plantear la terapéutica se realiza PET CT que evidencia hiper captación metabólica a nivel ocular izquierdo y pre-auricular sin otras alteraciones.

Valorado en conjunto con el Servicio de Oftalmología, se decide realizar en primera instancia tratamiento sistémico teniendo en cuenta que es un estadio IV ganglionar y de presentar buena respuesta se plantea completar tratamiento con cirugía oftalmológica. Buscando una mayor respuesta se decidió realizar poliquimioterapia (PQT) en base al esquema combinado de Dartmouth (dacarbazina, cisplatino, carmustina y tamoxifeno). En marzo de 2011 recibió la primera serie de PQT.

Introducción

El melanoma maligno es una neoplasia que frecuentemente tiene como asiento la piel, a partir de melanocitos que crecen en forma aberrante, generando así la neoplasia. Según la literatura internacional, la incidencia anual del melanoma conjuntival es de 0,2 a 0,8 casos/millón de habitantes, aunque en los últimos años se ha visto un aumento en la incidencia. La mayor parte de los casos se da en la mediana edad, con un promedio de 40-50 años al debut, es excepcional en menores de 20 años. Es más frecuente en individuos de piel blanca.

Epidemiología

Luego del melanoma cutáneo el melanoma ocular es el segundo tipo de melanoma más frecuente, teniendo algunas características que lo diferencian de los melanomas cutáneos. Se puede observar que la enfermedad puede crecer a partir de tres estructuras del ojo, las cuales son la úvea, la conjuntiva y el párpado. Aproximadamente el 85% de los melanomas oculares se localizan en la úvea y solamente alrededor de un 5% en la conjuntiva, lo que demuestra su baja incidencia. Se ha reportado una tendencia al aumento de la incidencia en Europa y entre los hombres blancos

de EUA. Dicho aumento puede ser la consecuencia de la mejora en el diagnóstico precoz de lesiones pequeñas ya que se postuló que un responsable sería el cambio de la conducta respecto a la exposición solar en la población, pero los estudios que han tratado de hallar una relación causal han fallado. Otros factores de riesgo involucrados serían el número de nevus, así como los antecedentes personales y/o familiares de melanoma lo que sugiere cierta susceptibilidad genética.

Etiopatogenia

Como principal factor de riesgo se postula el ser portador de una melanosis adquirida primaria (MAP). Alrededor de 33 a 45% se desarrolla a partir de una MAP. También crecen a partir de un nevo preexistente (30 a 39%) o se desarrollan *de novo* (10 a 16%). Mientras las MAP sin atipias no progresan a un tumor, el 50% de los casos con atipias sí lo hace, con una media de 2,5 años desde el momento del diagnóstico biopsico de MAP hasta el desarrollo de una neoplasia maligna. Hay quienes postulan que hasta un 36% de la población de raza blanca tendría una MAP.

Histología

Histológicamente está compuesto por melanocitos atípicos, de pigmentación variable, dentro del estroma conjuntival. En casos de hallarse una invasión de la lámina propia se trata de un tumor invasivo. La profundidad del tumor es un importante factor pronóstico y es determinado midiendo la distancia de la superficie epitelial al sector más profundo del neoplasma. En las lesiones amelanicas, ciertas tinciones especiales (tinción argéntica de Fontana y tinción estrellada de Warthin) ayudan al diagnóstico. La reactividad inmunohistoquímica positiva para HMB-45 y S-100 y negativa para citoqueratina, distinguen con fiabilidad el melanoma amelanótico de los tumores epiteliales.

Diagnóstico

Suele presentarse como una lesión pigmentada, negra, aunque pueden ser rojizos, amarillentos o amelanocíticos, irregular, sobreelevada, unilateral. La mayoría se localizan en conjuntiva bulbar o limbo, pero también pueden aparecer en conjuntiva palpebral, fórnix, carúncula o plica (figura 2). Suelen asociar un aumento de la vascularización conjuntival/epiescleral, a veces con un vaso principal conjuntival grande (vaso

centinela). La enfermedad puede desarrollarse a partir de un nevo benigno previo, que adquiere un potencial maligno/invasor y eso se traduce por cambios clínicos. Asimismo, como en los nevos cutáneos, la mayoría de los nevos conjuntivales no evolucionan a una neoplasia.

En lo locorregional, el melanoma conjuntival puede extenderse directamente en el globo, involucrando sustancia propia, episclera y esclera o mismo extenderse a la órbita. Las metástasis clínicas ocurren generalmente primero a los ganglios linfáticos, con una frecuencia aproximada de 45% a 60% de pacientes con dichas metástasis. Las regiones ganglionares que principalmente se ven afectadas son las submaxilares, submentonianas y las pre-auriculares. Alrededor de 70% de los casos con diseminación ganglionar, ésta aparece en los primeros 20 meses.

Los sitios de diseminación a distancia de mayor frecuencia son los pulmones, hígado, cerebro, hueso y piel.

El diagnóstico clínico de melanoma se basa en el reconocimiento de las características clínicas antes descritas. Cuando existen lesiones conjuntivales previas la observación de cambios en las características (coloración, prurito, aumento de tamaño, lesiones satélites) deben alertar sobre la presencia de un melanoma. Ante la sospecha se recomienda la realización del estudio histológico con biopsia excisional incluyendo toda la lesión, con un estrecho margen de conjuntiva sana. Biopsia por incisión y secciones congeladas generalmente no se recomiendan.

En cuanto a los exámenes complementarios, estarán dirigidos a evaluar la extensión de la enfermedad, tanto en lo local como a distancia. Se recomienda:

- Ecografía ocular.
- Resonancia magnética de cráneo y órbitas.
- Tomografía computadorizada de tórax, abdomen y pelvis.

- PET CT en casos particulares para evaluación a distancia.
- Existe un interés aumentado en los últimos años en el desarrollo de la técnica del ganglio centinela en esta patología pero en la actualidad no hay evidencia suficiente que respalde la realización de dicha técnica en el melanoma conjuntival.

Tratamiento

Tanto por su rareza como por su potencial letalidad existen controversias con respecto a su manejo óptimo tanto al inicio como en la recurrencia. El objetivo del tratamiento del melanoma conjuntival es erradicar la lesión primaria mediante cirugía, la enfermedad residual y disminuir la recurrencia, ya que éstos son los principales factores de riesgo modificables de metástasis. Es recomendada la escisión completa de la lesión usando la técnica «no touch», evitando la manipulación directa del tumor para evitar la siembra de células tumorales en una nueva área.

Se obtendrán márgenes relativamente estrechos para conservar la funcionalidad ocular, de presentarse casos con necesidad de resecciones amplias será necesario recurrir a injertos de mucosa. Debido a la enfermedad microscópica que a menudo se extiende más allá de márgenes clínicamente aparentes, la crioterapia adyuvante es crucial para disminuir el riesgo de recurrencia en comparación con escisión sola. En algunos centros han utilizado exitosamente braquiterapia o radioterapia externa como terapia adyuvante.

Más recientemente la quimioterapia tópica con mitomicina C parece ser efectiva en el manejo de áreas de PAM con atipia, obteniendo al menos respuestas parciales. Una combinación de escisión quirúrgica completas con crioterapia y mitomicina C adyuvante ha sido recomendada para el manejo de enfermedad invasiva localizada.

La enucleación (extirpación del globo ocular sin remoción de músculos ni contenido de la órbita) no es recomendada debido a que no elimina la conjuntiva por completo. La excenteración orbitaria (remoción de párpados, ojo, membranas mucosas y contenido orbitario) no parece prolongar la supervivencia global, incluso en los melanomas más agresivos con participación de la carúncula. Aparece como una medida paliativa en casos de melanomas invasivos masivos y en casos que se originó en sitios desfavorables (conjuntiva palpebral o del fórnix). Además, en estas situaciones frecuentemente ya existe diseminación a distancia. La radioterapia puede ser ofrecida como alternativa a la excenteración en algunos casos.

FIGURA 2.

Estructura de la conjuntiva. La mayoría se origina del limbo o conjuntiva bulbar pero también pueden aparecer en conjuntiva palpebral, fórnix, etc.

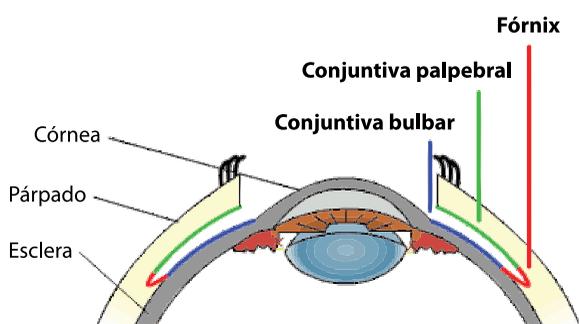




FIGURA 3.

Cuando existe compromiso ganglionar certificado por citología y/o histología la resección ipsilateral de cabeza y cuello está indicada. Los pacientes con diseminación ganglionar al inicio exclusiva tienen un mejor pronóstico que los que se presentan inicialmente con metástasis sistémicas. Dada la falta de estudios dirigidos al melanoma conjuntival cuando se está ante un paciente con una enfermedad diseminada se extrapolan los datos del melanoma cutáneo realizándose tratamiento sistémico con los planes usados en esa patología, dentro de las drogas más activas se encuentra la dacarbazina, temozolamida, sales de platino, etc. Los tratamientos sistémicos producen respuestas completas duraderas en un pequeño porcentaje de pacientes, sin demostración del aumento de la supervivencia global. La dacarbazina (DTIC) es la droga estándar con respuestas objetivas de un 20% y respuestas completas en menos del 5%. La duración mediana de la respuesta es de 5 a 6 meses. La temozolamida de administración vía oral, es mejor tolerada y atraviesa la BHE, a diferencia de la dacarbazina. En un estudio Fase III demostró resultados equivalentes con similar tasa de respuestas, supervivencia libre de progresión y supervivencia global. Dado que atraviesa la BHE es una alternativa para pacientes con metástasis encefálicas o aquellos que progresan bajo DTIC o presentan mala tolerancia a la misma.

Esquema de Dartmouth modificado: cisplatino, 25 mg/m² i.v. del D1 al D3, DTIC, 220 mg/m² i.v. del D1 al D3, repitiéndolos cada 3 semanas, y BCNU, 150 mg/m² i.v. en el D1, repitiéndolo cada 6 u 8 semanas

La poliquimioterapia (régimen de Dartmouth modificado: BCNU, CDDP, DTIC) ha demostrado mayor tasa de respuestas objetivas con aumento de la toxicidad, pero sin impacto en la supervivencia cuando se compara con DTIC. Se ha sugerido su indicación para pacientes sintomáticos en los cuales se necesitan mejores respuestas.

Una opción de poliquimioterapia en segunda línea la constituye la combinación carboplatino-paclitaxel cada 21 días, la cual es segura y ampliamente utilizada en esta enfermedad.

Pronóstico

CUADRO 1.

Factores pronósticos

	Mal pronóstico	Buen pronóstico
Grosor	≥ 4 mm	≤ 1 mm
Localización	Conjuntiva palpebral o fórnix	Conjuntiva bulbar o limbo
Tipo celular	Mixto Crecimiento pagetoide en MPA	Fusifforme
Invasión linfática	Positiva Origen en MPA (discutido) Amelanocíticos Multifocal	Negativa

El melanoma conjuntival presenta una alta tasa de recurrencia local, de 26-60% a 5 años y de 38-52% a 10 años, sobre todo si procede de MAP. La supervivencia media es de 85% a los 5 años y de 70% a los 10 años (en estadios localizados). Los factores de riesgo asociados a recurrencia son: localización palpebral o del fórnix, escisión quirúrgica sin tratamiento adyuvante y márgenes positivos, entre otros (Cuadro 1).

Aparecen metástasis sistémicas entre el 9-25% de los pacientes según diferentes autores, generalmente asociado con compromiso ganglionar.

La mortalidad a 10 años oscila entre 13- 38%, el factor predictor de muerte más importante parece ser

la localización no favorable, se ha sugerido el doble de mortalidad para los melanomas localizados en la carúncula, fórnix o párpados. Otro factor de importancia es el espesor de Breslow, con datos que estiman un bajo riesgo de muerte cuando el Breslow de la lesión es inferior a 1 mm, siendo que el riesgo de mortalidad aumenta después de los 2 mm de grosor.

Seguimiento

Cada seis meses al menos, es necesario el examen ocular cuidadoso a cargo del especialista con doble eversion de los párpados, examinar fondos de saco y la palpación de los ganglios linfáticos regionales. TC y /o RM de cráneo y órbitas, TC *body* periódicas.

Se recomienda el examen dermatológico regular ya que estos paciente presentan riesgo aumentado de desarrollar melanoma cutáneo y/o nevos displásicos.

Conclusiones

El melanoma conjuntival es una patología rara y potencialmente letal. Si bien existen controversias con respecto a su manejo, la clave para mejorar los resultados está en el diagnóstico precoz y el tratamiento temprano de la lesión primaria y la recurrencia, sabiendo que la enfermedad avanzada y/o metastásica es de pobre pronóstico.

Bibliografía consultada

E. Ausín, MJ. Gómez Maestra, R. Martínez-Costa, E. Francés, E. López Sánchez. Tumores de la conjuntiva y córnea. *Annals d' Oftalmología* 2008; 16(1):10-20

Brownstein S. Malignant Melanoma of the Conjunctiva. *Cancer control*. 2004; 11: 5

Shildkrot Y, Wilson M. Conjunctival melanoma: pitfalls and dilemmas in management. *Cur Opin Ophthalmol* 2010; 21:380-386.

Lim M, Tatla T, Hersh D, Hungerford J. Patterns of regional head and neck lymph node metastasis in primary conjunctival malignant melanoma. *Br J Ophthalmol* 2006; 90:1468-1471.

Shields CL, Shields JA, Gunduz K, Cater J, Mercado GV, Gross N, Rally B. Conjunctival Melanoma: Risk factors for recurrence exenteration, metastasis, and, death in 150 consecutive patients. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1497-507

Dermirci H, Mc Cormick SA, Finger PT. Topical mitomycin chemotherapy for conjunctival malignant melanoma and primary acquired melanosis with atypia: clinical experience with histopathologic observations. *Arch Ophthalmol* 2000;118:885-91

Russell HC, Chadha V, Lockington D, Kemp EG. Topical mitomycin C chemotherapy in the management of ocular surface neoplasia: a 10 years review of treatment outcomes and complications. *Br J Ophthalmol* 2010;94:1316-1321.

Herold TR, Hintschich C. Interferon α for the treatment of melanocytic conjunctival lesions. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* (2010) 248:111-115

Finger PT, Sedek RW, Chin KJ. Topical interferon alfa in the treatment of conjunctival melanoma and primary acquired melanosis complex. *Am J Ophthalmol* 2008; 145:124-129.

Coloma González I, García Sánchez J, Mengual Verdú E, Hueso Abancéns JR. El melanoma ocular y su tratamiento. —: —.

Wuestemeyer H, Sauerwein W, Meller D, et al. Proton radiotherapy as an alternative to exenteration in the management of extended conjunctival melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006; 244:438-446

Chapman P, Einhorn L, Meyers M, Saxman S, et al. Phase III Multicenter Randomized Trial of the Dartmouth Regimen Versus Dacarbazine in Patients With Metastatic Melanoma.

Tatla T, Hungerford J, Plowman N, Ghufloor K, Keene M. Conjunctival Melanoma: The Role of Conservative Surgery and Radiotherapy in Regional Metastatic Disease. *Laryngoscope*, 115:817-822, 2005.

Shields CL, Shields JA. Ocular melanoma: relatively rare but requiring respect. *Clinics in Dermatology* (2009) 27, 122-133

Técnicas y tecnologías en cáncer de próstata

Prof. Dr. Pedro Kasdorf

EN ESTE ARTÍCULO VAMOS A DESARROLLAR una visión sobre la utilización de técnicas y tecnología en el tratamiento radiante del cáncer de próstata. Mucho se habla de las ventajas e los inconvenientes de las distintas opciones: lo que pretendemos es ubicar el tema y dar una visión fundamentada sobre las mismas.

Hay dos razones esenciales atrás de la utilización de técnicas y tecnología en esta patología. La primera es que está demostrado que dosis más altas de radioterapia (igual o mayor a 75 Gy) llevan a un mayor control tumoral prostático.^(1,6,10,40,49,54,59)

La segunda es que también está demostrado que el aumentar la dosis con técnicas convencionales incrementa la toxicidad, en particular rectovesical.^(6,26,49)

Para poder compatibilizar incremento de dosis para mayor control con menor toxicidad se vienen aplicando distintas técnicas y tecnologías que persiguen el objetivo de maximizar la administración de la dosis en el volumen blanco y minimizar la misma en los tejidos y órganos vecinos. Repasaremos las mismas en forma somera en cuanto a sus características, ventajas, desventajas y demostración de sus resultados.

Protonterapia

La utilización de partículas pesadas como los protones producidos en ciclotrones tiene la virtud de combinar el alto poder ionizante por masa y carga de los mismos con una peculiar distribución de la absorción de energía que puede llevar a una excelente distribución de la dosis. Tiene el inconveniente del alto costo ya que implica inversiones en el orden de los U\$S 100.000.000. Son muy pocas las instalaciones en el mundo y en oncología práctica solo se tiene evidencia de un beneficio real para tumores oculares y cordomas de base de cráneo.

Hay sólo dos publicaciones referidas a próstata^(48,59) y ningún estudio fase 3 comparando con otras tecnologías de punta por lo que se puede decir con propiedad que sigue siendo un tratamiento en la esfera de lo experimental.

Técnica Conformal 3D

El desarrollo de los sistemas de planificación incorporando la tercer dimensión produjeron un salto cualitativo ya que permitieron valorar las dosis en términos de volumen. Los efectos en los tejidos aumentan en relación al nivel de dosis que se administra en determinados volúmenes y el desarrollo de los histogramas dosis-volumen nos permiten valorar mucho mejor la dosis recibida. Si a ello le agregamos multiplicar los campos de tratamiento ajustando al máximo la forma del mismo al volumen que queremos irradiar (conformando) podemos maximizar dosis en tumor y minimizar dosis en otros tejidos.

Esta técnica es la que permitió elevar la dosis al volumen prostático y el primer ensayo aleatorizado dando 70 Gy con técnica convencional vs. 78 Gy con conformal 3D publicó resultados a 10 años de control clínico y bioquímico de 50% vs. 73%.⁽⁴⁰⁾ Asimismo, otros estudios fase 3 demuestran beneficios similares con dosis en el rango de 76 a 81 Gy.^(1,10,32,55,59)

Esos niveles de dosis hubieran sido prohibitivos con técni-

ca convencional. Pero con técnica conformal 3D igual se observó un cierto incremento de la toxicidad. Todos los autores están de acuerdo en cuanto a la toxicidad rectal,^(1,40,54) en cambio hay datos contradictorios referentes al incremento^(10,54) o no^(41,43,44,59) de la toxicidad genitourinaria.

Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT)

Lo que define a esta técnica es la capacidad de “modular” el haz de radiación y hacer la “planificación inversa”. Mediante colimadores multiláminas o filtros compensadores se “filtra” la radiación emitida logrando que su intensidad varíe en distintos sectores del campo de irradiación (modulación). En el *software* de planificación se agrega la posibilidad de cálculo a partir de la dosis que queremos administrar en vez de llegar a ella por aproximación (cálculo inverso). La teoría de esta técnica habilita a ser más preciso en la conformación del volumen a irradiar lo cual puede traducirse en ventajas en cuanto a aumentar la dosis al blanco y reducir la dosis en los tejidos vecinos.

En cáncer de próstata es una técnica que se viene utilizando desde hace un par de décadas siendo un estudio de Zelefsky el pionero en mostrar resultados.⁽⁵⁵⁾ También se han publicado otros estudios referidos a toxicidad y resultados de control tumoral.^(5,27,35,53,57)

Resumiendo el concepto de sus resultados se puede concluir que habría una menor toxicidad sin quedar claramente establecido un mejor control tumoral comparando con la técnica conformal 3D. Curiosamente no se han publicado resultados de ensayos prospectivos aleatorizados comparando estas dos técnicas que son las más utilizadas a la fecha. Puede llamar la atención que una técnica que habilita mayor precisión no se refleje claramente en los resultados, pero ello seguramente tiene que ver con un aspecto que veremos a continuación.

Radioterapia guiada por imágenes (IGRT)

La próstata es un órgano que tiene movimiento. Las variaciones en el volumen rectal⁽¹⁵⁾ y también, en menor medida, del vesical⁽³¹⁾ llevan a variaciones en su posicionamiento. Se ha demostrado que puede desplazarse día a día hasta unos 2 cm^(21,45) y también se ha demostrado que ello puede influir en los resultados del control tumoral.⁽⁹⁾

Si se quiere (como es debido) contemplar el potencial movimiento prostático hay que tenerlo en cuenta al planificar dejando márgenes de seguridad que reducen la ventaja de precisión de la IMRT.

Se han desarrollado técnicas que contemplan la incorporación de la imagenología concomitante a la realización del tratamiento de distinta complejidad, confiabilidad y costo.^(7,19,24,33,37) Si bien no hay ensayos prospectivos aleatorizados que lo certifiquen es razonable el concepto que en el caso

de los tumores prostáticos el real provecho potencial de la técnica de IMRT sólo se obtiene si se acompaña de técnicas de IGRT fiables.

Braquiterapia

Esta técnica consiste en la colocación de fuentes radiactivas directamente dentro del volumen prostático. Tiene la característica de ser un procedimiento rápido en comparación con la radioterapia externa y que, obviamente, elimina la incertidumbre del movimiento en la medida que las fuentes están incluidas dentro del volumen.

Se puede utilizar como terapia exclusiva o asociada a radioterapia externa y no todos los pacientes son elegibles por características del tumor y tamaño.^(34,51,56) La *Sociedad Americana de Braquiterapia* (ABS) publicó pautas de indicación que son generalmente aceptadas a nivel internacional.⁽³⁴⁾

Otro elemento a tener en cuenta es que por ser una técnica intervencionista, es claramente “operador dependiente”⁽⁵⁸⁾ y que debe “pagarse el precio” de una curva de aprendizaje.⁽¹⁶⁾

Hay básicamente dos modalidades de realizar la braquiterapia en los tumores prostáticos. La braquiterapia de baja tasa de dosis utiliza implantes permanentes de semillas radiactivas. Es la técnica que cuenta con la mayor experiencia con resultados publicados comparables con los mejores obtenidos con radioterapia externa y cirugía en cuanto a control tumoral y secuelas.^(8,36,47,50,51)

La otra modalidad, de más reciente desarrollo, es la braquiterapia de alta tasa de dosis que la administra en forma temporal. Tiene la ventaja teórica que permite “conformar” mejor la dosis corrigiendo las posiciones de la fuente y es ideal desde el punto de vista de la radioprotección. Los resultados publicados son muy satisfactorios.^(2,11,12,13,14,29,42,52) Faltan ensayos prospectivos aleatorizados.

Radioterapia estereotáctica

Diversas investigaciones ubican la relación biológica alfa/beta de los tumores prostáticos en un valor del entorno de 1,5, similar a los tejidos de respuesta tardía que son más sensibles a fracciones de dosis mayores,^(3,4,30) por lo que se considera viable la utilización de esta tecnología que consiste en la administración de fracciones altas de radiación asociadas a un sistema de fijación que asegure la mayor inmovilidad del volumen blanco.

A la fecha hay sólo dos estudios publicados, no prospectivos aleatorizados, con resultados muy promisorios aunque aún con escaso seguimiento.^(18,28)

Conclusiones

Lo hacemos con tres conceptos:

1. **Está fuera de discusión que las dosis que se deben administrar en radioterapia externa (o su equivalente biológico en braquiterapia) es de 75 Gy o superior.**
2. **Cuanto mayor la precisión de la técnica mayor la importancia de la motilidad prostática para su aplicación en todo su potencial.**
3. **Las técnicas en desarrollo deben ser validadas con los mayores niveles de evidencia.**

Es en el marco de estos conceptos que se deben tomar las decisiones terapéuticas en cuanto a la indicación de su aplicación.

Bibliografía

1. Al-Mangani A et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008 72(4):980–988
2. Bachand F et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009 73(3):679–684
3. Brenner DJ et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;43:1095–1101
4. Brenner DJ et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 47:538–539
5. Cahlon O et al. Semin Radiat Oncol 2008 18(1):48–57
6. Chism DB et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003 55(1):71–77
7. Chung PW et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004 60(1):329–334
8. Critz et al. J Urol 2000 164(3 Pt 1):738–741
9. De Crevoisier R et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005 62(4):965–973
10. Dearnaley DP et al. Lancet Oncol 2007 8(6):475–487
11. Demanes DJ et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005 61(5):1306–1316
12. Demanes DJ et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007 69(3 Supl 1):S83
13. Galalae RM et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002 52(1):81–90
14. Galalae RM et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004 58(4):1048–1055
15. Ghilezan MJ et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005 62(2):406–417
16. Grimm et al. Ijrobp 2001 51(1):31–40hanks Ge Et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998 41(3):501–510
17. Jani AB et al Prostate Cancer Protatic Dis 2007 10(1):82–86
18. King CR et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009 73(4):1043–1048
19. Kotte AN et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007 69(2):419–425
20. Kuban DA et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008 70(1):67–74
21. Kupelian PA et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005 62(5):1291–1296
22. Kupelian P et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007 67(4):1088–1098
23. Langen KM et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003 57(3):635–644
24. Langen KM et Al Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005 62(5):1517–1524
25. Lattanzi J et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999 43(4):719–725
26. Lawton CA et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991 21(4):935–939
27. Lips I et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007 69(3):656–661
28. Madsen BL et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007 67(4):1099–1105
29. Mark RJ et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009 75(3 Supl 1):S156
30. Martines AA et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 47:343–352
31. Mechalakos JG et al. Radiother Oncol 2002 62(3):261–265
32. Michalsky JM Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 46(2):391–402
33. Moseley DJ et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007 67(3):942–953
34. Nag S et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999 44(4):789–799
35. Namiki S et al. Jpn J Clin Oncol 2006 36(4):224–230
36. Orio P et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007 67(2):342–346
37. Owen R et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009 74(3):906–912
38. Peeters ST et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005 61(4):643–647
39. Peeters ST et al. J Clin Oncol 2006 24(13):1990–1996
40. Pollack A et al. J Clin Oncol 2000 18(23):3904–3911
41. Pollack A et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002 53(5):1097–1105
42. Rogers L et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006 66(3 Supl 1):S377–S378
43. Ryu JK et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002 54(4):1036–1046
44. Sandhu AS et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 48(3):643–647
45. Schallenkamp JM et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005 63(3):800–811
46. Serago CF et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002 53(5):1130–1138
47. Silvester JE e al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007 67(1):57–64
48. Slater JD et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004 59(2):348–352
49. Smit WG et al. Int Radiat Oncol Biol Phys 1990 18(1):23–29
50. Stock RG et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006 64(2):527–533
51. Stone NN et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009 73(2):341–34
52. Swanson TA et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007 69(3 Supl 1):S84–S85
53. Vora SA et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007 68(4):1053–1058
54. Zelefsky MJ et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998 41(3):491–500
55. Zelefsky MJ Cancer 1999 85(11):2460–2468
56. Zelefsky MJ et al. Radiother Oncol 2000 55(3):241–249
57. Zelefsky MJ et al. J Urol 2006 176(4 Pt 1):1415–1419
58. Zelefsky MJ et al. Ijrobp 2007 67(2):327–333
59. Zietman AL et al. Jama 2005 294(10):1233–1239

Peculiaridades de las personas mayores a tener en cuenta en los cuidados al final de la vida

Dra. Sarah Levi*

La llamaban Gloria por lo que significó al nacer para su padre. Su nombre, María González.

Era una pequeña mujer mayor de ojos celeste cielo, a quien conocí en la policlínica del Departamento de Geriátría del Hospital de Clínicas. En su primera consulta detectamos signos de síndrome de vena cava superior. Fue ingresada para ser estudiada.

Introducción

La población mundial está envejeciendo rápidamente. Uruguay, no escapa a esta realidad siendo uno de los países más envejecidos de las Américas. El 17% de nuestra población es mayor de 60 años y el 13% es mayor de 65 años.⁽¹⁾

Al 2050 la personas mayores de 60 años constituirán el 24,5% de la población de nuestro país (proyecciones CELA-DE-CEPAL, 2000).

Estamos en fases avanzadas de transición demográfica y epidemiológica como se observa en los países desarrollados, lo que determina un envejecimiento de la población, la progresión de las enfermedades crónicas y el desarrollo de patologías y condiciones que son más frecuentes en las personas mayores.

La franja que más crece es la de mayores de 85 años (envejecimiento del envejecimiento).

Las insuficiencias crónicas de órganos vitales, el cán-

cer, las demencias, son algunas de las enfermedades que en sus etapas avanzadas, conducen a las personas a la muerte de una forma progresiva.

En algunos casos, será por la propia enfermedad y en otros por la aparición de complicaciones.

Si bien en algunas enfermedades como el cáncer, puede predecirse de forma más o menos certera la expectativa de vida, no sucede lo mismo en el enfermo geriátrico no oncológico e incluso en muchos ancianos frágiles oncológicos.

Es así que en estos enfermos, además de priorizar el control sintomático, el soporte psicosocial y espiritual, la comunicación y el trabajo en equipo, se tratan procesos agudos intercurrentes que pueden modificar sustancialmente la calidad de vida de estas personas.

En 1993, por encargo del Ministerio de Sanidad, Sanz Ortiz, Gómez Batiste, Gómez Sancho y Núñez Olarte en el caso de enfermos de cáncer proponen una concepción más flexible, no tan basada y centrada en el pronóstico, y la definen mejor como una «situación» con múltiples factores que la conforman.^(2,3)

La OMS (2002) ha ido ampliando la definición de cuidados paliativos poniendo más énfasis en las necesidades de los enfermos y sus familias que en el pronóstico. «*El tratamiento paliativo es un enfoque que mejora la calidad de vida de los pacientes y sus familias, que se enfrentan a los problemas asociados a enfermedades amenazantes para la vida. Son aplicables de forma precoz en el curso de la enfermedad en conjunción con otros tratamientos que pueden prolongar la vida.*».

Por lo anterior, esta definición es aplicable no sólo al enfermo geriátrico.

El envejecimiento

Es un proceso decreciente, universal, progresivo e irreversible, que se inicia una vez que finalizó el crecimiento, cuan-

* Geriatra– Gerontóloga. Docente (grado 3) UDA en Cuidados Paliativos
Diplomatura en Cuidados Paliativos del Adulto
Servicio de Oncología Clínica. Facultad de Medicina. UdelaR
Geriatra responsable de la Unidad de Cuidados Paliativos del Hospital
Centro Geriátrico Dr. Luis Piñeyro del Campo. ASSE
Presidenta de la Sociedad Uruguaya de Medicina y Cuidados Paliativos (SUMCP)
directivasumcp@gmail.com
sleviy@yahoo.com

do el organismo alcanza su máxima vitalidad, alrededor de los treinta años.⁽⁴⁾

A partir de ese momento comienza un descenso gradual de las funciones que termina con la muerte.

La jubilación actualmente es la determinante para considerar a alguien como adulto mayor, sin un real criterio biológico.

La franja de edades mayor a los 65 años, es la más heterogénea de todas, es así que hay personas sanas que poco se diferencian de otras de menor edad, pasando por un abanico de situaciones diversas hasta llegar a la fragilidad.

La edad como criterio aislado, es insuficiente para evaluar, cuantificar y definir, las necesidades de una persona mayor enferma.⁽⁵⁾

Los cambios fisiológicos asociados a la edad no se manifiestan clínicamente mientras el organismo está en reposo, pero sí ante situaciones de estrés (ejercicio, enfermedad, fármacos).

Existe una mayor lentitud en los sistemas homeostáticos.

El envejecimiento determina cambios en todos los aparatos y sistemas, por lo que la farmacodinámica y la farmacocinética son diferentes a la del adulto joven.

La fragilidad

La fragilidad se define como la disminución progresiva de la capacidad de reserva y adaptación de la homeostasis del organismo (homeostenosis) que se produce con el envejecimiento. Está influenciada por factores genéticos (individuales) y es acelerada por enfermedades crónicas y agudas, hábitos tóxicos, desuso y condicionantes sociales y asistenciales.⁽⁶⁾

Este estado antecede a la discapacidad y a la dependencia, a través de la pérdida de reserva funcional que origina vulnerabilidad a estresores.

Los mayores de 75–80 años son los que muestran un mayor grado de fragilidad, tienen mayores necesidades y problemas.

Datos de España reflejan una prevalencia de fragilidad del 27,3% y de prefragilidad del 50,9% en los mayores de 65 años de la comunidad.⁽⁷⁾

En su patogenia predomina un desbalance energético metabólico, que es un predictor de eventos adversos en las personas mayores.

La inflamación crónica de bajo grado es un factor determinante para desarrollar el síndrome de fragilidad y enfermedad crónica.

Características de las personas mayores

Existen características específicas en este colectivo, a destacar:

1. **Pluripatología:** presencia de múltiples enfermedades, entre cuatro y cinco.
2. **Cronicidad:** las enfermedades que presentan tienden a la cronicidad e invalidez.
3. **Presentación atípica y larvada de las enfermedades:** los síntomas se presentan de una forma diferente a la del adulto joven. Las enfermedades son oligosintomáticas o no se manifiestan relacionadas directamente con el órgano enfermo.
 - El **dolor** es muchas veces vivido por el propio enfermo como parte normal del proceso de envejecimiento por lo que frecuentemente no lo refiere. Puede tener dificultad en expresar el o los dolores que presenta. A medida que avanza el deterioro cognitivo y la incapacidad funcional disminuye la demanda para aliviar el dolor, por lo que hay que ser acusados observadores del lenguaje del cuerpo, así como de cambios en el comportamiento. En estas situaciones la familia y el personal cuidador son válidos interlocutores del sentir del enfermo.⁽⁸⁾
 - La **fiebre** no es frecuente, en el curso de infecciones.
 - La **taquicardia** nos debe hacer pensar en la posibilidad de una infección.
 - Los **cuadros confusionales** son frecuentes. Son una forma de reacción inespecífica que tienen las personas mayores para manifestar la presencia de distintas noxas. En general su causa no se encuentra en el cerebro. Múltiples causas desde el dolor, infecciones, trastornos hidroelectrolíticos, descompensación de enfermedades crónicas, hasta un cambio de su ambiente habitual, como puede ser una hospitalización pueden determinarlos.
3. **Déficits sensoriales:** visual y/o auditivo aíslan al anciano de su medio social y familiar, así como determinan dificultades en la comunicación.
4. **Polifarmacia:** ingesta de más de tres medicamentos.
5. **Síndromes geriátricos:** son un conjunto de situaciones clínicas de alta prevalencia sobre todo en los frágiles, que pueden estar determinados por una o múltiples etiologías. Se destacan: las caídas, el deterioro cognitivo y las demencias, la incontinencia urinaria y/o fecal, la inmovilidad, la declinación en la capacidad funcional, la depresión, los trastornos del sueño.
6. **Mayor conspiración del silencio:** en los familiares e incluso desde el ámbito sanitario, es frecuente el paternalismo, se tiende a subestimar al anciano en cuanto a la toma de decisiones de su propia vida y evitan comunicar el diagnóstico. Es importante saber que a pesar de tener algún grado de deterioro hay muchos aspectos que la persona puede estar en condiciones de decidir, por lo que debemos promover siempre la autonomía del enfermo.

7. **Mayor aceptación de la muerte:** las personas mayores viven el morir y la muerte con mayor naturalidad que los jóvenes.
8. **Preocupación por presentar dependencia funcional que requiera los cuidados de terceros.**
9. **Requerir más tiempo para la información y la comunicación.**
10. **Mayor carga de cuidados** de enfermería por la dependencia en las actividades de la vida diaria.
11. **Ser cuidado por otro anciano** al haberse perdido un recurso antes existente con la entrada de la mujer al mercado laboral.
12. **Sobrecarga del cuidador, por ser enfermos que llevan años de evolución con patologías crónicas previo a su fallecimiento.**
13. **Alta probabilidad de enfermar y morir del cónyuge** durante el período de duelo.
14. **Mayor probabilidad de iatrogenia con el uso de fármacos.** Se deben utilizar fármacos de vida media corta. De preferencia introducir un fármaco por vez. Comenzar con dosis menores a las del adulto joven (un 50% menos). Evitar la utilización de anticolinérgicos, que pueden agravar un deterioro cognitivo previo. Tener en cuenta siempre las interacciones farmacológicas.

La Evaluación Geriátrica Integral

Es un proceso de diagnóstico, dinámico, multidimensional, normalmente interdisciplinario, diseñado para identificar y cuantificar los problemas médicos, mentales (cognitivos y afectivos), sociales y funcionales de los ancianos, con el fin de elaborar un plan general de tratamiento y un seguimiento a largo plazo, seleccionar los recursos más apropiados y determinar el mejor contexto para atender cada situación.^(9,10)

Difiere de la evaluación médica estándar en que se centra en ancianos frágiles, en sus complejos problemas, en que hace hincapié en el estado funcional y la calidad de vida, en la utilización de escalas de evaluación cuantitativas y en el trabajo interdisciplinario.⁽¹⁰⁾

Su objetivo principal es la persona mayor, su cuidador primario y su familia y no sólo la enfermedad.

Ancianos subsidiarios de Cuidados Paliativos

Son aquellos que presentan enfermedades o situaciones crónicas amenazantes para sus vidas, entre las que se destacan:

- Cáncer en estadio avanzado.
- Enfermedades avanzadas de órganos vitales: insuficiencia cardíaca, renal, hepática, pulmonar.
- Enfermedades neurodegenerativas: enfermedad de

Parkinson, demencia.

- Accidentes cerebrovasculares con gran incapacidad, no rehabilitables con complicaciones asociadas.
- Dependencia funcional total con complicaciones (infecciones, úlceras por presión).
- Fragilidad extrema con «incapacidad para remontar».

Cuidados continuados

Los cuidados de los ancianos frágiles dada la prevalencia de incapacidad de los mismos, deben ser preventivos, progresivos y continuados.

Gómez Batiste (1995) refiere que esta población requiere un «sistema» de recursos más que un «servicio» individual. Debe ser asistida en función de las necesidades que presente en diferentes niveles, desde la atención ambulatoria, domiciliaria, en hospitales de agudos, en centros de rehabilitación (media estancia) o de larga duración (centros socio sanitarios).

El objetivo de esta continuidad en los cuidados es garantizar tal como refiere la OMS: «*que una persona que no pueda valerse por sí misma pueda llevar una vida con la mayor calidad posible, el mayor grado posible de independencia, autonomía, participación, logros personales y dignidad humana*».

Los cuidados al final de la vida son parte de los cuidados que se brindan durante la vida de estas personas.

Nuestra experiencia en el Hospital Centro Geriátrico Dr. Luis Piñeyro del Campo

El actual Hospital Centro Geriátrico Dr. Luis Piñeyro del Campo comenzó un proceso de reconversión en junio del año 2001.

El objetivo fue transformar al entonces asilo en un Centro Geriátrico para personas mayores frágiles, usuarias del Ministerio de Salud Pública (MSP), actualmente de la Administración de los Servicios de Salud del Estado (ASSE).

Para ello se comenzó con un proceso de cambio no sólo en lo funcional (proceso) sino en lo arquitectónico (estructura), adecuando los distintos espacios para los ancianos con distinto tipo de necesidades.

En el marco de esta reconversión se nos convocó para crear una Unidad de Cuidados Paliativos. Se realizó una evaluación de la situación de las personas al final de la vida, constatándose inadecuado manejo sintomático, falta de información de los residentes con respecto a su enfermedad, desconocimiento médico del manejo de opioides y de los criterios que requerían cuidados al final de la vida, enfermería no entrenada, escasos cuidadores que satisfacían sólo necesidades básicas, falta de trabajo en equipo y falta de coordinación con otros sectores asistenciales.

De acuerdo a esa realidad se realizó un proyecto para

la creación de una Unidad de Cuidados Paliativos del Centro Geriátrico.

Se comenzó a funcionar en la misma planta de la Unidad de Alta Dependencia, compartiendo el personal (licenciadas en enfermería y auxiliares, licenciada en trabajo social, psiquiatra, fisiatra, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional, odontólogo, nutricionista y podóloga).

Se realizó un vademécum específico para cuidados paliativos en la persona mayor y se establecieron criterios de ingreso a la Unidad.

Se dictaron clases de información y capacitación al personal. Se realizó un curso básico de capacitación de 20 horas para el personal no médico del hospital.

El ingreso de los pacientes a la Unidad de Cuidados Paliativos (UCP) es desde las distintas Unidades Ejecutoras de ASSE de Montevideo (centros de salud, hospitales de agudos) del Hospital de Clínicas y desde las otras unidades de atención del propio hospital.

A los motivos de ingreso mencionados deben asociarse problemas sociales y económicos que impidan que esa persona pueda permanecer en su domicilio o ser cuidada en otro lugar.

Un 50% de los residentes asistidos en la UCP es portador de cáncer avanzado. Sigue en frecuencia un 35% de frágiles con «incapacidad para remontar».

Muchos de los ancianos oncológicos, a diferencia de otras edades, se comportan más como frágiles que como oncológicos, muriendo por enfermedades agudas intercurrentes y no por el cáncer.

Todos los egresos son por fallecimiento, no hay altas domiciliarias.

En enero de 2010 se comenzó con la reforma de la planta física, según el proyecto original. Dicha reforma finalizó en octubre de ese año.

La actual planta física de la Unidad de Cuidados Paliativos, consta de ocho habitaciones individuales, dos baños adaptados para personas mayores, un salón comedor con una *kitchenette*, un consultorio médico y un área de enfermería. No se ha inaugurado aún por la falta actual de personal de enfermería. Confiamos en que prontamente se podrá habilitar, de esta forma estaría completo el proyecto original en su totalidad.

Mejorará ostensiblemente la calidad de vida de los residentes y sus familias el tener la privacidad necesaria en esta etapa de la vida.

Gloria era portadora de un linfoma, no recibía tratamiento específico, había ingresado a la Unidad de Cuidados Paliativos del Servicio de Oncología Clínica. Me dirigí allí y conocí al Dr. Edgardo González quien me comunicó detalladamente los cuidados que estaba recibiendo. Me sentí identificada con la filosofía paliativa y solicité integrar la Unidad de Cuidados Paliativos del Servicio.

La respuesta fue positiva, pude acompañar a Gloria y a su familia hasta su fallecimiento, en su domicilio, en el Barrio Monterrey de Paso Carrasco, trabajando en equipo interdisciplinario, gran diferencia a asistir solo a alguien que va a morir.

Ya han pasado más de 15 años, mi recuerdo por Gloria persistirá por siempre; mi más profundo agradecimiento al Prof. Ignacio Musé, a la Prof. Graciela Sabini y al Prof. Roberto Levin por haberme permitido ser parte de ese Equipo inolvidable de Cuidados Paliativos.

Sin dudas, por todos ellos hoy estoy escribiendo este artículo.

Bibliografía

1. Instituto Nacional de Estadística—Censo 1996
2. Gómez Batiste X. Principios de la terapéutica y la organización de los cuidados paliativos. En: Gómez Batiste X, Porta J, Stjernsward J. Organización de servicios y programas de cuidados paliativos: Madrid, Arán Ediciones, 2005; 21–53.
3. Sanz J, Gómez Batiste X, Gómez Sancho M, Núñez Olarte JM. Cuidados Paliativos: Recomendaciones de la Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL). Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1993.
4. Ruiz Torres A. Biología del envejecimiento. En: Guillén Llera F, Ruipérez Cántera I. Manual de geriatría. 3ª. Ed. Barcelona: Masson SA, 2003; 15–28.
5. Kessel H. La edad como criterio. Med Clin (Barc), 1998;110:736–739
6. Baztán Cortés JJ, González Montalvo JI, Solano Jaurrieta JJ, Hornillos Calvo M. Atención sanitaria al anciano frágil: de la teoría a la evidencia científica. Med Clin (Barc) 2000; 115: 704–717
7. Abizanda Soler P. Actualización en fragilidad. Rev. Esp Geriatr Gerontol. 2010.doi:10.1016/j.regg.2009.10.010
8. Levi S. Cuidados Paliativos en las personas mayores. En: Savio I, Lucero R, Fierro A, Levi S, Atchugarry M, Casali G, Rolando D. Manual de geriatría y psicogeriatría. Montevideo: Oficina del Libro FEFMUR, 2004: 145–156.
9. Rubenstein LZ, Rubenstein LV. Evaluación geriátrica multidimensional. En: Tallis RC, Fillit HM. Brocklehurst's Geriatría. Madrid: Marbán Libros, 2005: 291–299.
10. Savio I. Evaluación geriátrica integral. En: Savio I, Lucero R, Fierro A, Levi S, Atchugarry M, Casali G, Rolando D. Manual de geriatría y psicogeriatría. Montevideo: Oficina del Libro FEFMUR, 2004: 31– 43.

Por la salud de nuestros niños y niñas Hogares libres de humo de tabaco

Mag. Elsa Ferradini¹, Lic. Bibiana Sologastoa², Lic. Selva Sanabia², A.S. Dolores Larrosa²

Basados en la publicación del Área de Educación Poblacional de la Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer: «Por la salud de nuestros niños y niñas Hogares Libres de Humo de Tabaco» de julio de 2009



El tabaco es la droga que más se consume en el mundo y la causa global más importante de muerte, enfermedad y discapacidad. Los daños no sólo se deben a los efectos dañinos del humo de tabaco en los fumadores activos sino también por las consecuencias del aire contaminado por humo de tabaco, al cual están sometidos millones de personas, gran parte de ellos niños y niñas, exposición violatoria del derecho básico de respirar un aire limpio y libre de contaminantes tóxicos y cancerígenos. En Uruguay el cáncer es la segunda causa de muerte (representa el 24,8% de las muertes totales) luego de las enfermedades cardiovasculares, según datos epidemiológicos del Ministerio de Salud Pública del año 2008. Es el factor de riesgo evitable más im-

portante y al que se lo vincula con diferentes tipos de tumores, en particular uno de los de mayor incidencia y mortalidad en el hombre y que viene ascendiendo en la mujer, que es el **cáncer de pulmón**.

Desde 1994, la Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer trabaja con instituciones y organizaciones de la sociedad civil desarrollando una tarea de información y educación sostenida para lograr cambios de comportamiento y de esa forma, ambientes libres de humo de tabaco.

Previo a la vigencia en el año 2006 del Decreto que hace de Uruguay el primer país de las Américas libre de humo de tabaco, la Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer realizó, como se mencionaba, una educación permanente apoyada en los medios de comunicación, lo cual facilitó la aceptación generalizada de la normativa, habiéndose logrado previo al mismo 786 edificios libres de humo de tabaco en todo el país.

En el año 2008, el Área de Educación Poblacional se postula a un *Grant* de la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC), presentando un proyecto titulado “Por La Salud de Nuestro Niños y Niñas: Hogares Libres de Humo de Tabaco”; el mismo fue seleccionado para su desarrollo y tiene por finalidad elaborar materiales de apoyo a las actividades educativas.

En el año 2009 se convoca a representantes de la Sociedad Uruguaya de Pediatría, Instituto de la Niñez y la Adolescencia del Uruguay (INAU), Facultad de Medicina, UdeLaR, Ministerio de Salud Pública (MSP) con la finalidad de actualizar y unificar criterios y de esa forma contar con la información científica que permitió la edición de una publicación titulada “**Por la Salud de Nuestro Niños y Niñas: Hogares Libres de Humo de Tabaco**”. Además de la información científica la publicación cuenta con capítulos referidos a la legislación nacional sobre el tema y sugerencias y estrategias para desarrollar programas educativos para crear hogares libres de humo de tabaco.

Siendo nuestro objetivo implementar estrategias infor-

1. Coordinadora del Área de Educación Poblacional

2. Asistentes

mativas y educativas que permitan lograr el mayor número de hogares 100% libres de humo de tabaco, se propone: en primera instancia unificar criterios con el equipo de salud del primer nivel de atención para el abordaje de esta temática, con una perspectiva interdisciplinaria, pasando de la concepción biomédica de la salud a una concepción integral de la misma. En segundo lugar seleccionar modalidades de abordaje a nivel poblacional con los aportes del sector salud y las organizaciones de la sociedad civil.

Concomitantemente tener encuentros con representantes de los medios de comunicación, para que comprendan la importancia de este problema, lo que nos permitirá reforzar masivamente las actividades educativas que se realicen. Asimismo, elaborar distintos tipos de materiales educativos para uso institucional, grupal y comunitario.

En base a esta propuesta se define la metodología que se llevó adelante en Montevideo por el personal del Área y en el interior por los Movilizadores Comunitarios.

En el año 2010 se tomó contacto con 251 instituciones de todo el país vinculadas fundamentalmente a la niñez; en ese tiempo se realizan 273 talleres en los cuales participaron 5262 personas.

En algunas instituciones (24) se logró entrar en la etapa de seguimiento de la problemática e involucrar a los participantes, los que se van convirtiendo paulatinamente en potenciales multiplicadores de la idea.

La metodología de abordaje fue mediante talleres: espacios de construcción colectiva donde intervienen el pensar, sentir y actuar de los participantes. Los mismos se coordinan por el Movilizador Comunitario y médicos referentes del lugar donde se realiza la actividad. La población objetivo la integran referentes de instituciones, organizaciones y grupos que trabajan preferentemente con niños (CAIF, Club de niños, Educación Primaria, etc.).

El desarrollo de la actividad consiste en una introducción al tema, donde se pretende dar una visión general de lo que es el humo de tabaco, luego se plantea la relación que existe entre la salud de niños y niñas y el daño que produce el humo de tabaco y por último se brinda información general sobre la legislación existente a nivel nacional e internacional.

Se busca desmitificar algunos conceptos erróneos, arraigados socialmente, como por ejemplo: que se evitan los daños al irse a fumar a otra habitación, o encender un ventilador, extractor de aire o aire acondicionado, o abrir las ventanas y al fumar soplar el humo hacia fuera, o elegir una habitación para fumar, usar *spray* (aerosoles), velas o incienso, porque está científicamente comprobado que los sistemas de ventilación eliminan parte del olor y aspecto del

humo de tabaco pero **ninguno elimina los riesgos para la salud. Cuando se fuma en una habitación se contaminan los demás ambientes del hogar.**

A modo de cuantificación de lo realizado en todo el país durante un período que abarcó 9 meses, pudimos observar los siguientes resultados a nivel institucional:

225 involucradas
117 iniciando la tarea
87 realizaron actividades educativas
21 en fase de evaluación y seguimiento

Como ejemplo de algunas de las actividades que se llevan adelante mencionamos:

- Trabajo con docentes de Instituto de Formación Docente.
- Relevamiento de información con padres, en la puerta de comercios.
- Actividades con profesores de educación física.
- Jóvenes arman blog sobre el tema.
<http://www.ecaprimerotresmedanos.blogspot.com/>
- Participación de niños en programas de TV, difusión de mensajes de niños en radios comunitarias.
- Recorrida del barrio niños y padres junto a maestras informando.
- Entrega de materiales en comercios.
- Boletín escolar y cartelera sobre el tema.
- Actividades con embarazadas y madres en salas de espera.
- Incorporación del tema en tesis de grado en escuela de enfermería.

Presencia en eventos: feria de la salud, cometeada, muros de expresión.

Nuestra sociedad tiene una deuda con el derecho de los niños y jóvenes y es imprescindible protegerlos en los hogares y automóviles particulares. Por lo tanto nuestra intervención está dirigida a implementar acciones para progresivamente ir logrando el mayor número posible de hogares libres de humo de tabaco.

La protección de la salud de embarazadas, bebés, niños y niñas es un desafío ético a nivel social que debe ser resuelto mediante actividades sistematizadas de promoción y prevención en el transcurso del tiempo.

A través de este documento hacemos una solicitud a los adultos para que comiencen a actuar en forma responsable con el fin de garantizar a nuestros niños y niñas, su derecho a un entorno seguro, libre de humo de tabaco, en el que puedan crecer y convertirse en adultos sanos.

CENTRO DE CÁNCER DIGESTIVO. Prevención y Detección Precoz del Cáncer Colo–rectal

Dr. Eduardo Fenocchi

Coordinador Programa de Cáncer Digestivo – Pronacan
Jefe del Centro de Cáncer Digestivo – INCA

El cáncer colo–rectal (CCR) constituye un importante problema sanitario al ocupar los primeros lugares en incidencia y mortalidad por cáncer, tanto en hombres como mujeres. Los avances diagnósticos y terapéuticos en las áreas de endoscopia, cirugía, radioterapia y quimioterapia sólo han modificado parcialmente el pronóstico de la enfermedad avanzada, que continúa siendo una presentación frecuente.

Por ello el 5 de junio de 1998, la ordenanza N° 290 del MSP dispuso la creación del Programa de Cáncer Digestivo, actualmente incorporado a los programas del PRONACAN, que tiene como objetivos coordinar todas las actividades de prevención primaria, detección precoz y reducción de la incidencia y mortalidad de los tumores digestivos; en esa línea se inauguró en 1999 el Centro de Cáncer Digestivo del Instituto Nacional de Cáncer, como herramienta ejecutora del Plan Nacional de Prevención y Detección Precoz de Cáncer Colo–rectal.

Un elemento importante a destacar y que sirve de base para los programas de *screening* (tamizaje) es que es el CCR es uno de los cánceres mejor estudiados desde el punto de vista de su carcinogénesis, demostrándose que en un 90% de los casos hay una fase adenomatosa precancerosa, de larga evolución (5 a 7 años), lamentablemente asintomática. Por lo tanto, la detección de lesiones pre–cancerosas como los pólipos adenomatosos así como el diagnóstico del cáncer en sus estadios iniciales, tienen un probado valor ya que está ampliamente demostrado que la supervivencia está relacionada a la extensión tumoral. Además de presentar un mejor pronóstico, incluso con posibilidades de curación, la detección precoz ofrece la alternativa de utilizar el tratamiento endoscópico (polipectomía o mucosectomía) o en caso de ser necesario, un tratamiento quirúrgico menos agresivo.

La imposibilidad material de realizar colonoscopia a toda la población de riesgo, ha llevado a que se busquen instrumentos de pre–selección como es

la detección inmunológica de sangre oculta en materias fecales; de esta forma alrededor del 10 – 12% de la población estudiada necesitará una colonoscopia.

La población que debe ser incluida en el **Plan de Detección Precoz** debe comprender a todas las personas mayores de 45 años, con especial énfasis a los comprendidos entre 50 y 70 años, dado que es en este grupo donde se observa una mayor incidencia del CCR. Por lo tanto será necesario en ellos averiguar, como primer paso, la existencia de sintomatología que pueda sugerir la presencia de un CCR; de ser así, se deberá estudiar al paciente directamente con endoscopia y/o radiología.

En quienes no presentan síntomas, se evaluará la presencia de factores de riesgo, generándose de esa forma dos grupos: **Riesgo promedio** y **Riesgo aumentado**.

La **Población con Riesgo promedio** será incluida en el plan de screening y comprende a todas aquellas personas entre 50 y 70 años, sin síntomas, sin antecedentes y sin colonoscopia previa en los últimos cuatro años; a ellos se les realizará la detección inmunológica de sangrado digestivo oculto. Frente a un test negativo, el mismo será repetido cada dos años. En caso de un test positivo, se indicará un estudio endoscópico de colon, el cual deberá ser completo; de ser necesario se podrá complementar con un colon por enema. Si la colonoscopia y/o el colon por enema no muestran lesiones colónicas, será aconsejado estudiar el tracto digestivo superior mediante endoscopia alta.

En los pacientes cuyo estudio colónico pone de manifiesto patología se hará la diferenciación entre lesiones neoplásicas y no neoplásicas; las no neoplásicas serán tratadas de acuerdo al tipo de lesión y el paciente repetirá el estudio inmunológico en 5 años. Las lesiones neoplásicas (adenomas o cáncer) serán pasibles de tratamiento endoscópico y/o quirúrgico, de acuerdo con su tamaño, grado de invasión y locali-

zación. Estos pacientes a los que se les diagnosticó una lesión neoplásica deben ser controlados con colonoscopia siguiendo los parámetros que correspondan a cada caso y no deben ser seguidos con fecatest inmunológico.

La **Población con Riesgo aumentado** son aquellos pacientes de cualquier edad, con antecedentes familiares o personales de cáncer colo-rectal, pólipos adenomatosos, poliposis familiar (fap), cáncer colo-rectal hereditario no asociado a poliposis (HNPCC), colitis ulcerosa crónica y/o enfermedad de Crohn. Son incluidos en el plan de vigilancia y de acuerdo a la patología que presentan, se aplicaran los exámenes y controles necesarios, así como la edad de inicio de los mismos.

Para llevar adelante este **plan de screening** es necesaria la difusión masiva de la metodología tanto a los profesionales de la salud como a la población, la intervención en los consultorios preventivos o de atención primaria y las campañas audiovisuales. La principal herramienta de rastreo poblacional es la detección de sangre oculta en heces. El 100% de los tumores colo-rectales avanzados y el 80% de los precoces o de los adenomas mayores a 10 mm sangra; este sangrado puede ser intermitente, distribuirse desigualmente en la materia y fundamentalmente no ser macroscópicamente visible. Este concepto de microsangrado ha llevado a que se desarrollaron diferentes exámenes tendientes a identificar pacientes portadores de lesiones sangrantes, generalmente asintomáticos.

El fecatest inmunológico está basado en la detección inmunológica, en las heces, de hemoglobina humana semidegradada. Su uso es simple, no requiere de dieta previa y presenta una sensibilidad entre 91-95%, una especificidad entre 96-98% y un valor predictivo positivo del 60%. La presencia de un fecatest positivo indica sangrado oculto debido a cualquier patología (benigna o maligna) y debe ser seguido de estudios más específicos para determinar la causa del sangrado (colonoscopia). Este es el estudio total del colon mediante equipos de videoendoscopia que permite la adecuada detección de lesiones incipientes y avanzadas intraluminales; tiene una alta sensibilidad y especificidad (cercana al 95%) y además posibilita la toma de muestras biópsicas, la práctica de tinciones y habilita a efectuar procedimientos terapéuticos, como la polipectomía (extirpación del pólipo para su completo estudio histológico) o la mucosectomía (remoción de lesiones planas o deprimidas).

El Plan se ha expandido en forma gradual, iniciándose en el INCA y posteriormente se fueron incorporando los Centros de Salud de la RAP en Montevideo y área metropolitana; el ingreso de varias instituciones privadas se dio posteriormente y luego, en forma paulatina, los diferentes departamentos del interior del país, mediante sus instituciones públicas y/o privadas lo que hacen que en la actualidad los puestos de captación de pacientes sean 70. Aun quedan por incorporarse los departamentos de Rocha, Cerro Largo y Florida, los que seguramente lo harán en el correr del presente año.

Los resultados, desde los primeros estudios pilotos realizados hasta la actualidad, muestran cifras comparables a planes o programas similares de países del primer mundo. Formamos parte del Comité de *Screening* de Cáncer Colorrectal de la Organización Mundial de Endoscopia (WEO) y de la *International Digestive Cancer Alliance* (IDCA), donde estos resultados son presentados anualmente junto a los de los programas de *screening* de los demás países miembros.

Con más de 60.000 mil test entregados, las tasas de positividad de los mismos se ubican en un 12%, lo que significa que han debido someterse a estudios endoscópicos del colon más de 5000 pacientes, con una tasa de detección de lesiones neoplásicas del 40%. De ellas 30% es adenoma y 10% es cáncer (precoz o avanzado). En resumen, de cada 100 test entregados, son devueltos 90; de ellos, 12 son positivos, pero solamente 10 pacientes aceptan hacerse la colonoscopia. En ellos, dos no tienen lesiones colónicas, cuatro tienen patología no neoplásica y cuatro tiene lesiones neoplásicas (tres adenomas y un cáncer).

Los resultados que ya se han obtenido muestran la factibilidad del desarrollo de este tipo de programa en nuestro país, por lo que debemos continuar trabajando para incorporar más lugares de captación, cubrir los departamentos restantes y optimizar los recursos. Desde el año pasado, a través de la obligación de realizarse este tipo de test en el Programa Previniendo (desarrollado en Treinta y Tres, Tacuarembó y Río Negro) y en las Metas Asistenciales del JUNASA para los mayores de 45 años, hemos tenido un importante incremento en la entrega de test. Esto significa un doble desafío, por un lado mantener el sistema de información y registro eficiente y por otro una responsabilidad sanitaria de contar con los test suficientes para esta demanda que se incrementa diariamente.

Normas de publicación

Generalidades

Los artículos entregados para su publicación en **Revista de Oncología Médica** deberán adecuarse a las siguientes normas. Recuerde respetar y atenerse a las mismas para evitar retrasos en la edición de sus trabajos.

Los trabajos serán inéditos y originales. Una vez entregados no podrán ser presentados en otra publicación, salvo que hayan sido rechazados por el Consejo Editorial. Tampoco se aceptarán trabajos con modificaciones parciales que no cambien sustancialmente el contenido del mismo, ya presentados o publicados en otra revista.

El manuscrito, redactado en español, se presentará escrito en computadora PC compatible, usando MS Word® o un programa compatible de procesamiento de textos, en papel de formato estándar A4, **impresas de un solo lado, a doble interlineado**, con un margen lateral de 4 cm, un original y dos copias impresas además de un CD conteniendo toda la información por separado (textos por un lado, tablas y cuadros por otro, gráficos por otro y figuras, fotos e ilustraciones por otro lado).

Las tablas y las figuras se presentarán en archivos separados del texto, en procesadores adecuados a su fin, en el soporte electromagnético preferido, debidamente identificados y ordenados. Las tablas se pueden presentar en archivos de extensión original .xls o .doc, sin tramas ni texturas de fondo, en blanco y negro. Los archivos de **las figuras, fotos e ilustraciones** —siempre aparte de los archivos de textos y tablas; **nunca insertadas entre los textos o copiadas de publicaciones electrónicas alojadas en la web**—, se deben presentar en extensiones .tif, en blanco y negro o escala de grises, a una resolución de salida de **300 dpi**.

El manuscrito debe ir acompañado con una carta de presentación y la firma y autorización de todos los autores, aprobando los resultados del trabajo, declarando la no presentación simultánea o la publicación previa del trabajo en otros libros o revistas nacionales o internacionales.

Los artículos serán vistos por el Consejo Editorial quienes valorarán la forma y el contenido y someterán los artículos al arbitraje por pares, de lo que pueden surgir las siguientes posibilidades: 1) aceptados sin modificaciones; 2) publicados previas modificaciones aceptadas por los autores y 3) no aceptados. Los motivos de la no aceptación y de las correcciones propuestas serán notificadas a los autores.

Presentación del trabajo

Los trabajos deben presentarse de acuerdo a las siguientes normas:

Las páginas deben numerarse consecutivamente arriba y a la derecha. Tablas y figuras: debe señalarse en el texto el lugar donde referirse a la tabla o a la figura. (No incluir ni tablas ni figuras en el texto). Cada tabla o ilustración debe imprimirse en papel por separado con el título y la leyenda correspondiente y debe guardarse en el CD en un archivo separado.

Página del título. Debe incluir:

- Título del artículo redactado en forma concisa pero informativa, con subtítulos si corresponde.
- Nombre completo de cada autor, con la mención del grado académico más alto.
- Cargos docentes o científicos que ocupa (n), nombre del departamento, institución o dependencia de actúa (n).
- Nombre del departamento o institución responsable.
- Nombre, dirección, teléfono, fax o e-mail del autor responsable de la correspondencia acerca del manuscrito.
- La fuente o apoyo en forma de subvenciones, equipos, fármacos o todos ellos.

Resúmenes y palabras clave:

La segunda página del manuscrito debe contener un resumen **en español, portugués e inglés**, de no más de 250 palabras ordenado de la siguiente manera: Introducción, Material y Método, Resultados, Conclusiones, donde se establezcan los objetivos del estudio o investigación, los procedimientos básicos, los principales descubrimientos y las conclusiones finales. Deben enfatizarse los aspectos nuevos e importantes del estudio y las observaciones.

Se debe **usar la forma impersonal**, omitiendo juicios críticos o comentarios sobre el valor del artículo y se evitarán las citas de autores y las referencias a tablas, cuadros e ilustraciones. Palabras clave: se utilizará un máximo de 10, que se colocarán a continuación de los resúmenes. Deberán describir el contenido del artículo y facilitar su inclusión en índices, dentro de lo posible de acuerdo a los descriptores *MeSH*.

Texto.

Comenzará en la página 3. En general, aunque no necesariamente, constará de las siguientes secciones: Introducción – Revisión de la literatura – Material y Método – Resultados – Discusión – Conclusiones. En artículos muy extensos podrán ser necesarios más subtítulos.

Introducción.

Se exponen con claridad la naturaleza, los fundamentos y los objetivos del estudio, dando una idea de su alcance e importancia, así como de las limitaciones. Los objetivos deben figurar al final de la introducción.

Revisión de la literatura.

Debe basarse en una revisión lo más exhaustiva posible, que permita actualizar los conocimientos en los asuntos que tengan relación directa y específica con el trabajo en cuestión. Es conveniente evitar el exceso de citas, sometiéndolas previamente a una selección que asegure coherencia y unidad temática.

Material y método.

Se describen los procedimientos utilizados, de forma que el lector pueda juzgar sobre la propiedad de los métodos y el grado de precisión de las observaciones. Se identifican los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos en forma detallada, de manera de permitir la reproducción de los resultados. Se darán referencias sobre métodos es-

tablecidos, incluyendo además, en este caso, una breve descripción. Se describirán los métodos nuevos o modificados sustancialmente, explicando las razones de su uso y evaluando sus limitaciones. Los procesos químicos y fármacos utilizados se mencionan por principio activo, incluyendo dosis y forma de administración. No deben mencionarse nombres de pacientes, iniciales o número de ingreso a los hospitales.

Normas éticas.

Cuando se presenten experimentos sobre seres humanos, se indicará si los procedimientos que se siguieron estaban de acuerdo con las normas éticas del comité responsable (institucional o regional) o con la declaración de Helsinki en la versión revisada de 1996,

Estadística.

Describir los métodos estadísticos con suficiente detalle como para permitir al lector preparado, el acceso a los datos originales que verifique los resultados que se presentan. Cuantificar los hallazgos, siempre que sea posible y presentarlos con los indicadores apropiados de medición de error o de incertidumbre (como los intervalos de confianza). Se debe evitar el fiarse exclusivamente de comprobaciones de hipótesis estadísticas, como el uso de valores de *p*, que no permiten transmitir una información cuantitativa importante. Se debe discutir la elegibilidad de los sujetos de experimentación. Se deben dar detalles sobre la aleatorización. Se han de describir los métodos, y el éxito de cualquier tipo de técnica para observar a ciegas. Informar sobre complicaciones del tratamiento. Precisar el número de observaciones. Mencionar los casos perdidos de la observación (como los abandonos en un ensayo clínico). Las referencias para el diseño del estudio y los métodos estadísticos se deberán remitir, cuando sea posible, a trabajos estándar (con páginas consignadas), en lugar de remitir a los trabajos donde los diseños o métodos fueron originalmente publicados. Especificar cualquier programa de computadora de uso general utilizado.

Resultados.

Es el informe riguroso de la observación experimental. Debe presentarse en forma clara, concisa y lógica, utilizando cuadros, estadísticas gráficas y otras ilustraciones que permitan una mejor interpretación de los hechos que se quieren demostrar. Deben ajustarse a los objetivos planteados en la introducción.

Discusión.

Se abre juicio sobre los resultados obtenidos, se explica, discute y puntualiza su idoneidad y sus limitaciones, comparándolos con los de otros autores. Se debe mostrar cómo los datos obtenidos en los resultados pueden llevar al planteo inicial.

Conclusiones.

Se destacan los descubrimientos o aportes importantes del trabajo los que deben estar íntegramente respaldados por los resultados y ser una respuesta los objetivos de la investigación.

Agradecimientos.

Se dirigen solamente a aquellas personas que han contribuido sustancialmente al estudio.

Bibliografía

Las referencias bibliográficas se numerarán consecutivamente, en el orden en que aparecen mencionadas en el texto. Las referencias que sólo se citan en tablas o figuras, deben numerarse según la aparición de las mismas en el texto. Se redactarán de acuerdo con la forma adoptada por la Biblioteca Nacional de Medicina de los EE.UU., empleada en el Index Medicus. Los títulos de las revistas se abreviarán, de acuerdo con el estilo adoptado por el Index Medicus, para lo que deben consultarse las publicadas anualmente, en el número de enero. Para las revistas latinoamericanas, se utilizarán las abreviaturas del Index Medicus Latinoamericano. Debe evitarse el uso de observaciones no publicadas. El autor debe verificar las referencias en las publicaciones originales.

Artículos de publicaciones periódicas.

Autor o autores del artículo. Título. Título abreviado de la revista, año de publicación; volumen: páginas. Se mencionarán hasta seis autores. Cuando el artículo tenga siete o más, se mencionarán los seis primeros, seguidos de la expresión latina *et al.*

Libros y otras monografías.

Los datos bibliográficos se ordenan, en general, de la siguiente forma: Autor. Título. Subtítulo. Edición. Lugar de publicación (ciudad): editorial. Año; páginas o volumen.

Autor personal.

Se menciona el apellido del autor y la inicial del nombre, todo en mayúsculas. En caso de varios autores, se mencionan todos separados por una coma. La inicial del nombre no lleva punto.

Autor corporativo.

Es la entidad responsable del trabajo. Se la menciona en su idioma original, en forma desarrollada.

Título y subtítulo.

Se anotan tal como aparecen en la publicación.

Edición.

Se indica en números arábigos, seguida de la abreviatura ed. Ejemplos: 5^a ed. 6th ed. 5^{eme} ed. Si es primera edición, no debe anotarse.

Pie de imprenta.

Lugar de publicación (ciudad): editor (se menciona el principal, eliminando palabras como Compañía, Limitada, e Hijos, etc.) y año de publicación. Ejemplo: México: Interamericana, 1976.

Páginas.

Se menciona con números arábigos y puede comprender: número total de páginas: 729 p., Páginas consultadas: 724–729 (724–9). Volumen: v.5.

Parte o capítulo de un libro.

La ordenación de los datos bibliográficos es la siguiente: Autor. Título. Edición. (Si es la primera edición, no debe anotarse). Lugar de publicación: editor, fecha: páginas. La entrada principal se hace por el autor del capítulo, seguido del título y a continuación la referencia completa del libro, precedida de la expresión latina *in*. Congresos, Conferencias, Reuniones.

Se entran por el título del congreso, seguido del número, lugar de realización y fecha.

Tablas

Deben hacerse en hoja aparte, respetando el doble espacio, numeradas consecutivamente con números arábigos y con un título breve. Cada columna debe llevar un encabezamiento corto o abreviado. Las notas explicativas irán al pie de la página, lo mismo que la explicación de las abreviaturas no conocidas utilizadas en cada tabla. Las tablas se citarán en el texto en orden consecutivo. Si se emplean datos de otras fuentes, debe ser mencionado el agradecimiento y el permiso.

Fotografías

Serán bien nítidas, impresas en blanco y negro o escalas de grises, adjuntando un archivo correspondiente en disquete o CD, con una resolución de salida de 300 dpi, en un tamaño no mayor al de una foto de 14 x 21 cm, en extensión **.tif / .jpeg**. Las letras, números o símbolos serán lo suficientemente grandes (cuerpo 10) para que sean legibles después de la reducción. Los títulos y las explicaciones detalladas irán aparte, en las leyendas para ilustraciones. Todas las ilustraciones deberán ir numeradas y referidas en el texto. Cuando se trate de microfotografías, se señalará la técnica utilizada, así como la escala. Los símbolos u letras deben contrastar con el fondo. En caso de enviar ilustraciones o fotografías en color, los gastos de publicación en un lugar específico de la revista irán por cuenta del autor si se considera imprescindible la inclusión de las mismas a todo color.

Leyendas de las ilustraciones

Las leyendas deben escribirse a doble espacio, cada una en página separada, con el número correspondiente a la ilustración. Cuando se utilicen símbolos, números o letras para identificar parte de la ilustración, debe explicarse claramente en la leyenda.

Unidades de medida

Las medidas de longitud, peso y volumen se deben informar en unidades métricas (metro, kilogramo, litro) o sus múltiplos decimales. Las temperaturas se deben consignar en grados centígrados. La presión arterial se debe dar en milímetros de mercurio. En las mediciones hematológicas y bioquímicas se ha de emplear el sistema métrico según el sistema internacional de unidades (SI). Los editores pueden solicitar que las unidades alternativas o que no sean del SI sean añadidas por autor antes de la publicación.

Abreviaturas y siglas

Utilizar sólo la abreviatura estándar. Evitar las abreviaturas en el título y en el resumen. El término completo que está representado por una abreviatura o sigla debe preceder a su primer uso en el texto, a menos que sea una unidad estándar de medida.

Envío de trabajos a publicar:

Redactor Responsable: Dr. Diego Touya
Departamento de Oncología
Hospital de Clínicas «Dr. Manuel Quintela»
Avenida Italia s/n. Montevideo, 11.600. Uruguay.
Telefax: (598 2) 487 2075
Correo electrónico: onco_cli@hc.edu.uy
Sitio web: www.oncologiamedica.hc.edu.uy

Administración: Ediciones del Trébol.

Sra. Ana Tomeo
Tel. (598) 2411 3890
Email: lhvignolo@adinet.com.uy

