
Resúmenes SIIC

● BUEN CONTROL DEL CÁNCER PROSTÁTICO LOCALMENTE AVANZADO CON CIRUGIA, RADIOTERAPIA Y HORMONAS

Chicago, EE.UU.

El cáncer prostático localmente avanzado sobrepasa la celda en que se aloja el órgano y a veces da lugar a metástasis ganglionares en la pelvis, pero no produce colonias a distancia. En esta etapa, la radioterapia externa, la braquiterapia, ciertos tratamientos hormonales y algunos procedimientos quirúrgicos aún pueden controlar la enfermedad.

Drugs & Aging 23(2):119-129, 2006

Autores:

Jani AB

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Radiation and Cellular Oncology, University of Chicago Hospitals

Título original:

Management Strategies for Locally Advanced Prostate Cancer

Título en castellano:

Estrategias de Tratamiento para el Cáncer de Próstata Localmente Avanzado

Introducción

El cáncer prostático (CP) representa una de las neoplasias más frecuentes. En muchos países desarrollados es el cáncer masculino de mayor incidencia y representa un modelo para ensayar nuevas técnicas de pesquisa. La detección temprana es posible a través del empleo del dosaje del antígeno prostático específico (PSA [*prostate-specific antigen*]) y del tacto rectal (TR). Mediante ambos se ha logrado un diagnóstico más temprano, que ha permitido la aplicación de diversas opciones terapéuticas, y aun solo el control clínico se acepta en casos de enfermedad descubierta en estadio inicial.

A pesar de que los programas de pesquisa en estado de salud aparente han permitido detectar la enfermedad en estadios cada vez más tempranos, persiste una subpoblación de pacientes en que la afección se presenta en una etapa algo más avanzada. Esta situación se denomina CP localmente avanzado y aparece porque los pacientes no concurren al examen en el momento oportuno o porque la neoplasia experimentó una progresión anormalmente veloz entre 2 visitas médicas consecutivas.

La definición de enfermedad localmente avanzada varía según las distintas publicaciones pero, por lo general, hay acuerdo en asignarle las siguientes características: tumor T3, con propagación extracapsular o invasión de las vesículas seminales, o ambas; tumor T4, invasión de los órganos vecinos; y también ciertos subgrupos con T2c, que representa los nódulos palpables bilaterales. Algunas comunicaciones incluyen individuos con ganglios positivos y a pacientes ya operados con resección y características de alto riesgo.

Esta revisión presenta la evaluación diagnóstica general, los recursos disponibles para el

tratamiento y las pautas asistenciales actuales para el CP localmente avanzado, sobre la base de una compilación de los ensayos aleatorizados que el autor considera los más importantes. En casos de discusiones sobre el tratamiento más apropiado, el autor destacará las prácticas empleadas en la institución donde trabaja. Por último, se discutirán los abordajes más novedosos y las posibles orientaciones futuras para el manejo del CP localmente avanzado.

Evaluación diagnóstica

Con frecuencia es el médico de atención primaria quien diagnostica el CP. El control cuidadoso es posible mediante TR y PSA realizados anualmente. La enfermedad localmente avanzada se sospecha por el aumento del PSA, los hallazgos del TR o ambos. Debe prestarse atención a los antecedentes, en especial los familiares, los urológicos (hipertrofia benigna, procedimientos prostáticos previos, síntomas urinarios) y los cambios en el PSA a lo largo del tiempo. Debe interrogarse sobre indicios que sugieran propagación local (modificaciones en la frecuencia urinaria, disuria, hematuria, hematoquecia, etc., a pesar de que muchos de ellos son inespecíficos), así como aquéllos relacionados con progresión a distancia (dolores musculoesqueléticos sugerentes de metástasis [MTS] óseas). Debe prestarse atención al examen físico: se realizará un cuidadoso TR, porque es importante para documentar la posición y el tamaño de cualquier nódulo palpable así como la extensión a través de la cápsula prostática o a las vesículas seminales. Si se presentara hematuria o hematoquecia debe realizarse endoscopia o cistoscopia digestiva, respectivamente. Para excluir MTS óseas, en especial en las áreas donde se localizan los síntomas, debe efectuarse el examen musculoesquelético.

Las alteraciones en el nivel del PSA y en el TR indican la necesidad de realizar biopsias, de las cuales la más común es la transrectal. En ocasiones, el diagnóstico se realiza en forma incidental durante una resección transuretral practicada para el tratamiento de síntomas urinarios. Menos frecuentemente, por ejemplo en casos de antecedente de resección abdominoperineal, la biopsia se lleva a cabo por vía transperineal. Durante una biopsia estándar se toman muestras de sextantes o, por lo general, se realiza una "biopsia doble sextante". Las decisiones sobre el tratamiento se fundamentan en el puntaje de Gleason más alto encontrado y en el volumen de enfermedad presente, que se estima por la proporción de muestras positivas. Si bien pueden aparecer tumores raros (sarcomas, tumores uretrales de células transicionales, carcinomas microcíticos), el presente trabajo, señalan los autores, se circunscribe al tipo histológico más habitual: el adenocarcinoma.

El CP en etapa temprana, en particular cuando se lo diagnostica por la elevación del PSA o por un nódulo doble palpable por TR, no requiere investigación diagnóstica más allá del examen físico y del dosaje del marcador tumoral. El bajo riesgo de compromiso ganglionar o de MTS a distancia no justifica agregar pruebas radiológicas, porque su rendimiento es muy bajo. La situación es diferente para el CP localmente avanzado. A pesar de que el PSA y el puntaje de Gleason son tan importantes como el estadio del tumor primario para predecir riesgo de compromiso ganglionar, la posibilidad de que exista compromiso linfático aumenta significativamente para TC2, porque el T se correlaciona con otros factores pronósticos del CP tales como el puntaje de Gleason y el nivel de PSA, factores que se elevan independientemente del rendimiento diagnóstico de los estudios radiológicos. En casos de enfermedad localmente avanzada (T2c y más alto), así como ante cualquier puntaje de Gleason igual o mayor de 8 o si se dosa un PSA mayor de 15 ng/ml, deben descartarse MTS a distancia. Los estudios de laboratorio deben incluir fosfatasa alcalina sérica que, si se encuentra elevada, es sensible –aunque no específica– para MTS óseas.

Los exámenes de diagnóstico radiológico más empleados son la centellografía ósea, la tomografía computarizada y la radiografía de tórax. Con menos frecuencia se utiliza la resonancia magnética que, si bien es muy sensible para identificar áreas afectadas dentro de la próstata, no modifica el plan de tratamiento de la mayoría de los CP localmente avanzados y detectados clínicamente. Una de las aplicaciones más comunes de la resonancia magnética es la evaluación de lesiones sospechosas en los huesos antes detectadas por otros estudios radiográficos. También se emplea, aunque con poca frecuencia en estos casos, la radioinmuno-centellografía, más útil para el control posterior a la prostatectomía. La tomografía por emisión de positrones (PET) se utiliza en ocasiones en casos de CP, por lo general porque el radiotrazador fluorodeoxiglucosa es de empleo limitado debido a que la próstata metaboliza la fructosa. Nuevos radiotrazadores para PET, como los que actúan sobre la base de cloruro de carbono, se emplean con eficacia creciente para obtener imágenes de la próstata. Se encuentra en etapa de investigación la aplicación de nanopartículas

linfotrópicas superparamagnéticas en combinación con resonadores de alta resolución, a los efectos de identificar ganglios comprometidos. Todavía no se ha difundido la práctica del método.

Métodos terapéuticos

Si se detecta enfermedad a distancia por cualquiera de los métodos empleados, la conducta estándar reside sólo en terapia local sintomática sin intento curativo. Muchos de los agentes sistémicos apropiados para la enfermedad metastásica se aplican para pacientes en etapa localmente avanzada. En general, se utilizan tratamientos hormonales, de los cuales la ablación androgénica total parece ser más efectiva que el antagonista de la testosterona sola o el agonista de la hormona liberadora de gonadotropina sola. Sin embargo, todavía no se ha consensuado sobre si conviene bloquear el andrógeno en forma continua o intermitente. La enfermedad refractaria a las hormonas puede tratarse con diversos agentes sistémicos, en especial, docetaxel y estramustina.

Una vez excluida la enfermedad a distancia debe atenderse el tratamiento local. Los recursos terapéuticos estándar principales incluyen cirugía, radioterapia y hormonas. A diferencia de la enfermedad en etapa temprana, la expectación no es una opción terapéutica característica en pacientes con tumores localmente avanzados. En efecto, la observación sólo se indica cuando el diagnóstico se llevó a cabo en pacientes mayores con comorbilidades múltiples. De otro modo, no corresponde aplicarla porque la historia natural de la enfermedad localmente avanzada es mucho más rápida y, en consecuencia, esta conducta no está justificada.

Cirugía

Los procedimientos se clasifican en 2 tipos: paliativos y curativos. El objetivo de los primeros es aliviar los síntomas. Algunas de las intervenciones son la resección transuretral de la próstata, las derivaciones urinarias (catéter suprapúbico o pielotomía) o intestinales (casi siempre practicadas para manejar complicaciones más que como procedimientos primarios). Todos estos recursos no se aplican para tratar el propio CP pero pueden emplearse en asociación con otros tratamientos no quirúrgicos indicados con intenciones curativas.

La intervención quirúrgica para el CP localmente avanzado es la prostatectomía radical. Puede realizarse por abordaje perineal pero se la lleva a cabo con menos frecuencia de este modo, porque en el curso de la exploración no se pueden tomar muestras de los ganglios –maniobra imperativa en estos casos–. La vía retropúbica es la técnica más habitual y permite tomar muestras ganglionares. La prostatectomía abierta es preferible a la mínimamente invasiva. En efecto, los abordajes laparoscópicos se emplean con mayor frecuencia para etapas tempranas; no así para los casos localmente avanzados, porque en estos últimos se requiere un margen más amplio y la consiguiente palpación táctil, imprescindible para poder practicar una disección oncológica adecuada.

La prostatectomía radical logra resultados aceptables para ciertos subgrupos de pacientes con CP localmente avanzado: se ha informado de supervivencias a 10 años de 90% en T3, cifras compatibles con las obtenidas para neoplasias T2 sometidas al mismo procedimiento. La ventaja sobre la radioterapia fue demostrada en un estudio aleatorizado: la supervivencia a 5 años libre de progresión neoplásica fue de 90.5% para la cirugía, mientras que alcanzó 81.2% para la radioterapia. Sin embargo, el autor considera que no se la debe considerar como el abordaje terapéutico principal en la práctica clínica, tal vez debido al alto riesgo de dejar márgenes positivos o enfermedad residual y el atributo de que los ganglios regionales se tratan más con finalidad diagnóstica que curativa.

Radioterapia

Ocupa un papel central en el tratamiento del CP, en especial en los localmente avanzados. Los tipos de radioterapia principales son la externa (RE) y la braquiterapia (BT). Esta última consiste en la colocación de fuentes radiactivas directamente dentro de la próstata. Se puede llevar a cabo con fuentes permanentes o temporarias de baja o alta tasa de dosis. Existen ventajas establecidas que se atribuyen al empleo de BT para la enfermedad en etapa temprana: la distribución de las dosis está conformada a la próstata (con la consecuencia de una distribución menos homogénea de la dosis). Las ventajas de la dosimetría se traducen en una menor toxicidad en el área sexual y sobre la mucosa rectal. En la etapa localmente avanzada, muchas de las objeciones o reservas que se aplican a la cirugía también pueden asignarse a la BT, en especial la dudosa capacidad de

abarcando todo el territorio afectado (por ejemplo, el defecto de que aparezcan resecciones con márgenes positivos para la cirugía, serían equivalente a una insuficiencia de la BT para entregar dosis curativas de radiaciones a todo el tejido afectado por el tumor). Además, en la etapa localmente avanzada, la BT virtualmente siempre requeriría RE suplementaria o ablación de andrógeno, lo cual neutraliza la ventaja de emplear BT como monoterapia.

El otro método de terapia radiante es la RE, en especial mediante fotones de alta energía y, con menos frecuencia, partículas tales como protones o neutrones. Estos últimos tienen ventajas en cuanto a la dosimetría y efectividad radiobiológica, aunque ellas no se han traducido en mejoras clínicas o en el control de la enfermedad. También ha sido elevada la toxicidad de las partículas, quizá debido a la dificultad en calibrar las dosis de los haces. La RE con fotones solos demostraron tasas moderadas de control de la patología, con supervivencias libres de enfermedad del 30% a 50%. Las secuelas del tratamiento incluyen retención urinaria, hematuria, disfunción eréctil y trastornos rectales.

Hormonoterapia

La ablación de andrógenos brinda buenos resultados en enfermedad metastásica y en la localmente avanzada. Se emplean estrógenos, progestágenos, análogos de los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas, inhibidores de la síntesis de enzimas suprarrenales, antiandrógenos y orquiectomía. Los agonistas mencionados, en combinación con un antiandrógeno para lograr un bloqueo androgénico total, son motivo de opiniones encontradas.

Las hormonas empleadas durante tiempo prolongado son más útiles que a breve plazo. Asociadas con radioterapia de toda la pelvis parecen ser más efectivas que cuando la radiación se aplica sólo a la celda prostática, tal vez por la interacción de hormonas y radiaciones sobre los ganglios que se presumen metastásicos.

Recomendaciones para el tratamiento

De los procedimientos para control local, el más empleado es la RE con fotones. Se irradian la próstata, las vesículas seminales y los ganglios regionales a dosis de 50 a 50.4 Gy en fracciones de 1.8 a 2 Gy, seguidos por sobredosis o *boost* sobre la próstata y las áreas de enfermedad macroscópica a dosis de 26.0 Gy en fracciones de 2 Gy, que llevan el tratamiento a una dosis total de 76.0 a 76.4 Gy en 4 campos. Recientemente se ha incorporado la radioterapia con intensidad modulada, con beneficios que consisten en reducción de efectos secundarios genitourinarios. A la radioterapia suele agregarse ablación androgénica con un antagonista de la testosterona con análogos de los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas.

Orientación futura

La duración óptima, la adecuada dosificación y la secuencia entre radiaciones y hormonoterapia permanecen como motivos de discusión. Para mejorar los resultados terapéuticos habría que mejorar la técnica de radioterapia, tanto de la BT como de la intensidad modulada. Para el caso de la cirugía, será necesario identificar con parámetros precisos quiénes son los pacientes que podrían beneficiarse con una operación, y cuál sería el papel de las hormonas y las drogas quimioterápicas como neoadyuvantes para reducir el tumor antes de ser explorado.

Un método novedoso es la terapia génica, para la cual hay diversas estrategias virales, aunque todavía en las etapas iniciales y, por lo tanto, en el terreno de la investigación.

Conclusión

El manejo del CP localmente avanzado es complejo y conflictivo. El autor propone una evaluación cuidadosa para excluir diseminación metastásica. Una vez confirmada la radicación del tumor exclusivamente en su sitio de origen, se cuenta con diversas opciones terapéuticas que pueden aplicarse, incluidas la cirugía con intenciones paliativas o curativas, la BT, la RE y la ablación androgénica. Todos estos recursos evolucionan continuamente, pero la combinación electiva que ha surgido en la actualidad es la RE asociada con ablación androgénica prolongada. Según el autor, se necesitan estudios futuros para establecer la adecuada secuencia y duración de este esquema terapéutico y para identificar los grupos de pacientes que podrían beneficiarse por efecto de la cirugía y la BT, así como por quimioterapia y terapia génica, esta última todavía en etapa de investigación.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué procedimiento quirúrgico con intención curativa se indica para el carcinoma prostático localmente avanzado?

- A. Resección transuretral de la próstata.
- B. Incisión perineal y aplicación de radiofrecuencia sobre las vesículas seminales.
- C. Prostatectomía radical abierta suprapúbica.
- D. Orquiectomía para ablación androgénica.

Respuesta Correcta

● RESULTADOS DE LA CONSERVACION DEL COMPLEJO AREOLA-PEZON EN CIRUGIA POR CANCER DE MAMA

Baltimore, EE.UU.

La mayoría de las mujeres con cáncer de mama solicitan la mastectomía subcutánea con conservación del complejo areola-pezón, pero en muchos casos no resulta la mejor opción.

Plastic and Reconstructive Surgery 117(4):1083-1090, Abr 2006

Autores:

Nahabedian MY, Tsangaris TN

Institución/es participante/s en la investigación:

Johns Hopkins University

Título original:

Breast Reconstruction following Subcutaneous Mastectomy for Cancer: A Critical Appraisal of the Nipple-Areola Complex

Título en castellano:

Reconstrucción Mamaria Consecutiva a Mastectomía Subcutánea por Cáncer: Valoración Crítica del Complejo Areola-Pezón

La importancia estética y psicológica del complejo areola-pezón (CAP) es fundamental en el tratamiento del cáncer mamario (CM), dado que se trata de una parte vital de la mama femenina. Ante el diagnóstico, una gran proporción de las pacientes puede recibir el tratamiento conservador y mantener la apariencia de la mama y del CAP; sin embargo, en algunas mujeres se indica mastectomía con conservación de piel, seguida de reconstrucción mamaria inmediata. Aunque la preservación del CAP en presencia de cáncer es discutible, debido al posible aumento del riesgo de recurrencias, en muchos casos las pacientes solicitan la mastectomía subcutánea (MS) para poder conservar la sensibilidad y apariencia de la mama y la integridad del CAP. Los estudios que investigaron la existencia de tumor oculto que compromete el CAP informan una incidencia del 5% a 58%, por lo que la mayoría de los cirujanos oncólogos y especialistas en reconstrucción mamaria no recomiendan la MS para el tratamiento del cáncer. En este trabajo, los autores presentaron una revisión de su experiencia en reconstrucción mamaria consecutiva a MS y, en particular, evaluaron los resultados a nivel estético relacionados con la conservación del CAP.

Pacientes y métodos

Fueron seleccionadas 95 mujeres tratadas con mastectomía y reconstrucción mamaria inmediata, entre septiembre de 2002 y noviembre de 2003. La reconstrucción fue unilateral en 74 pacientes (78%) y bilateral en 21 (22%), con 116 mamas en total. En 12 casos (12.6%), el tratamiento se realizó con MS y reconstrucción mamaria inmediata, unilateral en 10 mujeres (83.3%) y bilateral

en 2 (16.7%), que permitió totalizar 14 mamas; asimismo, la mastectomía se realizó por cáncer en 11 mamas y por profilaxis en 3. La media de edad de las pacientes sometidas a MS fue de 48.8 años (35 a 72 años) y todas fueron controladas durante un tiempo medio de seguimiento de 12.9 meses (6 a 18 meses), durante el cual se las siguió de cerca para detectar recurrencias y evaluar la evolución a nivel estético. El resultado se consideró excelente cuando el CAP conservó sensibilidad y simetría, mientras que cuando se mantuvo sólo una de las 2 características se lo calificó como bueno; por último, el resultado adverso fue definido por la presencia de asimetría o la remoción por recurrencia tumoral.

Selección de las pacientes. En todos los casos, las mujeres plantearon la posibilidad de mastectomía con conservación del CAP y posteriormente se discutió la factibilidad de esta técnica entre el cirujano oncológico y el especialista en cirugía reconstructiva. Todos los casos de CM fueron diagnosticados por medio de biopsia *core* y la decisión quirúrgica se basó en este resultado, sin contar el tamaño tumoral o el estadio clínico. Los autores destacan que ninguna paciente fue alentada a elegir este tipo de mastectomía y todas recibieron información acerca del mayor riesgo de recurrencia local.

Técnica de la MS. Las incisiones se realizaron sin comprometer el CAP, en forma infraareolar en 4 casos, supraareolar en 5 mamas, 2 en forma lateral al CAP, 2 a nivel inframamario y en una mama a través de una incisión de biopsia ubicada en la parte superior. Se realizó la biopsia del ganglio centinela en 11 casos (78.6%) y la misma se omitió en 3 mamas (21.4%) operadas como profilaxis.

La mastectomía se extendió por arriba hasta la segunda costilla y hacia abajo hasta el pliegue inframamario, mientras que en forma medial, el límite fue el borde esternal y, lateralmente, la línea axilar anterior. Una vez extraída la pieza de mastectomía, por separado se tomó una muestra del tejido subyacente al CAP para su estudio anatomopatológico.

Técnica de la reconstrucción mamaria. Para cada caso se decidió de acuerdo con la experiencia del cirujano, además de tomar en cuenta el hábito corporal y las preferencias de la paciente. En 8 mamas se incluyó un implante, mientras que en las restantes se utilizaron diferentes injertos de piel y cutaneomusculares (colgajo perforador epigástrico inferior profundo, colgajo de dorsal ancho e injerto cutaneomuscular libre de recto transversal abdominal). Respecto de los implantes, se eligieron de acuerdo con las expectativas de la paciente y la recomendación del cirujano. En 5 mamas se implantaron prótesis ajustables en el posoperatorio, mientras que en 3 casos se colocaron expansores tisulares. La ubicación de los implantes fue en el plano subpectoral, de acuerdo con la técnica habitual. Los injertos fueron evaluados por medio de un detector Doppler.

Satisfacción de la paciente. Para evaluar el grado de satisfacción se solicitó a las mujeres que completaran un cuestionario a los 6 meses de la cirugía de reconstrucción, para evaluar la sensibilidad y apariencia del CAP. El principal aspecto valorado fue la capacidad de percibir la impresión táctil suave y si la misma era similar en ambas mamas; asimismo, se indagó acerca de la satisfacción con la apariencia y simetría del CAP y se preguntó si se encontraban conformes con su elección.

Resultados

El resultado a nivel estético de la conservación del CAP fue calificado como excelente para 3 mamas (21.4%), bueno en 8 casos (57.2%) y malo en las 3 mamas restantes (21.4%). Todos los resultados excelentes se lograron en pacientes en las que la reconstrucción mamaria fue realizada con tejidos autólogos. Los casos calificados como malos se produjeron en 2 mujeres con implantes y en una con tejido autólogo, mientras que los resultados buenos se observaron en 6 pacientes en las que se colocaron implantes y en 2 casos de reconstrucción con tejidos autólogos. Las pacientes informaron que la sensibilidad del CAP se mantuvo en 6 de 14 mamas (42.9%), mientras que en 8 no se conservó (57.1%); asimismo, las mujeres que refirieron haber conservado la sensibilidad del CAP informaron que la misma había cambiado y que se parecía a la de la piel circundante. Respecto de la simetría del CAP con la de la mama contralateral, se logró en 50% de las pacientes sometidas a mastectomía unilateral. En 4 mamas (28.6%) se comprobó demora en la cicatrización de los colgajos de piel pero el tratamiento local permitió evitar la remoción de los

implantes; sin embargo, en un caso el CAP quedó sin sensibilidad.

Entre las 11 mastectomías realizadas por cáncer se detectó recurrencia tumoral en 3 casos (27.3%), aunque los autores informaron que, en estas cirugías, la anatomía patológica del tejido subyacente al CAP había resultado negativa. Todas las recurrencias mencionadas fueron detectadas dentro de los 6 meses de realizada la mastectomía, en mujeres con estadios clínicos 1, 2B y 3A, y coincidieron con biopsia positiva del ganglio centinela en 2 casos. En 5 de 14 mamas (35.7%) debieron realizarse procedimientos quirúrgicos secundarios, todos en mamas reconstruidas con implantes: remoción de los implantes por dolor en un caso, en 2 pacientes se retiraron los implantes y se completó la mastectomía por recurrencias y otros procedimientos se efectuaron para corregir asimetrías y distorsión areolar.

Discusión

El CAP desempeña un papel importante en la integridad de la mama y, aunque los resultados estéticos de la reconstrucción del pezón se informan como buenos o excelentes, en realidad la evolución posoperatoria es sumamente variable e impredecible. En estudios que evaluaron el grado de satisfacción de las pacientes, los resultados indican que sólo 13% de las encuestadas refiere estar plenamente satisfecha. Los autores informan que, según su experiencia personal, la retracción excesiva y las asimetrías con la mama contralateral son los aspectos que con más frecuencia generan insatisfacción.

En la mayor parte de los casos, la paciente que presenta CM cuyo tratamiento recomendado es la mastectomía comprende que la remoción del pezón se asocia con menor riesgo de recurrencia local y acepta la indicación. Sin embargo, en otros casos, las mujeres no aceptan la remoción del CAP ni se interesan por las opciones de reconstrucción mamaria y del pezón, a pesar de recibir información acerca de la mayor posibilidad de cicatrización retardada y recurrencia local. En estos casos, las razones de las pacientes son de índole personal y, en general, se focalizan en la preservación de la apariencia y sensibilidad mamaria normal. Además, se trata de mujeres que habitualmente han consultado a varios cirujanos y están decididas por la MS, aun en presencia de CM. Existen ciertos parámetros que deberían cumplirse para reducir la probabilidad de compromiso tumoral del CAP, que incluyen su distancia con el tumor –que debería ser mayor de 2.5 cm–, el tamaño tumoral menor de 4 cm y el estadio temprano del CM. Cuando se cumplen estos criterios, los resultados indican que la satisfacción de las pacientes es buena, con baja tasa de recurrencias aunque en pocos casos fueron evaluados los resultados a nivel estético de la conservación del CAP. En el presente trabajo, los resultados muestran que la simetría con la mama contralateral se obtuvo en 50% de las mastectomías unilaterales, mientras que en 6 de 14 casos (42.9%) el CAP conservó la sensibilidad; sin embargo, sólo 8 de 12 pacientes se declararon satisfechas (66.7%). Si se consideran las mamas operadas, este porcentaje fue de 78.6% (11 de 14 mamas). Los autores refieren que, ante la presencia de recurrencias, algunas mujeres se arrepintieron de su elección. Para obtener resultados satisfactorios y predecibles a nivel estético es necesario que exista una estrecha colaboración entre el oncólogo y el cirujano reconstructivo, además de un aprendizaje adecuado de la técnica de MS. Como ya se describió, se utilizaron 4 tipos diferentes de incisiones: las realizadas a nivel supraareolar e infraareolar parecieron asociarse con distorsión leve a moderada del CAP, más frecuente en forma secundaria a la contracción de la cicatriz y en los casos de reconstrucción mamaria con implantes.

La asimetría del pezón se presentó con mayor frecuencia en las pacientes con implantes, a pesar de los recaudos técnicos tomados, probablemente debido a la disociación entre la cubierta de piel de la mastectomía, el músculo pectoral mayor y el implante. Se observó que el CAP podía ubicarse en mala posición debido a retracciones cicatrizales, que también comprometen su textura y apariencia.

Conclusiones

Aunque la MS se presenta como una opción interesante para algunas mujeres, los resultados estéticos consecutivos a una reconstrucción mamaria inmediata son variables. Para las reconstrucciones con colgajos se recomiendan las incisiones localizadas en forma supraareolar, infraareolar o lateral a la areola, mientras que cuando se utilizan implantes, la incisión recomendada es lateral a la areola. Se observó que las distorsiones y alteraciones en la posición del CAP se presentaron con mayor frecuencia en los casos de reconstrucción con implantes, en comparación con las pacientes tratadas con tejidos autólogos. Los autores expresan que la

posibilidad de recurrencia del tumor es una preocupación real, por lo que las pacientes deben ser cuidadosamente seleccionadas. La técnica de MS con reconstrucción mamaria inmediata para tratamiento del CM debe ser evaluada en profundidad por nuevas investigaciones, concluyen.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál es la principal causa de insatisfacción de las pacientes en la mastectomía subcutánea con conservación del complejo areola-pezón?

- A. La elevada frecuencia de necrosis del pezón.**
- B. La recurrencia local a nivel de la cicatriz.**
- C. Insensibilidad de la piel del pezón y asimetría con la mama contralateral.**
- D. El retraso en la cicatrización asociado con los tejidos autólogos.**

Respuesta Correcta

DESCRIBEN EL TRATAMIENTO ACTUAL DEL CANCER DE TESTICULO

Tuebingen, Alemania

La combinación adecuada de cirugía, radioterapia y quimioterapia puede lograr una supervivencia libre de enfermedad prolongada o curación definitiva en la gran mayoría de los casos. Además, la toxicidad de las drogas quimioterápicas es neutralizable y las técnicas quirúrgicas tienen baja morbilidad.

Drugs 66(5):641-659, 2006

Autores:

Kopp HG, Kuczyk M, Classen J

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Medical Oncology, Medical Center II, Hematology, Rheumatology, Pneumology and Immunology, South West German Cancer Center, Eberhard-Karls-University of Tuebingen

Título original:

Advances in the Treatment of Testicular Cancer

Título en castellano:

Avances en el Tratamiento del Cáncer Testicular

Introducción

El cáncer de testículo es el tumor sólido más frecuente en hombres jóvenes. El tratamiento de los tumores germinales ha sido denominado un "éxito de la oncología médica" debido a la gran sensibilidad de las células germinales a la quimioterapia y las radiaciones. La comprensión de la biología de los tumores germinales de testículo (TGT), la introducción de nuevas drogas citotóxicas y la mejor combinación de los agentes conocidos resultaron en tasas significativas de reducción incomparables en el campo de la terapéutica clínica de los tumores sólidos. La cantidad de ensayos clínicos sobre el particular les permitió a los autores la elaboración de pautas para facilitar la toma de decisiones y asegurar la terapéutica óptima para todos los estadios de la enfermedad.

A pesar de los logros mencionados, el empleo en la práctica de tan numerosas opciones terapéuticas constituye un desafío para los médicos, debido a que pacientes en etapa temprana

corren el riesgo de ser tratados en exceso, a la vez que aquellos con enfermedad avanzada, refractaria o recurrente aún son difíciles de tratar. Mientras los efectos adversos de la quimioterapia pueden alterar la calidad de vida de las personas del primer grupo, las otras aún carecen de pronóstico favorable por las bajas tasas de curación y, en consecuencia, requieren que se les cambie o intensifique el tratamiento.

En este trabajo, los autores se han propuesto resumir las pautas actuales para el tratamiento de los TGT y, a la vez, opinar sobre cuáles son las mejores opciones.

Sistemas de clasificación de los TGT

Los factores que influyen en la evolución de los pacientes son características no habituales, como la localización mediastinal pero, en especial, la sensibilidad de la neoplasia al tratamiento. Para obtener conclusiones sobre cuál sería el tratamiento más eficaz, se debería contar con una mejor comprensión de los procesos de desarrollo y de las características genéticas y epigenéticas de los tumores de células germinales. Estos últimos integran un conjunto de neoplasias que se originan en diversos tejidos primarios distribuidos en las gónadas y fuera de ellas, en estructuras de la línea media, situadas en la ruta de las células germinales primordiales (CGP) durante el desarrollo embrionario temprano. Las CGP adquieren individualidad tempranamente en el desarrollo (quinta a sexta semanas) en el mesodermo extraembrionario, luego proliferan y migran hacia la protuberancia genital donde se diferencian en preespermatozonias u ovocitos, de acuerdo con el genotipo de las células somáticas del entorno en la protuberancia genital y de las características resultantes del microambiente. Durante este proceso, las CGP extragonadales normalmente sufren apoptosis.

Sobre la base del género, la edad al momento del diagnóstico clínico y de la histología y localización del tumor de células germinales, recientemente se ha propuesto una nueva clasificación en 5 categorías. Tres de estas categorías corresponden a tumores del interior del testículo: 1) teratomas y tumores del saco vitelino de recién nacidos y niños (tumores tipo I); 2) seminomas y tumores no seminomatosos de adolescentes y adultos jóvenes (tipo II), que cuando se localizan en los testículos se los denominan TGT; y 3) los seminomas espermatocíticos de los adultos (tumores tipo III). La Organización Mundial de la Salud ha adoptado esta nomenclatura en 2003. La significación científica de esta clasificación reside en que cada uno de estos 3 grupos podría haber derivado de células germinales con detenciones de su maduración en diferentes etapas del desarrollo, por lo cual la biología podría contribuir a comprender el proceso de la enfermedad. Las características embrionarias pueden estar asociadas con la reparación del ADN o la apoptosis y, por lo tanto, con la gran sensibilidad de estos tumores frente a los agentes citotóxicos, mientras que la diferenciación somática lo estaría con la resistencia al tratamiento. La clasificación TNM de la Unión Internacional contra el Cáncer se emplea para definir el estadio clínico de cualquier paciente con tumor gonadal de células germinales. La clasificación del International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) para pacientes con enfermedad avanzada, que además de las particularidades anatómicas incorpora la histología y los marcadores tumorales, subdivide los casos en grupos según sus respectivos pronósticos:

a) Pacientes con buen pronóstico que presentan un tumor de células germinales con: 1) histología de seminoma en cualquier sitio primario sin metástasis viscerales extrapulmonares, independientemente de los niveles de marcadores tumorales; 2) tumor no seminomatoso pero sin metástasis viscerales extrapulmonares y "buenos marcadores" (alfa fetoproteína [AFP] < 1 000 ng/ml y gonadotropina coriónica humana [GTCH] < 1 000 ng/ml y lacticodehidrogenasa [LDH] con límite normal superior < 1.5). Esta categoría incluye el 90% de los seminomas y 56% de los no seminomas, supervivencia libre de enfermedad de 82% a los 5 años y supervivencia global del 92%.

b) Pacientes con "pronóstico intermedio" que incluyen: 1) seminoma con metástasis viscerales extrapulmonares, o 2) tumor testicular no seminomatoso o retroperitoneal, sin metástasis viscerales extrapulmonares y marcadores "intermedios" (AFP < 1 000-10 000 ng/ml o GTCH 5 000-50 000 UI/l o LDH < 1.5-10 x ULN). Esta categoría incluye 10% de seminomas y 28% de no seminomas.

c) El grupo de pronóstico regular o malo consiste sólo en pacientes con tumores no seminomatosos, mediastinales primarios o con diseminación visceral extrapulmonar desde testículo y retroperitoneo o con marcadores altos. En este grupo está incluido el 16% de los tumores no seminomatosos y aquellos con supervivencia a 5 años de 41%, y globales de 48%. El tratamiento

de pacientes con enfermedad diseminada se elige sobre la base de la clasificación TNM y de la del IGCCCG.

Tratamiento

Los pacientes con seminoma en estadio clínico I (EI) tienen riesgo de micrometástasis ganglionares locorreregionales y, por lo tanto, 20% de posibilidades de progresión si no se suministra tratamiento adyuvante después de la orquiectomía. Los factores de riesgo que auguran recurrencia son: tamaño tumoral > 4 cm e invasión del rete testis. La curación es cercana al 100% y se logra con una de las 3 opciones terapéuticas siguientes: radioterapias adyuvantes, vigilancia y tratamiento sólo en los casos de recurrencia, o bien quimioterapia sólo con carboplatino. Dentro de un período de observación de 3 años, el carboplatino es tan efectivo como la radioterapia. También se ha comprobado que un ciclo de este agente es tan efectivo como 2, pero existe una respuesta dosis-dependiente a la droga. De igual modo, se acepta que la elección de la terapia depende del riesgo de recurrencia: la invasión vascular por el tumor y un estadio patológico T2 o mayor.

Para el seminoma EIIA/B hay consenso en prescribir radioterapia, porque resulta en un 95% de período libre de enfermedad en EIIA y de 89% en EIIB. Para los pacientes que rechazan la radioterapia, se puede suministrar un esquema de etopósido, cisplatino y bleomicina pero no, en cambio, carboplatino en esquema de monoterapia.

Los tumores no seminomatosos en EI se tratan con quimioterapia adyuvante, vaciamiento retroperitoneal con preservación nerviosa y vigilancia, con lo cual se obtiene una tasa de curación del 99%. Si no se suministrara adyuvancia aparecería recurrencia en el 20% de los casos. Si se observara invasión vascular, el riesgo de recurrencia alcanzaría casi el 50% y si no la hubiera, sería de 14% a 22%. Es por eso que estos pacientes con factor de riesgo por invasión vascular por lo general reciben 2 ciclos de poliquimioterapia integrada por cisplatino, etopósido y bleomicina. Para sujetos que se rehúsan a la quimioterapia se ha propuesto el vaciamiento retroperitoneal, aunque deben ser advertidos de la posibilidad de un 6% a 8 % de eyaculación retrógrada y de 10% de recurrencia pulmonar.

Los tumores no seminomatosos en EIIA y IIB tienen una tasa de supervivencia del 98% y baja probabilidad de recurrencia sólo con vigilancia luego de orquiectomía. Evitar el vaciamiento retroperitoneal obedece a la posibilidad de los efectos adversos de la operación. La IGCCCG sugirió que los pacientes en este estadio y con marcadores negativos sean sometidos a biopsias retroperitoneales guiadas por ecografía y sólo aquellos cuyos resultados sean positivos para tumor indiferenciado sean tratados electivamente con cisplatino, bleomicina y etopósido. Este mismo tratamiento se indica cuando los marcadores se muestran elevados.

Los seminomas en EIIC/D o EIIB requieren quimioterapia como tratamiento electivo, porque tienen una tasa de recurrencia del 20% a 30 % sólo con radioterapia. La media de edad de los pacientes con seminoma es 10 años más alta que la de los portadores de tumores germinales no seminomatosos. Se ha comprobado que el cisplatino es mejor que el carboplatino, por lo tanto este último en reemplazo del primero como integrante de esquemas de quimioterapia se aplica en casos particulares en que el cisplatino está contraindicado.

En los pacientes de buen pronóstico se propende a reducir la morbilidad causada por el tratamiento mediante la disminución de la cantidad de ciclos y la sustitución de cisplatino por carboplatino. En sujetos con enfermedad pulmonar crónica se puede excluir la bleomicina del esquema. No se ha establecido el tratamiento óptimo para individuos de pronóstico intermedio, porque como este grupo ha sido definido recientemente, aún no se han comunicado los resultados de estudios prospectivos. En la actualidad se encuentra en curso un ensayo con diversos regímenes, algunos de los cuales incluyen paclitaxel, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina y metotrexato, además de los de uso habitual antes mencionados. Para los sujetos de pronóstico malo o regular, portadores de tumores germinales no seminomatosos, existen diversos ensayos clínicos que concuerdan en regímenes de quimioterapia a altas dosis, y alguno que promueve la resección de masas residuales luego de quimioterapia de inducción. Dentro del grupo de mal pronóstico se encuentran los pacientes con metástasis cerebrales ya existentes al momento del diagnóstico (1% a 2% de los casos); para ellos se puede esperar una supervivencia del 30% a 40% sólo con quimioterapia con cisplatino y radioterapia craneana en el orden mencionado, excepto los casos sintomáticos en que ambos tratamientos deben realizarse en forma simultánea. La resección quirúrgica se indica en pacientes que no pueden recibir quimioterapia inicialmente, y en quienes presentan metástasis cerebrales solitarias con contenido quístico cuando otras lesiones residuales

también son resecables y la estructura histológica inicial del tumor primario contenía teratoma. Existen pocas pruebas que demuestren cuál es el mejor tratamiento para las metástasis hepáticas. Hasta el momento se han establecido los siguientes aspectos: 1) las metástasis residuales después del tratamiento quimioterápico contienen en buena parte teratoma y tumor viable; 2) las metástasis hepáticas contienen tejidos de diferentes estructuras histológicas que indican pronóstico desfavorable, en comparación con otras localizaciones, como el retroperitoneo; 3) la tasa de supervivencia a largo plazo resultante de la metastasectomía es más alta que si no se lleva a cabo la extirpación; y 4) la mortalidad operatoria de esta cirugía practicada en centros especializados es baja.

Entre el 1% y 4% de todos los tumores germinales son principalmente extragonadales. Se presentan en ubicaciones no características como la glándula pineal o la región sacrocóccigea. En estudios retrospectivos, a la mayoría de estos pacientes se les descubrió tumor testicular viable o inactivo (burned out). Por ello es cuestionable afirmar que un tumor presumiblemente extragonadal en verdad lo sea. El tratamiento propuesto es el mismo que para los TGT. Los pacientes con seminomas mediastinales tienen una probabilidad mayor del 80% de sobrevivir más de 5 años y los no seminomatosos muestran mal pronóstico, casi sin oportunidad de sobrevivir en caso de recurrencia.

El pronóstico de los individuos que no responden al tratamiento quimioterápico con cisplatino o que luego experimentan recurrencia está condicionado por factores como la respuesta al tratamiento de primera línea, la localización del tumor primario, la concentración de los marcadores humorales y la duración de la primera remisión. Los pacientes con cualquier tipo de tumor germinal que recaen después de la primera línea de tratamiento con radioterapia y que luego reciben quimioterapia con cisplatino con el esquema recomendado para enfermedad avanzada alcanzan una tasa de curación del 90%. Los sujetos que recaen después de una primera línea de tratamiento con quimioterapia sobre la base de cisplatino, etopósido y bleomicina logran remisiones a largo plazo de 50% cuando se emplea quimioterapia de rescate con esquemas que incluyen vinblastina, paclitaxel e ifosfamida, aunque las supervivencias a largo plazo sólo se alcanzan en el 20% de los casos.

Se ha evaluado realizar quimioterapia de alta dosis asociada a soporte con células madre de sangre autóloga, tanto en pacientes que no responden a los tratamientos convencionales como en aquellos que presentan recurrencia de la enfermedad. Los resultados no han sido muy alentadores. Las lesiones residuales después de la quimioterapia deben ser resecadas para prevenir la consiguiente progresión tumoral. Los pacientes que integran el grupo de buen pronóstico tienen tumores con menos del 10% de células tumorales viables y podrían no requerir quimioterapia ulterior. Cuando hay metástasis pulmonares y retroperitoneales puede evitarse la exéresis de las lesiones del pulmón contralateral si sólo se halló necrosis en el primer pulmón operado. La cirugía de rescate no se indica en pacientes con enfermedad de rápida progresión y marcadores elevados. Otras drogas distintas del esquema convencional con cisplatino, etopósido y bleomicina son la gemcitabina, el paclitaxel y el oxaplatino. A continuación se describen los efectos tóxicos secundarios a la aplicación de las diferentes drogas quimioterápicas: 1) Mielosupresión, para la cual se emplea en forma profiláctica el factor estimulante específico de colonias de granulocitos para prevenir la neutropenia febril, que complica entre el 20% a 40% de los pacientes tratados con regímenes de dosificación intensificada. Tanto la anemia como la trombocitopenia que pueden aparecer después de 3 o 4 ciclos de quimioterapia requieren transfusiones. 2) Episodios de tromboembolismo por efecto del tratamiento con cisplatino. Es tema de discusión si ello merece o no esquema de profilaxis rutinario. 3) Neurotoxicidad, ototoxicidad y nefrotoxicidad, especialmente por alcaloides de la vinca. 4) La bleomicina puede producir fibrosis pulmonar. 5) Por efecto de dosis acumulativas de cisplatino se ha detectado toxicidad gonadal e hipertensión arterial. 6) Un estudio demostró incremento del riesgo de enfermedad coronaria 7 veces por encima de la población normal y colesterol elevado en 15% de los pacientes. 7) Debido a la toxicidad directa sobre el epitelio germinal se ha detectado pérdida de la fertilidad. Si bien se presenta azoospermia en todos los pacientes durante el tratamiento, la producción de esperma se reinicia en el 50% de los casos a los 2 años de finalizada la quimioterapia y en el 80% a los 5 años; por ello, se recomienda la criopreservación del esperma en todos los pacientes. 8) Una complicación grave consiste en la aparición de cánceres secundarios luego del tratamiento combinado con esquemas que contienen cisplatino y radioterapia. El riesgo es 2 o 3 veces superior a la población general en los pacientes tratados con esa droga.

Conclusión

Para casi todos los pacientes con TGT en estadios tempranos y para la mayoría con enfermedad avanzada se ha logrado una importante supervivencia libre de tumor, objetivo de la terapéutica oncológica. Los autores destacan los aspectos siguientes acerca del tratamiento de la enfermedad: 1) la estadificación de los casos avanzados requiere la práctica de tomografía computarizada o resonancia del cerebro. 2) No debe sustituirse el cisplatino por carboplatino, excepto cuando existe contraindicación formal para indicar el primero. 3) Debido a que la intensidad de la dosis es condición fundamental para obtener buenos resultados no debe reducirse la cantidad de droga o el número de ciclos; tampoco deben modificarse los intervalos a menos que aparezcan efectos adversos que obliguen a hacerlo. 4) Debe observarse una adecuada secuencia en los pasos de la terapéutica: el primero será la orquiectomía, excepto en presencia de manifestaciones metastásicas que comprometan la vida del paciente. 5) Los individuos con mal pronóstico deben recibir asistencia en centros especializados para asegurar una atención adecuada.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál es el tratamiento del carcinoma germinal no seminomatoso de testículo con metástasis pulmonares?

- A. Quimioterapia + radioterapia.**
- B. Orquiectomía + quimioterapia + posible cirugía de rescate.**
- C. Radioterapia + quimioterapia.**
- D. Interferón + hormonoterapia con antiestrógenos.**

Respuesta Correcta

ANALIZAN LA SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON CARCINOMAS GÁSTRICOS T4 RESECADOS

Dongku, Corea del Sur

Los pacientes con carcinomas gástricos T4 se benefician si se les realiza una resección curativa; si no puede llevarse a cabo, igualmente se recomienda la extirpación porque mejora el pronóstico al prolongar la supervivencia.

ANZ Journal of Surgery 76(6):453-457, Jun 2006

Autores:

Kim DY, Joo JK, Seo KW

Institución/es participante/s en la investigación:

Division of Gastroenterologic Surgery, Department of Surgery, Chonnam National University Medical School

Título original:

T4 Gastric Carcinoma: The Benefit of Non-Curative Resection

Título en castellano:

Carcinoma Gástrico T4: el Beneficio de una Resección no Curativa

Introducción

A pesar de que la incidencia de carcinoma gástrico (CG) ha declinado, todavía es una de las principales causas mundiales de mortalidad debida a tumores malignos. La supervivencia global a 5

años se encuentra por debajo del 20% y es de aproximadamente 30% para los pacientes operados. Cuando existe invasión de órganos adyacentes, el pronóstico es muy malo, pero poco se sabe acerca de los factores que determinan la evolución. Los autores analizaron retrospectivamente las historias clínicas de pacientes con CG T4 resecados, para identificar las características clínicas e histopatológicas y los indicadores que auguran determinado tipo de progresión. Asimismo, evaluaron los beneficios de las resecciones no curativas para este grupo de pacientes.

Metodología

Entre 1986 y 2000 fueron extirpados 3 342 pacientes. De ellos, fueron seleccionados 288 con CG T4. La operación considerada curativa se definió como tal sobre la base del estudio histológico de los márgenes de la pieza operatoria. Para la evaluación se tomaron en cuenta los factores siguientes: edad, sexo, tamaño, ubicación del tumor, tipo histológico, presencia de ganglios metastásicos, metástasis (MTS) hepáticas o peritoneales y la relación entre el tipo de operación realizada y la tasa de supervivencia.

Las intervenciones se llevaron a cabo cuando el órgano era extirpable y no se preveían complicaciones vitales. Los autores definieron como operaciones curativas a aquellas con las características siguientes: 1) resección completa de MTS distantes; 2) ausencia de invasión neoplásica de los márgenes; 3) resección combinada de la invasión a órganos adyacentes y 4) ausencia de tumor residual macroscópico. En la mayoría de los pacientes, los ganglios fueron disecados por encima de la estación D2. La invasión pancreática se trató mediante resección de parte de la glándula comprometida, por pancreatectomía distal o duodenopancreatectomía. Cuando la cabeza del páncreas encontraba invadida se practicó la última de las operaciones mencionadas para lograr una curación posible y prolongar la supervivencia. La pancreatectomía distal se realizó para invasiones del cuerpo o la cola de la glándula.

Resultados

De los 228 pacientes se realizó resección curativa en 95 (30%). A 193 se les practicó exéresis paliativa. Sesenta y siete sujetos del primer grupo y 131 del segundo eran varones. No se observó diferencia estadística en el tamaño o la localización de los tumores entre los 2 grupos. Tampoco se verificó en la diferenciación histológica, pero sí en la presencia de MTS ganglionares, peritoneales y hepáticas, significativamente más frecuentes en el grupo de los pacientes sometidos a resecciones no curativas.

El pronóstico de los individuos con invasión suprarrenal o MTS hepáticas fue significativamente peor que los que carecían de estos signos de diseminación neoplásica. El número de órganos comprometidos no tuvo influencia en la supervivencia. Los factores que sí influyeron fueron la edad, la existencia de compromiso linfático, la presunción de curación, la diseminación peritoneal y la extensión del vaciamiento ganglionar. La tasa de supervivencia global de los pacientes con resección no curativa fue de 5.4%, mientras que la de aquéllos con resección curativa alcanzó el 19.9%. La supervivencia global fue de 11.6%; en los pacientes resecados fue significativamente mayor que en quienes no se realizó exéresis (2.5%), independientemente de la posibilidad de curación.

Discusión

La tasa global de supervivencia de pacientes con CG operado es de sólo el 20% a 30%. Aun después de una resección curativa, sólo 30% a 50 % de los pacientes permanecen vivos después de 5 años. La causa más frecuente de fracaso es la recurrencia local. El tratamiento quirúrgico de los CG T4 genera debates porque los beneficios de las operaciones ampliadas todavía son dudosos. Cuando se encuentra invasión de los órganos y tejidos vecinos, la resección curativa puede verse dificultada y, por consiguiente, el pronóstico es adverso.

Se considera que el compromiso ganglionar es un factor de pronóstico importante y, probablemente, lo sea más el grado histológico de las MTS que su magnitud o extensión. En la presente serie, los órganos más frecuentemente invadidos fueron el colon/mesocolon, páncreas, hígado, peritoneo y bazo, en el orden enumerado. En los casos con compromiso de colon/mesocolon que los autores pudieron extirpar, la supervivencia a 5 años fue de 7.5% en los 168 pacientes que se encontraban en esas condiciones. Sin embargo, notan que la colectomía no afectó la supervivencia en comparación con la registrada en el grupo de sujetos no resecados.

Según los expertos, si bien en trabajos previos se observó que la invasión esofágica se asoció con un comportamiento más agresivo de los tumores y con mayor potencialidad de originar MTS, no encontraron que tal propagación tumoral influyera sobre el pronóstico.

La esplenectomía en estadios III y IV influye sobre la supervivencia en algunas series y no en otras, por lo que su realización también permanece como tema de discusión.

En la experiencia de los autores, los resultados a largo plazo en pacientes con CG T4 fue mejor cuando se llevó a cabo una resección que en casos no extirpados, aunque aquella no hubiera sido curativa. Sin embargo, muestran las dificultades que se encuentran para estadificar la lesión antes y durante el acto quirúrgico, debido a la reacción desmoplástica de los tejidos peritumorales y a las múltiples adenomegalias inflamatorias que a veces sugieren que la resección será imposible. Por ello, y debido a que se ha informado que hasta el 11% de los casos se asigna un estadio más alto que el que corresponde, podría aconsejarse al cirujano la extirpación del estómago y los órganos adyacentes que parezcan comprometidos por la neoplasia aunque después se demuestre que no había verdadera propagación.

Conclusiones

Los resultados a largo plazo de pacientes con CG T4 resecados fueron mejores que los de quienes no se les extirpó la lesión. A pesar de que la resección curativa no pueda ser llevada a cabo, los autores recomiendan practicar la exéresis de carcinomas localmente avanzados independientemente de la presunta curación que para el caso se infiera.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué órgano de los que se enumeran a continuación no se extirpa en forma total o parcial cuando se realizan operaciones ampliadas para carcinomas gástricos T4 localmente propagados?

- A. Bazo.**
- B. Páncreas.**
- C. Colon transverso.**
- D. Ciego.**

[Respuesta Correcta](#)

ENFOQUE ACTUAL DEL TRATAMIENTO QUIRURGICO EN PACIENTES CON NEOPLASIA ENDOCRINA MULTIPLE 2A

Sydney, Australia

Los autores evaluaron el tratamiento quirúrgico en estadios preclínicos para la prevención del carcinoma medular de tiroides en un grupo de pacientes con neoplasia endocrina múltiple 2A portadores de una mutación en el protooncogén RET.

ANZ Journal of Surgery 76(7):586-590, Jul 2006

Autores:

Gosnell JE, Sywak MS, Sidhu SB

Institución/es participante/s en la investigación:

University of Sydney

Título original:

New Era: Prophylactic Surgery for Patients with Multiple Endocrine Neoplasia-2A

Título en castellano:

Nueva Era: Cirugía Profiláctica para Pacientes con Neoplasia Endocrina Múltiple 2A

Introducción

La neoplasia endocrina múltiple tipo 2A (NEM-2A) es un síndrome de origen genético que se caracteriza por la presencia de hiperparatiroidismo, carcinoma medular de tiroides y feocromocitoma. En los últimos años los avances efectuados en el estudio de las mutaciones en el protooncogén RET, permitieron diagnosticar y tratar la neoplasia en etapas más tempranas y antes del desarrollo de las alteraciones clínicas.

En este trabajo se analiza el tratamiento quirúrgico precoz en un grupo de sujetos de una misma familia con diagnóstico de NEM-2A que presentaban una mutación en el codón 804 del protooncogén RET.

Métodos

Se estudió en forma prospectiva a un grupo de individuos con NEM-2A pertenecientes a la misma familia. Con métodos bioquímicos se identificó a todos los portadores de la mutación en el codón 804 del protooncogén RET. A los pacientes de 5 años o más de edad se les realizó tiroidectomía profiláctica con resección de las cadenas linfáticas.

Resultados

Dentro de la familia se encontraron 48 individuos en riesgo de presentar neoplasia endocrina múltiple y en 23 de ellos se comprobó que tenían la mutación en el codón 804 del protooncogén RET. A 22 de estos últimos se les realizó tiroidectomía total. Antes de la cirugía se analizaron la calcemia, calcitonina sérica, niveles de PTH intacta y catecolaminas urinarias de 24 horas. Si los niveles de calcitonina eran normales se les practicaba además resección bilateral de los ganglios linfáticos centrales y si la calcitonina se hallaba aumentada se llevaba a cabo resección bilateral selectiva de las cadenas ganglionares. En todos los pacientes se exploraron las glándulas paratiroides y se resecaron las que presentaban anomalías macroscópicas.

Los resultados del análisis anatomopatológico demostraron la presencia de carcinoma medular de tiroides en 9 de los 22 pacientes operados. Todos ellos presentaban además hiperplasia de células C. La mayoría de los sujetos eran mayores de 50 años (7 de los 9); cuatro presentaban niveles de calcitonina elevados y el resto, normales. La incidencia de metástasis linfática fue escasa: de un total de 268 ganglios analizados (promedio: 12 por paciente) sólo se detectaron metástasis en tres ganglios del individuo considerado como caso inicial.

De los 22 pacientes, siete tenían alteraciones histológicas que indicaban enfermedad paratiroidea: tres con hiperplasia (individuos de mayor edad: 50-65 años), otros tres con adenomas y uno con quiste paratiroideo.

Discusión

Anteriormente los pacientes con neoplasia endocrina múltiple 2A eran diagnosticados en etapas avanzadas cuando las repercusiones clínicas eran visibles e inevitables. El reconocimiento de que se trataba de una enfermedad de origen genético con herencia autosómica dominante determinó que se comenzaran a realizar estudios de detección en individuos de familias de alto riesgo. Las pruebas de provocación con calcitonina realizadas en esta población, si bien costosas e incómodas para la mayoría de los pacientes, fueron las primeras herramientas que permitieron diagnosticar en forma temprana el carcinoma medular de tiroides y así mejoraron la supervivencia. Desde mediados de la década del noventa, las pruebas genéticas que detectan mutaciones en el protooncogén RET permitieron realizar diagnósticos más precoces aun. De este modo los pacientes pueden ser identificados y tratados con cirugía profiláctica antes de que aparezcan las alteraciones clínicas y bioquímicas del carcinoma medular de tiroides.

Para los autores, el momento y el tipo de cirugía a efectuar depende del codón específico que presenta la mutación. Estudios recientes confirman que los individuos con mutación en el codón 804 del protooncogén RET padecen una enfermedad más agresiva, frecuentemente bilateral y múltiple.

En el este trabajo el caso inicial fue un paciente que se presentó a la consulta con abdomen agudo quirúrgico y en quien se diagnosticó un feocromocitoma sangrante. A partir de este hallazgo se descubrió ulteriormente que estaba afectado además por hiperparatiroidismo primario y cáncer medular de tiroides.

Años después se identificó que tenía una mutación en el codón 804 (sustitución del aminoácido valina por leucina) en el protooncogén RET. Se comenzó a estudiar entonces a los miembros de su familia. A 22 individuos portadores de la alteración genética se les realizó tiroidectomía total. El estudio histológico de las piezas quirúrgicas demostró que 9 de ellos presentaban carcinoma medular de tiroides e hiperplasia de células C, 11 sólo hiperplasia de células C y en 2 no se encontraron alteraciones histológicas. Siete pacientes presentaron hiperparatiroidismo.

Para los autores hay tres problemas acerca de la cirugía de los pacientes con NEM-2A que deben discutirse. Primero, la conveniencia de realizar tiroidectomía total, independientemente de los niveles de calcitonina; segundo, el tipo de resección ganglionar a efectuar y, por último, el abordaje de la enfermedad paratiroidea y suprarrenal.

La tiroidectomía total está recomendada en todos los individuos portadores de la mutación referida porque más tarde o más temprano presentarán la enfermedad. Según los autores, el procedimiento se debe realizar independientemente de los niveles plasmáticos de calcitonina ya que si bien las concentraciones elevadas se correlacionan con carcinoma medular de tiroides, los niveles normales o bajos no siempre indican ausencia de enfermedad (en el estudio, cinco pacientes con carcinoma medular de tiroides tenían niveles normales de calcitonina).

Los datos del estudio sugieren que la frecuencia de neoplasia tiroidea se incrementa con la edad. Los pacientes fueron divididos en tres grupos etarios y de los ocho integrantes del grupo de mayor edad (51 a 63 años), siete tuvieron carcinoma medular de tiroides. En el grupo de edad intermedia (25 a 44 años), de nueve integrantes dos presentaron la enfermedad en cambio ninguno de los pacientes del grupo más joven (< 25 años) presentó el cuadro. Otros estudios también habían informado que la prevalencia de la enfermedad estaba muy ligada a la edad.

La necesidad de efectuar junto con la tiroidectomía total la resección linfática en aquellos sujetos sin señales clínicas de compromiso ganglionar no está del todo aclarada. Los autores promueven la resección ganglionar central en todo paciente con la enfermedad por su gran tendencia a diseminarse localmente (incluso tumores pequeños), y porque disminuye las recurrencias y mejora la supervivencia. A la totalidad de los pacientes del estudio se le realizó resección ganglionar independientemente de los niveles de calcitonina y, si éstos se hallaban elevados, se efectuaba además la resección selectiva de otras cadenas ganglionares. Para confirmar que esta conducta es la adecuada hacen falta nuevos estudios que ofrezcan datos de un seguimiento a largo plazo.

Entre el 20% y el 30% de los pacientes con NEM-2A tiene hiperparatiroidismo, usualmente leve y asintomático. El abordaje clínico de esta complicación no es uniforme. Algunos cirujanos prefieren realizar paratiroidectomía total con autotransplante mientras que otros optan por explorar las cuatro glándulas y reseca sólo las que tienen alteraciones macroscópicas.

En un simposio europeo realizado en 1995 se analizaron en forma retrospectiva los casos de 67 pacientes con NEM-2A e hiperparatiroidismo. En el 42% de los sujetos se resecó solamente la glándula visiblemente alterada, en el 31% se efectuó paratiroidectomía subtotal y en el 16%

paratiroidectomía total con autotransplante. Se logró la curación bioquímica en el 94% de los pacientes, independientemente del procedimiento efectuado, y la tasa de recurrencia fue del 12%. La mitad de los sujetos que presentaron recurrencia habían sido tratados previamente con paratiroidectomía total y subtotal. La mayoría de los pacientes con la enfermedad que tienen hiperparatiroidismo, concluyeron, pueden curarse con la resección exclusiva de la glándula macroscópicamente alterada en el examen intraoperatorio. Un estudio francés con 56 pacientes llegó a la misma conclusión.

El feocromocitoma es una alteración común en este grupo de enfermos, con una incidencia de hasta el 50% según las series. Suelen ser tumores multicéntricos, bilaterales y de baja malignidad. En todo individuo con una determinación positiva de catecolaminas urinarias se debe investigar si hay compromiso bilateral y, si esto ocurre, el procedimiento quirúrgico de elección es la adrenalectomía bilateral.

Conclusión

El avance de las técnicas de estudio genético en individuos con neoplasia endocrina múltiple tipo 2A permitió conocer con mayor precisión los sitios de mutación del protooncogén RET y seleccionar al grupo de pacientes que se beneficiarán con las cirugías preventivas, antes de la aparición de carcinoma medular de tiroides.

Autoevaluación de Lectura

En los pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 2A (NEM-2A), ¿de qué depende el tipo y el momento de la cirugía?

- A. De los niveles de calcitonina.**
- B. De la edad de los pacientes.**
- C. De la ausencia de comorbilidades.**
- D. Del codón específico que presenta la mutación en el protooncogén RET.**

[Respuesta Correcta](#)

● EVOLUCION DEL TRATAMIENTO QUIRURGICO DE LA ATRESIA PULMONAR CON TABIQUE INTACTO

Los Angeles, EE.UU.

El restablecimiento de la continuidad entre el ventrículo derecho y la arteria pulmonar durante el tratamiento paliativo es fundamental para la prevención de la mortalidad temprana. La causa más frecuente de reoperación precoz fue la infección, y de la reoperación tardía la relacionada con el tracto de salida del ventrículo derecho y el reemplazo de la válvula pulmonar.

European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 29(5):659-665, May 2006

Autores:

Odin J, Laks H, Tung T

Institución/es participante/s en la investigación:

Division of Cardiothoracic Surgery, Department of Surgery, David Geffen School of Medicine at UCLA

Título original:

Risk Factors for Early Death and Reoperation Following Biventricular Repair of Pulmonary Atresia with Intact Ventricular Septum

Título en castellano:

Factores de Riesgo para Muerte Temprana y Reoperación Luego de la Reparación Biventricular de la Atresia Pulmonar con Septum Ventricular Intacto

Introducción

La atresia pulmonar con septum ventricular intacto (AP-SVI) es una enfermedad rara, que representa del 1% a 3% de todos los defectos cardíacos congénitos. La heterogeneidad morfológica respecto de la hipoplasia del ventrículo derecho (VD) evita cualquier solución quirúrgica óptima para todos los pacientes, pero la intervención adaptada, basada en las características anatómicas y fisiológicas, produce los mejores resultados.

Desde 1985, el tratamiento de los pacientes con AP-SVI en la institución donde trabajan los autores sigue un algoritmo dictado por la gravedad de la hipoplasia del VD, graduada como leve, moderada o grave. En ausencia de circulación coronaria dependiente del VD (CCDVD), los pacientes con hipoplasia leve o moderada reciben tratamiento con la intención de alcanzar la reparación biventricular definitiva. La reparación univentricular se realiza en individuos con hipoplasia grave o CCDVD, estrategia estandarizada con la que se alcanzó la reparación biventricular parcial o completa en 56 pacientes durante 20 años. Para evaluar los factores de riesgo potencial, los autores estudiaron en forma retrospectiva la evolución posoperatoria de estos pacientes, con el objetivo de identificar cualquier característica que prediga una evolución favorable o adversa.

Material y métodos

Entre 1982 y 2001 fueron tratados 106 pacientes con AP-SVI: la reparación biventricular, completa o parcial se realizó en 56 de ellos. Entre los 50 restantes, 23 fueron tratados con reparación univentricular, 2 recibieron trasplante, 9 murieron antes de la reparación definitiva, 8 se perdieron durante el seguimiento y otros 8 se encuentran actualmente en lista de espera de reparación definitiva. La mitad de los 56 pacientes fueron hombres y el 78.6%, caucásicos.

De acuerdo con el tamaño del VD y los hallazgos del ecocardiograma transtorácico prequirúrgico, los pacientes fueron clasificados como portadores de hipoplasia leve, moderada o grave. La fístula VD-coronaria se identificó con la coronariografía y el ventriculograma. Se consideró CCDVD cuando una porción mayor del ventrículo izquierdo fue irrigada exclusivamente desde el VD.

La evolución de la reparación biventricular se investigó a través de la supervivencia de los pacientes y la ausencia de reoperación, se tomaron en cuenta los factores de riesgo potenciales, los métodos de paliación preoperatoria y la técnica quirúrgica utilizada durante la intervención.

Resultados

La supervivencia actuarial siguiente a la reparación biventricular fue del 91.5%, con un seguimiento máximo de 17 años. Cuatro de los 56 pacientes murieron dentro de los 25 días de la reparación; no se produjeron fallecimientos tardíos. La causa más frecuente de mortalidad fue la insuficiencia del VD. Los predictores de mortalidad precoz abarcaron la raza no caucásica y la falla u omisión en el restablecimiento de la continuidad entre el VD y la arteria pulmonar. Por su parte, los factores de riesgo potenciales que no tuvieron efecto sobre la mortalidad fueron la gravedad de la hipoplasia del VD, la presencia de fístula ventrículo-coronaria, la omisión de una comunicación interauricular ajustable o el reemplazo de la válvula pulmonar al momento de la reparación biventricular.

La supervivencia a los 10 años de todos los pacientes con AP-SVI fue del 86.3%. Doce de los 16 fallecimientos se produjeron dentro del primer año. Si bien los participantes recibieron intervención paliativa, 9/16 murieron antes de la reparación definitiva, 8 de ellos en el hospital.

Todos los pacientes a los que se les realizó reparación biventricular parcial o completa requirieron una cirugía adicional luego de la reparación definitiva. Dentro de los 2 primeros años, la indicación más frecuente de reoperación fue la complicación infecciosa en 7 casos, 5 de los cuales necesitaron debridamiento de la incisión esternal dentro de los 42 días de la reparación. Por su parte, la indicación más frecuente de reoperación tardía fue el reemplazo de la válvula pulmonar.

El sexo femenino fue el predictor más significativo de reoperación por complicaciones infecciosas luego de la reparación biventricular. Los 7 pacientes que debieron ser reoperados por esta causa fueron mujeres. Una mayor proporción de mujeres tuvieron VD con hipoplasia leve, pero el puntaje-Z tricuspídeo no fue significativamente diferente entre los sexos. La reparación con material sintético produjo más complicaciones infecciosas que el material biológico.

Entre las estrategias para la reconstrucción del tracto de salida del VD (TSVD), la válvula monocúspide de pericardio colocada para la suficiencia pulmonar no fue adecuada, por lo que estos pacientes requirieron el reemplazo pulmonar dentro de los 5 años.

Los sujetos con hipoplasia leve del VD se encontraron mejor durante el posoperatorio luego de la reparación biventricular que aquellos con hipoplasia moderada o grave, requirieron menos soporte con vasodilatadores y drenaje torácico, con una tendencia a menor utilización de inotrópicos y de ventilación mecánica. Abandonaron el hospital en la mitad del tiempo que los pacientes con hipoplasia moderada o grave.

Discusión

Se obtuvieron resultados excelentes posteriores a la reparación, con una supervivencia del 91.5% a los 5 años en la población correctamente seleccionada. En el grupo de 56 pacientes se produjeron 4 muertes precoces, dentro de los 25 días posteriores a la reparación, y se distribuyeron de manera desproporcionada entre aquellos sin solución previa de la obstrucción del TSVD y sujetos de raza no caucásica. Si bien el grado de hipoplasia del VD no fue un factor de riesgo de mortalidad, la hipoplasia leve predijo un mejor curso posoperatorio respecto de la necesidad de drogas inotrópicas, vasodilatadores, ventilación mecánica, drenaje torácico y período de la internación. El efecto sobre la mortalidad de la mejoría de la obstrucción del TSVD probablemente se deba al aumento de tamaño del VD y al potencial de remodelamiento. La restauración de la continuidad entre el VD y la arteria pulmonar durante el tratamiento paliativo fue un requisito absoluto para el incremento futuro de un VD hipoplásico durante el crecimiento corporal. La hipertrofia suprasistémica del VD en pacientes con AP-SVI muestra evidencia histológica de alteraciones de la microcirculación y, sin una mejoría de la obstrucción del TSVD, estas anomalías microvasculares permanecen al momento de la reparación definitiva. La persistencia de los sinusoides y de la presión suprasistémica del VD también puede contribuir a las alteraciones hemodinámicas posoperatorias. Además, en los pacientes sin mejoría de la obstrucción del TSVD, el desarrollo del VD puede ser menor, además de las anomalías microcirculatorias y macrocirculatorias. Estos factores pueden conferir un riesgo significativo de mortalidad al momento de la reparación biventricular.

Si bien la raza no caucásica fue otro factor de riesgo de mortalidad, no se encontró una explicación definitiva. Dentro de los primeros 2 años, los pacientes fueron reoperados debido a complicaciones infecciosas relacionadas con la incisión esternal en el posoperatorio inmediato o poco tiempo después del alta. Luego predominó el reemplazo de la válvula pulmonar, por insuficiencia u obstrucción del TSVD residual o recurrente.

La mayor necesidad de reoperación pudo deberse a la menor capacidad y funcionalidad del VD hipoplásico. La reconstrucción del TSVD con válvula biológica u homoinjerto facilitó una función adecuada de la válvula pulmonar en los últimos 7 años; en cambio, la válvula monocúspide de pericardio tuvo una elevada incidencia de insuficiencia y, en la mayoría de los casos, se requirió su reemplazo dentro de los 5 años del posoperatorio.

El sexo femenino y la utilización de un parche transanular sintético en la reparación definitiva coloca a los niños con AP-SVI en mayor riesgo de infección. Tampoco se ha aclarado el motivo de la incidencia superior de infección de la herida esternal en el sexo femenino. Si bien la utilización de parche sintético sería un factor de riesgo de infección de la herida, su utilización no explica directamente la infección esternal, a menos que sea un nido de bacteriemia crónica o episódica.

Conclusiones

Este estudio retrospectivo de reparación biventricular sobre un período de observación de 20 años demostró que el restablecimiento de la continuidad entre el VD y la arteria pulmonar durante el tratamiento paliativo es fundamental para la prevención de la mortalidad precoz. En general, las reparaciones son definitivas, si bien los pacientes requerirán procedimientos nuevos que, en el corto plazo, reflejaron complicaciones infecciosas y, en el largo plazo, problemas relacionados con la reoperación del TSVD y el reemplazo de la válvula pulmonar. Un factor de riesgo potencial para la infección fue la utilización de parche transanular sintético durante la reparación. Este hallazgo, además del riesgo otorgado al sexo femenino para infección y de la raza no caucásica para la mortalidad, requerirá de más investigaciones con una mayor experiencia acumulada. La información referida a la función ventricular a largo plazo en la población incluida en esta investigación, a la que se le realizó reparación univentricular o biventricular, parcial o completa, es escasa, si bien Mi informó recientemente el deterioro tardío de la función miocárdica regional longitudinal del VD y el ventrículo izquierdo luego de la reparación biventricular.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál es la prevalencia de atresia pulmonar con septum ventricular intacto?

- A. Menos del 1% de todos los defectos congénitos cardíacos.**
- B. Del 1% a 3%.**
- C. Del 3% a 5%.**
- D. Del 5% a 7%.**

[Respuesta Correcta](#)