

REVISTA MÉDICA

CLÍNICA LAS CONDES / VOL. 22 N° 4 / JULIO 2011

TEMA CENTRAL: CÁNCER, PREVENCIÓN Y DETECCIÓN PRECOZ

- EL MOMENTO de la medicina personalizada
- EPIDEMIOLOGÍA del cáncer de mama en Chile
- CÁNCER de mama: Estrategias de prevención y vigilancia según nivel de riesgo
- VACUNACIÓN para Virus Papiloma Humano: "Prevención de entidades precursoras del Cáncer de Cuello Uterino"
- DIAGNÓSTICO precoz del Cáncer de Próstata
- EPIDEMIOLOGÍA del Melanoma Cutáneo en Chile
- ESTRATEGIAS de Detección precoz de Melanoma Cutáneo
- DIAGNÓSTICO precoz del Cáncer Gástrico
- CÁNCER de la vesícula biliar: estudios necesarios para el diseño de estrategias de prevención y diagnóstico precoz
- ESTRATEGIAS de prevención y detección precoz del cáncer de colon y recto en individuos de riesgo promedio y alto riesgo
- CÁNCER Pulmonar: Prevención y pesquisa precoz
- DIAGNÓSTICO citológico en patología tiroidea. Estudio bajo ultrasonido con asistencia del citopatólogo

OTROS TEMAS

- ALGUNOS desafíos bioéticos de la predicción y prevención en Oncología secundaria.
- REVISIÓN COCHRANE: consejo genético en el cáncer de mama y en el cáncer de colon.
- REVISIÓN COCHRANE: rendimiento diagnóstico de la mamografía digital en el cribado del cáncer de mama.
- REVISIÓN COCHRANE: cribado de cáncer de pulmón.
- PET/CT en oncología pediátrica
- NOTAS "INFLUENZIANAS" N°7. Dolor abdominal febril---> hospitalización---> Obs apendicitis aguda.
- NOTAS "INFLUENZIANAS" N°8. Los receptores virales (segunda parte)



ISSN: 0716-8640

:- Lupas Binoculares HEINE y sistemas de iluminación

Grandes aumentos e imágenes de enorme nitidez,
con intensa iluminación por LED.



 **tecnigen®**
medicina • ciencia • tecnología

Teléfono: (56-2) 3960600 / 3960641

Móvil: (56-9) 8 1987318

E-Mail: info@tecnigen.cl

E Mail: migajardo@tecnigen.cl

www.tecnigen.cl



EDITOR GENERAL
Dr. Jaime Arriagada S.

EDITOR EJECUTIVO
EU. Magdalena Castro C.

EDITOR INVITADO
Dr. Udo Kronberg

COMITÉ EDITORIAL
CLÍNICA LAS CONDES
Dr. Patricio Burdiles P. (Clínica Las Condes)
Dr. Álvaro Jerez M. (Baltimore, EE.UU.)
Dr. Juan Carlos Kase S. (Boston Hospital, EE.UU.)
Dr. Carlos Manterola D. (Universidad de la Frontera, Temuco)
Dr. Luis Michea A. (Facultad de Medicina, Universidad de Chile)
Dr. Gonzalo Nazar M. (Clínica Las Condes)
Dr. Armando Ortiz P. (Clínica Las Condes)
Dr. Juan C. Troncoso (Johns Hopkins Hospital, Baltimore, EE.UU.)

REPRESENTANTE LEGAL
Gonzalo Grebe N.

COLABORACIÓN
Sonia Salas L.
Pamela Adasme A.

VENTAS PUBLICIDAD
Vida Antezana U.
Fono: (56-2) 610 32 54

Lo Fontecilla 441
Fono: 610 32 55
Fax: (56-2) 610 32 59
E-mail: da@clc.cl
Internet: <http://www.clinicalascondes.cl>
Santiago-Chile

PRODUCCIÓN
Sánchez y Barceló
Periodismo y Comunicaciones
Edición: Ana María Baraona C.
Diseño: Macarena Márquez A.
Fono: (56-2) 756 39 00
www.sanchezybarcelo.cl

IMPRESIÓN
Morgan.

/PORTADA:
Cáncer pulmonar: Microscopía electrónica de barrido de un tumor de células pequeñas coloreada en azul, llenando un alvéolo de pulmón humano. Se observa célula cancerígena individual envuelta por estructura microvellositaria, separada del tumor principal. Aumento: x 300 at 6x7cm size.



SUMARIO

REVISTA MÉDICA CLÍNICA LAS CONDES / VOL. 22 Nº 4 / JULIO 2011

TEMA CENTRAL: CÁNCER, PREVENCIÓN Y DETECCIÓN PRECOZ

EDITORIAL	...412/412
• LLEGÓ el momento de la medicina personalizada.	...414/426
• EPIDEMIOLOGÍA del cáncer de mama en Chile - Mat. MSP. Marta Prieto M.	...428/435
• CÁNCER de mama: Estrategias de prevención y vigilancia según nivel de riesgo - Dr. Octavio Peralta M.	...436/443
• VACUNACIÓN para Virus Papiloma Humano: "Prevención de entidades precursoras del Cáncer de Cuello Uterino" - Dr. Tulio Rodríguez A. y col.	...445/452
• DIAGNÓSTICO precoz del Cáncer de Próstata - Dr. Enrique Bley V. y col.	...453/458
• EPIDEMIOLOGÍA del Melanoma Cutáneo en Chile - Dr. Faustino Alonso T.	...459/465
• ESTRATEGIAS de Detección precoz de Melanoma Cutáneo - Dr. Rodrigo Schwartz A.	...466/475
• DIAGNÓSTICO precoz del Cáncer Gástrico - Dr. Alfonso Calvo B.	...477/484
• CÁNCER de la vesícula biliar: estudios necesarios para el diseño de estrategias de prevención y diagnóstico precoz - Dr. Juan Carlos Roa S. y cols.	...486/491
• ESTRATEGIAS de prevención y detección precoz del cáncer de colon y recto en individuos de riesgo promedio y alto riesgo - Dr. Udo Kronberg.	...493/498
• CÁNCER Pulmonar: Prevención y pesquisa precoz - Dr. Rodrigo Gil D. y cols.	...500/507
• DIAGNÓSTICO citológico en patología tiroidea. Estudio bajo ultrasonido con asistencia del citopatólogo - Dr. Alvaro Ibarra V. y cols.	...508/511

OTROS TEMAS

• ALGUNOS desafíos bioéticos de la predicción y prevención secundaria en oncología. Dr. Patricio Burdiles P.	...512/521
• REVISIÓN COCHRANE: consejo genético en el cáncer de mama y en el cáncer de colon.	...522/523
• REVISIÓN COCHRANE: rendimiento diagnóstico de la mamografía digital en el cribado del cáncer de mama.	...524/525
• REVISIÓN COCHRANE: cribado de cáncer de pulmón.	...526/527
• PET/CT en oncología pediátrica - Dr. David Ladrón de Guevara H.	...528/537
• NOTAS "INFLUENZIANAS" Nº7. Dolor abdominal febril---> hospitalización---> Obs apendicitis aguda. - Dr. Franz Baehr M.	...538/538
• NOTAS "INFLUENZIANAS" Nº8. Los receptores virales (segunda parte) - Dr. Franz Baehr M.	...540/540

INSTRUCCIÓN A LOS AUTORES	...541/541
---------------------------	------------

Revista Médica Clínica Las Condes - Bimestral - Circulación restringida al Cuerpo Médico.

"El contenido de los artículos publicados en esta revista no representa necesariamente la visión y política de Clínica Las Condes y, por lo tanto, es de exclusiva responsabilidad de sus autores".

EDITORIAL

Dr. Udo Kronberg

EDITOR INVITADO

La oncología como especialidad médica ha experimentado un desarrollo veloz en los últimos años. La aplicación de nuevas drogas anti-neoplásicas y terapias biológicas dentro del concepto de una medicina individualizada ha causado cambios importantes en el tratamiento de pacientes con diferentes tipos de cáncer. La biología molecular con sus contribuciones al conocimiento y a la comprensión de los procesos genéticos y moleculares del cáncer ha ayudado a poder diferenciar pacientes con distintas respuestas a los diferentes esquemas terapéuticos, y a predecir con mayor precisión el probable comportamiento de la enfermedad en el paciente individual.

Si bien estos son grandes logros dentro de la medicina, no hay que olvidar que ellos constituyen variaciones de tratamiento de una enfermedad potencialmente letal, cuyo éxito frecuentemente se mide en la cantidad de meses que se prolonga la vida, o la calidad de vida de los pacientes para el tiempo que les queda. Lamentablemente, muchas veces no se logra curar la enfermedad, a pesar de todos los avances.

Frente a esta complejidad del problema oncológico en todos sus aspectos, uno tiende a olvidar un hecho muy simple: prevenir es mejor que curar. Sin embargo, los esfuerzos intelectuales y económicos en el mundo en relación a la prevención del cáncer no se comparan con las inversiones en mejores tratamientos. Este desequilibrio se acentúa a nivel nacional, donde los esfuerzos están completamente dirigidos hacia brindarle oportunidades adecuadas de tratamiento a los pacientes con cánceres diagnosticados, y donde la prevención pasa a ser un

sueño casi imposible considerando el nivel de recursos disponibles para el sistema de salud.

Existen dos conceptos básicos dentro de la oncología preventiva, tal como en medicina preventiva en general: la prevención primaria y secundaria. Prevención primaria significa identificar factores de riesgo modificables para ciertos tumores, y modificarlos para evitar el desarrollo del cáncer, por ejemplo el uso de bloqueadores solares en el caso de melanoma, o evitar el consumo de tabaco en el caso del cáncer pulmonar. La prevención secundaria busca identificar lesiones precursoras del tumor maligno, y removerlas antes de que se malignicen, como por ejemplo la polipectomía del adenoma colónico o la extirpación de lesiones intraepiteliales en el cervix uterino. En EE.UU., el National Colorectal Cancer Roundtable adoptó un lema simple y cierto para la prevención de cáncer colorrectal que es fácilmente aplicable a toda prevención oncológica: "Stop it before it starts" ("detenlo antes que comience").

El presente número de la Revista Médica CLC está dedicado a la prevención y la detección precoz de varios cánceres relevantes, como cáncer cervicouterino, melanoma, cáncer de mama, próstata, pulmón, estómago, vesícula biliar, colon y recto. La idea es entregarle al colega dedicado a medicina familiar al igual que a los especialistas involucrados conocimientos actualizados sobre las estrategias vigentes de prevención oncológica y sus resultados. Esperamos además, que esta revista les sirva de guía para aplicar las estrategias en la práctica clínica diaria, para dar de esta manera un paso hacia una oncología moderna en nuestro país.

BUSINESS ALLIANCE IN CHILE

AMGEN[®]

Pioneering science delivers vital medicines™



TECNOFARMA

Renewing hope in healthcare



EL MOMENTO DE LA MEDICINA PERSONALIZADA

"PROMISE & PROGRESS"

The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins.

The Johns Hopkins Hospital: Amy L. Mone, Director of Public Affairs, ha autorizado la traducción y publicación del artículo: "The Time is Now" by Valerie Mathews 2010/2011.

La convergencia de la más reciente tecnología y de los mejores cerebros del área ha hecho que el Centro de Cáncer Kimmel del Hospital Johns Hopkins sea el líder al convertir descubrimientos de laboratorio en nuevas terapias impresionantes que apuntan a características celulares únicas de cada paciente. Llegó el momento de actuar.

Por Valerie Matthews Mehl

Ha llegado el momento de la medicina personalizada del cáncer. Dentro de los próximos años, a todos los pacientes con cáncer del Centro de Cáncer Kimmel se les analizará sus tumores para revelar una "huella digital" única. La huella digital representa la combinación de alteraciones genéticas específicas del cáncer de cada persona. Así como cada persona es genéticamente única, así también hemos descubierto que sucede con el cáncer. Detectar estas alteraciones, dicen los científicos, mejorará los resultados del tratamiento, bloqueará los diferentes tipos de cáncer antes de que se desarrollen, y reducirá radicalmente los costos de los descubrimientos de drogas nuevas.

Los investigadores del Centro de Cáncer Kimmel fueron los pioneros en la ciencia que nos llevó hasta aquí. "Cuando se habla de cáncer", dice **William Nelson**, director del Centro, "estamos en el centro del universo".

El camino lo pavimentaron **Bert Vogelstein**, figura emblemática en el mundo de la investigación del cáncer, y su colega de hace mucho tiempo, **Kenneth W. Kinzler**. El trabajo de ambos se considera universalmente como el más relevante en el área. En la década de los 80, sin el actual beneficio de la tecnología automatizada de secuencia de genes, ellos mostraron el cáncer como una enfermedad genética, causada por una serie de construcción de alteraciones genéticas heredadas y adquiridas. A medida de que los errores genéticos se acumulan, los cánceres de origen, se desarrollan, y finalmente hacen metástasis.

Más recientemente, Vogelstein, Kinzler, y sus colegas descifraron el mapa genético del cáncer, revelando un terreno inesperado, uno no caracterizado por errores genéticos previamente conocidos. En general, salvo algu-

nas excepciones, los tipos de cáncer eran muy diversos con una variedad de alteraciones poco comunes que variaban de cáncer en cáncer.

Nunca antes la medicina de cáncer personalizada había sido tan evidente. Si consideramos que el cáncer de cada individuo es único, los nuevos diagnósticos y tipos de tratamiento debieran tomar en cuenta lo anterior.

En el Centro Ludwig para la Genética del Cáncer, **Vogelstein, Kinzler, Victor Velculescu, Nikolas Papadopoulos, Luis Díaz**, y su brillante equipo de científicos jóvenes han realizado la mayor parte en esta nueva fase de la genética del cáncer. En total, han descifrado la secuencia genética de 90 tipos de cáncer, casi todos los cánceres secuenciados a la fecha. Por sus esfuerzos, Vogelstein se ha convertido en el científico más citado del mundo, significando que el trabajo de su equipo es el modelo clásico en el que otros se han basado para construir el propio.

"En el caso de la genética del cáncer, nos encontramos en la frontera de la frontera", dice Nelson. "Todos quieren hacer este tipo de investigación, y el Hospital de Johns Hopkins es el lugar donde quieren hacerlo". "Este es un momento decisivo", dice Nelson. El impacto de la investigación del gen del cáncer está destinado a cambiar la medicina del cáncer".

LOS PRINCIPIOS DE LA GENÉTICA DEL CÁNCER

Piense en el cáncer como en un reloj. Cuando cada célula del tumor se divide, ésta empieza a mutar a una cierta frecuencia. Con el tiempo, estas mutaciones se acumulan. Algunas de ellas conducen el desarrollo de cáncer, y otras simplemente se dejan conducir sin producir cáncer.

Vogelstein está interesado en los conductores. Él y su equipo descubrieron que para cada tipo de cáncer hay un pequeño número de alteraciones genéticas -aproximadamente diez- que realmente gatillan el cáncer. El problema es que estos 10 genes varían de paciente en paciente. Hay unas pocas alteraciones comunes a todos los cánceres, pero lo que se ha hecho cada vez más claro es que, del mismo modo que una huella digital es específica a cada individuo, también lo es el perfil genético del cáncer de cada individuo. Esto explica por qué dos cánceres aparentemente similares pueden responder de forma tan diferente a la terapia. Los genes que gatillan estos cánceres probablemente no son iguales.

Vogelstein, quien se ha ocupado en las últimas tres décadas en descifrar el código genético del cáncer, ha hecho un llamado a la acción. Cuando habló en una reciente reunión de la Asociación Estadounidense de Investigación del Cáncer, dijo que la mayoría de los grandes descubrimientos en la genética del cáncer ya se han hecho. "Puede que haya unas pocas sorpresas más. Quizás encontremos unos pocos genes que mutan más frecuentemente en muchos tipos de cáncer", dice Vogelstein. "Pero a estas alturas estos tipos de mutaciones comunes ya habrían sido descubiertas, explica". Agrega que la mayoría de los nuevos descubrimientos en esta área serán mutaciones de menor ocurrencia que varían de un cáncer a otro y de paciente en paciente.

La mala noticia es que estas alteraciones son abrumadoramente numerosas y diversas. La buena noticia es que Vogelstein ha descubierto que las vías celulares que penetraron, no lo son. Prácticamente todos los genes gatilladores de cáncer operan a través de 12 vías celulares medulares, y Vogelstein afirma que todas estas vías son muy conocidas y están bien estudiadas en el mundo de la investigación.

"Uno de los desafíos que tenemos por delante es determinar cómo operan estos genes cancerosos en células humanas", afirma Kinzler. "Las células humanas no se comportan necesariamente como las células de ratones u otros organismos".

Pensar, por ejemplo, en nuestro sistema de autopistas. Podemos bloquear una salida para evitar que los automóviles entren a un camino. También puede que esta medida detenga el flujo vehicular en forma momentánea, pero eventualmente los autos comenzarán a tomar otras pistas para tener acceso a la autopista central. Lo mismo ocurre con las vías de los genes. Los investigadores clínicos están estudiando las drogas que bloquean la actividad que promueve el desarrollo y diseminación de las células cancerosas. Las terapias funcionan durante un período, pero en el tiempo los genes del cáncer parecen adaptarse corrompiendo otras vías para cumplir su misión. Como resultado, se necesitarían múltiples fármacos dirigidos para combatir totalmente el cáncer.

Aunque se ha avanzado considerablemente en esta dirección, Kinzler afirma que le tomará muchos años a los investigadores resolver el puzle adecuadamente. "Sin embargo, ya tenemos una aplicación inmediata en la forma de test basado en los genes", afirma.

UN TEST UNIVERSAL PARA EL CÁNCER

Las nuevas tecnologías permiten a los científicos mirar el genoma completo, no sólo para la investigación, como estamos acostumbrados, sino en la clínica, paciente a paciente. Es la realidad del diagnóstico y terapia personalizados.

A medida que las células del tumor se dividen, éstas desarrollan su propio flujo sanguíneo para obtener los nutrientes que necesitan para alimentarse y desarrollarse, y como resultado, fragmentos del ADN del cáncer se transportan en el flujo sanguíneo, dejando evidencia registrada de su existencia. El ADN contiene las alteraciones específicas del cáncer; la acumulación de errores que ocurre a medida de que el tejido normal se transforma en cáncer invasivo y mortal. Ha estado siempre ahí, flotando en un mar de células normales, pero hasta ahora los científicos no habían contado con la tecnología para verlo y sacarlo.

Victor Velculescu, colega de Vogelstein y Kinzler en el Centro Ludwig, estaba buscando mutaciones genéticas comunes que pudieran ser objetivos terapéuticos, cuando observó reagrupamientos genéticos en las células de todos los pacientes que estudió. "Nos dimos cuenta de que estos reagrupamientos podían ser usados como base para tests muy sensibles para detectar cáncer", dice Velculescu.

Lo que Velculescu encontró no fueron los cambios típicos de secuencia de una sola letra al código genético humano alfabético ATCG, sino dos trozos de ADN de ubicaciones distantes juntos por error. Como un rompecabezas mal armado, los pedazos de ADN de diferentes partes del genoma se habían juntado donde no correspondía. El error sólo ocurre en células cancerosas, nunca ocurre en células normales, colocando en su lugar todos los elementos necesarios para un biomarcador hecho a la medida, específico al cáncer y sólo al cáncer.

"Funcionalmente, no sabemos lo que hacen", dice Velculescu, "pero sabemos que prácticamente están en todos los cánceres. Nos dimos cuenta de que no eran objetivos terapéuticos, pero eran tan únicos que pensamos podían usarse para mapeo y monitoreo".

Los investigadores denominaron la técnica para encontrar los trozos de ADN mezclados "Análisis Personalizado de Terminaciones Reagrupadas", PARE (por su sigla en inglés).

El test, que constituye la primera aplicación de la actual generación de tecnología de secuenciación genética, no sólo detecta el cáncer sino que también puede informar si una terapia funciona al medir en tiempo real, la cantidad de ADN cancerígeno en el flujo sanguíneo. Si funciona, el ADN cancerígeno debería disminuir. Si no, debería aumentar. Asimismo, si los niveles de ADN cancerígeno aumentan deben alertar a los médicos sobre la posibilidad de que un cáncer previamente tratado ha vuelto.

Este test es universal, preciso y específico ya que es capaz de extraer una célula anormal dentro de un mar de 400.000 células normales. Detecta cánceres que son invisibles a escáner de tomografía computarizada

(scanner CT, por su sigla en inglés), a rayos-X, y a otros métodos existentes de detección del cáncer.

Velculescu y su equipo trabajaron con muestras tumorales de seis pacientes, analizando 40 millones de segmentos de secuencia en par (segmentos cortos de ADN que sirven como hitos al crear un mapa físico del genoma) por muestra y fueron capaces de crear un test biomarcador personalizado y preciso para cada paciente y tipo de cáncer.

Actualmente, los tests cuestan unos miles de dólares. El test de estudio cuesta US\$ 5.000 por paciente. En comparación, los escáneres de CT cuestan alrededor de US\$ 1.500, pero no proporcionan ni la mitad de los detalles ni la información específica sobre tumores que proporciona el test biomarcador. Los investigadores anticipan que en cinco años más los tests estarán listos para usarse en pacientes, cuando la infraestructura esté lista para automatizar el test y reducir el costo.

El test personalizado puede revelar si es que una persona queda curada con cirugía, o de lo contrario, si quedan células cancerosas que requerirán tratamiento adicional. "Si no hay ADN canceroso en la sangre, entonces no se necesita terapia adicional", dice **Luis Díaz**, médico científico que trabaja con el equipo de Vogelstein para trasladar sus descubrimientos de laboratorio a los pacientes. Por la misma razón, si los niveles del biomarcador empiezan a subir después de la cirugía o de la quimioterapia, los médicos sabrán que aún queda cáncer, incluso cantidades tan pequeñas que son indetectables por los scanners de CT.

Actualmente, no hay una manera definitiva para determinar si un paciente tiene células cancerosas microscópicas escondidas entre la bastante mayor cantidad de células normales. En consecuencia, Díaz afirma que todos reciben quimioterapia, pero no la adecuada a su cáncer sino una versión genérica, útil para todos. "Las personas que aún tienen células cancerosas necesitan quimioterapia intensiva y no la versión diluida que reciben ahora", dice Díaz. "Y tan importante como lo anterior es que los pacientes que quedan sin cáncer no deberían recibir tratamiento".

El nuevo test puede resolver este dilema. Hasta la fecha, el test ha tenido 100% de sensibilidad y especificidad. A diferencia de los tests de detección para detectar cáncer a los cuales nos hemos acostumbrado, como el PSA para el cáncer de próstata, éste es específico al cáncer, no simplemente asociado a él. "Si este test muestra que hay cáncer", dice Vogelstein, "es casi seguro que el cáncer está ahí".

Finalmente, los médicos serán capaces definitivamente de contestar la pregunta clave del paciente, "¿Estoy sano?", afirma Díaz.

Con la capacidad de monitorear la secuencia del cáncer de cada paciente en tiempo real, los médicos esperan atacar la propagación de la enfermedad muy tempranamente, manteniéndola a raya y no impidiendo su función a órganos y tejidos vitales. "Eventualmente, esperamos ser capaces de desarrollar terapias adaptadas y hechas a la medida al ambiente genético del tumor de cada paciente, y como consecuencia, mejoraremos

los resultados", afirma Díaz.

Como director del Centro, este es el tipo de avance que Nelson quiere ver. "Existen otras instituciones que tienen mucho equipamiento e investigadores trabajando en elaborar la secuencia del ADN de todo, desde polillas a elefantes", afirma Nelson. "Nos hemos enfocado mucho en nuestro uso de la tecnología, y como resultado, con menos recursos y en menos tiempo, nos hemos convertido en los pocos que hemos podido aplicarlo a la medicina humana".

Vogelstein afirma que finalmente estos avances podrían llevarnos a la prevención del cáncer. Gran parte de los cánceres comunes tienen una larga historia. La línea de tiempo biológica del cáncer -desde sus inicios hasta la metástasis- es de 20 a 30 años. Los últimos 2 a 3 años de este proceso, dice Vogelstein, es cuando el cáncer se propaga desde sus sitios originales hacia otras partes del cuerpo. "Casi todos los pacientes que mueren de un tumor sólido, como el cáncer de colon o el cáncer pancreático, se ubican dentro del marco de los 2 a 3 años", afirma Vogelstein. "Eso nos da alrededor de 27 años para intervenir y curarlos, quizás sólo con cirugía".

"Treinta años atrás, empezamos con una caja negra", dice Vogelstein. "Ahora conocemos gran parte de los genes más importantes involucrados y virtualmente todas las vías genéticas a través de las cuales actúan los genes. Y alcanzaremos aún mejores logros cuando utilicemos esta información para ayudar a la gente".

EL EPIGENOMA DEL CÁNCER

Al aplicar los descubrimientos del gen del cáncer a tratamientos, los investigadores se están concentrando en las vías por las cuales los genes de cáncer alterados penetran, puesto que los genes mismos pueden ser esquivos a la terapia. Muchos de los cánceres que gatillan mutaciones genéticas se encuentran en genes supresores de tumores. La pérdida de estos genes quita importantes frenos en el desarrollo de la célula, pero es difícil atacar un objetivo que ya no está.

Sin embargo, a veces, los genes supresores de tumores se hacen ineficaces sin ser mutados. Las causas de esto se conocen como alteraciones epigenéticas. Los cambios bioquímicos al ambiente del ADN, en lugar de actuar directamente sobre él, pueden silenciar genes claves. Los investigadores han descubierto que al utilizar drogas para bloquear esta actividad bioquímica se dan una oportunidad para revertir los cambios y resetear el ADN a su ambiente de pre-cáncer.

El investigador del Centro de Cáncer Kimmel, **Stephen Baylin**, es a la epigenética del cáncer lo que Vogelstein es a la genética del cáncer. Él y su colega **Jim Herman** son los expertos líderes en el tema, citados más frecuentemente que ningún otro investigador en el tema. El trabajo epigenético de ambos sobre cáncer al pulmón le significó a Baylin el reconocimiento del Instituto Nacional de Cáncer por el trabajo de investigación más destacado en su programa SPORE (por su sigla en inglés, Programas

Especializados de Excelencia en la Investigación), una empresa enfocada a traspasar en forma rápida los descubrimientos del laboratorio al cuidado del paciente.

Baylin comenzó su trabajo en epigenética en la década de los 80 cuando descubrió regiones de genes con metilación aumentada, que consiste en un proceso bioquímico que parece ocurrir sólo en células cancerosas. Descubrió que este cambio químico era como no permitirles a los genes supresores de tumores que cumplieran su labor. Con el apoyo de la Fundación Commonwealth, de los Fondos Ludwig, de la Sociedad de Fideicomiso Hodson y los Institutos Nacionales de Salud, él y su equipo empezaron a buscar maneras de aplicar estas observaciones a pacientes con cáncer.

Antiguos estudios de laboratorio sobre cáncer al pulmón y leucemia en el Centro de Cáncer Kimmel y en otros centros condujeron recientemente a la realización de ensayos clínicos del primer agente desmetilante, la azacitidina-5. Los resultados promisorios obtenidos en una condición de leucemia y de pre-leucemia conocida como síndrome mielodisplásico (SMD) hicieron que la FDA aprobara la droga para tratar el SMD. Actualmente, están trabajando para probar la eficacia de la droga en otros cánceres.

Su investigación los ha llevado a otros cambios que funcionan en conjunto con la metilación, específicamente algo conocido como la estructura de la cromatina.

La cromatina es una combinación compleja de ADN y proteínas, principalmente histonas. Su función es comprimir el ADN para hacerlo caber dentro del núcleo de las células, proporcionando así un mecanismo para controlar la expresión de los genes y la replicación del ADN. Los cambios en la estructura de la cromatina están controlados por las histonas. Una cromatina suelta permite una expresión normal del gen. Al agregar metilación a la ecuación, se verá cómo las histonas mantienen al ADN firmemente unido, interfiriendo de ese modo con la expresión normal de los genes, incluyendo los genes supresores de tumores. Mantiene a los genes en un estado perpetuo de no expresión.

Antes de este descubrimiento, la gran mayoría de expertos que estudiaba los genes cancerígenos, consideraba el silenciamiento de los genes como un proceso lineal a lo largo del ADN, como si los genes fueran planos, objetos de una sola dimensión. La investigación no consideró la forma en que los genes están agrupados.

Para un conjunto de genes supresores de tumores, este agrupamiento puede hacer que las células se comporten de una manera primitiva, y tipo embrionaria. A diferencia de las verdaderas células embrionarias que reciben y responden a señales de no hacer más células, las células cancerosas mantienen su capacidad de replicarse, renovarse y dividirse. Las células nunca reciben el comando de no dividirse en parte porque la metilación del ADN anormal ha silenciado las señales clave de limitación del crecimiento. "La cromatina es mantenida en forma apretada y comprimida, especialmente cuando está asociada a la metilación del ADN", afirma Baylin. "Estos espirales y bucles más apretados se tocan e interactúan con

muchos sitios de genes, conformándolos en una estructura que inhibe los genes supresores de tumores", dice Baylin.

NUESTRA INVESTIGACIÓN SOBRE EL CÁNCER TAMBIÉN ESTÁ CURANDO OTRAS ENFERMEDADES

Rastreado bacterias

Cuando Luis Díaz comenzó sus estudios clínicos sobre bacterias devoradoras en el centro sin oxígeno de los tumores, le hizo falta una forma de rastrear las bacterias en pacientes para asegurarse de que realmente iba donde se suponía debía ir y de que atacaba el cáncer según lo planificado.

El residente Chetan Bettegowada colaboró con el experto en imagenología de cáncer, Marty Pomper, y con el investigador de biología del cáncer, Shibin Zhou, para desarrollar un marcador que pudiera rastrear las bacterias terapéuticas de Díaz, y no sólo ese tipo de bacteria, sino cualquier tipo. Actualmente el marcador está siendo usado para ayudar a las personas con articulaciones protésicas que padecen dolor, a detectar la fuente de dolor. El marcador informa a los médicos si el dolor es el resultado de infección bacteriana.

Anemia de célula falciforme

En 1984, los investigadores del Centro de Cáncer Kimmel observaron que un paciente con leucemia, que también tenía anemia de célula falciforme se sanó de ambas enfermedades luego de un trasplante de médula. La anemia de célula falciforme es una enfermedad de la sangre dolorosa en la que los glóbulos rojos tienen forma de medias lunas en lugar de discos y bloquean los vasos sanguíneos. Hasta hace muy poco, los donantes de médula debían ser "totalmente compatibles" con el paciente para evitar complicaciones inmunológicas insalvables. En los afroamericanos -el grupo más afectado por la anemia de célula falciforme- los pacientes que no podían encontrar compatibilidad dentro de sus familiares inmediatos eran enfrentados con descorazonadoras posibilidades. "La posibilidad de encontrar un donante no emparentado es menos que el 10%", afirma Richard Jones, experto líder en trasplante de médula.

Esto era así hasta que los investigadores **Ephraim Fuchs** y **Leo Luznik** desarrollaron trasplantes haploidénticos o mitad compatibles. En este caso, uno de los padres, la mayoría de los hermanos o hermanas, y todos los hijos del paciente serán medio compatibles. Desde que fue pionero en la terapia, el Centro de Cáncer Kimmel ha realizado más de 200 trasplantes semicompatibles, ha curado a pacientes con cáncer a la sangre, con anemia de célula falciforme, y otras enfermedades. Los pacientes son tratados con una droga inmunosupresora llamada ciclofosfamida luego del trasplante para disminuir las complicaciones que resultan de una compatibilidad de tejidos menos que perfecta. Las células de la médula son inmunes a la droga y vuelven a poblar la sangre y el sistema inmunológico con células sanas.

Hasta la fecha, siete pacientes han sido tratados por anemia de célula falciforme, seis están sanos, y ninguno padeció complicaciones inmunológicas.

Entre las historias de éxito está la de Pamela Newton. Por más de 15 años sufrió de dolor paralizante por estar lisiada. Era tan agudo el dolor, que era hospitalizada al menos dos veces al mes donde se le administraba dosis diaria de medicamento para aliviarle el dolor. Actualmente, luego de un trasplante semi-idéntico, ella está curada. Quince años atrás, tuvo que dejar la universidad debido a la debilitante enfermedad. Hoy en día, ella está sin dolor y matriculada en la escuela de teología.

Cuando los investigadores sacaron la metilación del ADN de los genes, utilizando para ello una combinación de azacitidina-5 y una droga conocida como inhibidor de HDAC por su capacidad para bloquear histonas, los espirales se soltaron, y se restauró en alguna medida la expresión de los genes.

Resulta aún desconocido lo que gatilla los cambios en la estructura de la cromatina que promueven el cáncer. Baylin sospecha que algo de ello se debe a agresiones ambientales continuas a las células, tales como la inflamación crónica. Debido a que las células tratan de renovarse y reparar tejidos una y otra vez, algo se rompe, las alteraciones epigenéticas se acumulan, y algunas células se bloquean en este estado primitivo. Como consecuencia, algunas células aprenden a vivir fuera del contexto de su ambiente normal y comienzan a expandirse autónomamente más allá de los límites de los mecanismos de control de células normales.

Con fondos de la institución "Stand Up To Cancer", Baylin y su equipo trasladaron sus descubrimientos de laboratorio a la clínica con estudios en pacientes con cáncer al pulmón, mama y colon. Gracias al aprendizaje brindado por antiguos ensayos clínicos de leucemia, los nuevos estudios de pacientes combinan el agente desmetilante azacitidina-5 del ADN con inhibidores de HDAC específicamente hecho de histonas para detectar tanto la metilación anormal de genes como las alteraciones al conglomerado de ADN que ayudan a mantener a raya las células cancerosas.

Es un concepto nuevo. En lugar de atacar y destruir células que se replican como lo hacen en forma estándar las drogas de quimioterapia, lo que hace realmente esta terapia es reprogramar células para que se comporten más como células normales. Las respuestas clínicas en pacientes con cáncer al pulmón que han durado por bastante tiempo después de que el tratamiento ha terminado, indican que está funcionando. En los casos de ensayos de cáncer al colon y al pulmón, aún es muy temprano para evaluar, sin embargo, Baylin y equipo están optimistas de que verán resultados favorables también en estos cánceres.

Utilizar drogas que combatan específicamente los mecanismos anormales permite a los investigadores darle a los pacientes dosis menores y aún así mantener la eficacia. Ellos creen que las dosis menores les permiten dar con el objetivo epigenético sin interferir con la actividad de otros genes que no estén en la mira. Como consecuencia, el daño colateral a células normales ha sido menor, con pocos y suaves efectos laterales, entre los cuales tenemos fatiga, poca disminución en los conteos de los glóbulos de la sangre, e irritación en el sitio de la inyección.

Esto constituye un gran contraste para los estudios realizados en los años 70 y 80 cuando se usaba altas dosis de droga y todo se abandonaba porque las drogas eran muy tóxicas. "Reducimos la dosis y agregamos un inhibidor de HDAC y estamos trabajando para probar mediante ensayos clínicos lo que ya sospechábamos; que la combinación de las dos drogas es segura y funciona mejor que cada una por separado", afirma Baylin.

En ensayos clínicos anteriores, los médicos científicos Charles Rudin y Rosalyn Juergens están teniendo mucho éxito en pacientes con cáncer al pulmón. Pacientes que han fallado en al menos tres intentos con quimioterapia estándar están teniendo resultados. "Incluso estamos viendo respuestas a la metástasis. Lesiones en el hígado, hasta donde se ha propagado el cáncer al pulmón, están desapareciendo, dice Baylin. "No estamos hablando de una cura, pero se trata de regresiones duraderas del peor estado de la enfermedad. De modo que, quizás estemos en una etapa donde estamos empezando a controlar incluso los cánceres más difíciles".

Baylin y su equipo están ahora listos para trasladar la terapia a pacientes con cáncer en etapa temprana, justo después de cirugía para prevenir la recurrencia del cáncer.

La paciente Myra Thompson de 66 años es una de las pacientes que se ha beneficiado de la nueva terapia.

Luego de haber sido diagnosticada con cáncer al pulmón de células pequeñas, empezó con quimioterapia. A pesar de seis meses de tratamiento, el cáncer siguió desarrollándose. Sin más opciones, el oncólogo local que ella consultaba cerca de su casa en Harrisburg, Pensilvania, le dijo que la tendría que derivar a un centro de cáncer más grande. "Le dije que me derivara al Hospital de Johns Hopkins", dice Thompson.

Bajo la supervisión de Juergens, ella empezó tratamiento con la droga desmetilante azacitidina-5 en combinación con un inhibidor de HDAC. Su cáncer no se ha desarrollado desde entonces. Thompson va al Centro de Cáncer Kimmel una vez al mes por 10 días ambulatoriamente durante los cuales le administran una píldora y le colocan una inyección en el abdomen. Aparte de sentirse un poco cansada y de perder un poco de peso, Thompson no ha sentido otros efectos laterales. "Me siento muy bien", dice. "Veo gente con cáncer al pulmón que no se siente tan bien como yo. Yo les recomiendo ir al Johns Hopkins y ser parte de este ensayo de investigación".

A pesar del éxito de los ensayos, Baylin dice que aún hay desafíos por pasar. "Estamos volviendo al laboratorio para aprender a personalizarlo. Necesitamos desarrollar una huella dactilar molecular que nos dirá a qué pacientes ayudará y a cuáles no".

El hecho de revivir la azacitidina-5 puede ser un indicio de un cambio en la cultura del cáncer. "Los ensayos clínicos han sido diseñados para encontrar la dosis más alta tolerable, pero esto no va a funcionar para esta droga en particular y para otras terapias diseñadas para medicina personalizada", dice Baylin.

A diferencia de las terapias para el tratamiento del cáncer que el mundo conoce hasta ahora en que se eliminan células indiscriminadamente -las cancerosas y las normales- esta nueva generación de terapias orientadas a propósitos específicos no mata células directamente. En vez de eso, esperamos que estas terapias reprogramen las células cancerosas para que se maten ellas mismas.

UN NUEVO PARADIGMA PARA EL DESCUBRIMIENTO DE LA DROGA CONTRA EL CÁNCER

El mundo del cáncer ha creado un cisma entre los investigadores que trabajan para combatir el cáncer. La ciencia y los tratamientos correspondientes han sido colocados en compartimentos estancos relacionados al lugar del cuerpo donde comienza un cáncer -hay uno para el cáncer al pulmón, otro para el cáncer de mamas, incluso otro para el cáncer de colon, y suma y sigue.

Esto parecía tener sentido antes de los últimos avances en la genética del cáncer que muestran claramente que la huella digital genética de un cáncer puede revelar más acerca de cómo se va a comportar un cáncer que las implicancias que éste pueda tener en la ubicación que tenga en el cuerpo. También explica por qué pacientes con cánceres aparentemente similares, que se originan en el mismo lugar en sus cuerpos, a menudo tienen respuestas muy diferentes al tratamiento.

Cada vez más, los expertos han llegado a creer que este fraccionamiento por lugar de origen del cáncer es contraproducente. El director del Centro de Cáncer Kimmel, **William Nelson**, cree que lo anterior también es un factor clave de que la investigación de la droga sea tan costosa y fracase frecuentemente.

"A menudo en los ensayos no se puede predecir el efecto de las drogas, pero es porque las probamos en todas las personas", dice Nelson. "Necesitamos empezar a probarlas en los pacientes, basándonos en el perfil genético de sus cánceres, no en donde estos cánceres están ubicados. Este es el tipo de paciente en donde estas drogas pueden funcionar". Nelson piensa que este cambio en el paradigma del descubrimiento de la droga no nos asegurará que el mejor tratamiento llegue al paciente correcto, pero apurará el nuevo desarrollo de la droga y reducirá los costos drásticamente.

"Hoy en día nos cuesta US\$ mil millones y 15 años desarrollar una droga. Si cambiamos la forma de hacer los ensayos clínicos podremos desarrollar drogas en menos años y reduciríamos los costos a un par de millones de dólares", dice Nelson. "Ahora que podemos obtener información del genoma del cáncer de todos, deberíamos empezar a probar las drogas en las poblaciones donde éstas pueden ayudar -aquellas con las alteraciones genéticas cuyo objetivo es la droga-".

Señala a la droga Avastin como ejemplo. Actualmente, la droga está manchada por la controversia por su uso en el cáncer de mamas. ¿Funciona o no? Algunas mujeres se están beneficiando de su uso, pero cuando

se analiza la información de todas las pacientes con cáncer de mama, se comprueba que es muy ineficaz. Nelson cree que los investigadores debieran abocarse a las mujeres a quienes el Avastin ha ayudado, descifrar el mecanismo y probarlo en aquellas pacientes donde les pueda servir. "Si tratamos sólo a aquellas que se beneficiarán, la información inmediatamente se ven mejor; mejoramos los resultados de la paciente, y ahorramos dinero. De esto es justamente de lo que se trata la medicina personalizada".

Es un modelo que a Nelson le gustaría ver que se adoptara en todos los ensayos de drogas, y en uno especialmente en el que está trabajando en el Centro de Cáncer Kimmel.

Un ejemplo de esto es el Programa de Ensayos Clínicos de Fase I, dirigido por los expertos en el descubrimiento de la droga del cáncer **Michael Carducci** y **Michelle Rudek** y co-dirigidos por los científicos clínicos **Nilofer Azad** y **David Crosgrove**. Los ensayos están diseñados más en torno a características celulares de los tumores que al tipo de cáncer y tienen una mezcla de pacientes con muchos diferentes tipos de cáncer, característica que según Carducci se va a hacer más común con la medicina de cáncer personalizada.

"Hablamos de que el cáncer son cientos de enfermedades, pero basados ahora en la nueva forma de entender la genética, podrían ser realmente 500 tipos de enfermedades", afirma Nelson. "Si es definido por las características genéticas, sólo al cáncer de mama le corresponden seis enfermedades diferentes".

Este modelo expandido de desarrollo de la droga proporciona un mayor acceso a nuevas drogas para todos los pacientes, pero especialmente a pacientes con los peores cánceres. La mayoría de los pacientes que reciben drogas en los ensayos de Fase I tienen cánceres que se han propagado y que probablemente no pueden ser ayudados con terapias estándares.

Entre los 15 o más estudios que se están desarrollando actualmente está un ensayo de inhibidores de IGF (por su sigla en inglés, Factor de Crecimiento tipo Insulínico). Los investigadores han descubierto que el sendero del IGF está alterado en muchos cánceres. Cosgrove lo describe como un sendero a favor de la supervivencia que ayuda a crecer a los tumores. Ellos tienen estudios que apuntan a la epigenética, la angiogénesis (la formación de nuevos vasos sanguíneos), y otros objetivos comunes relacionados con el cáncer, incluyendo el sendero del erizo y el gen bcl-2.

"Estamos tendiendo un puente entre la ciencia básica y la ciencia clínica", dice Azad.

Cómo preparar a la próxima generación de médicos y científicos oncólogos

Todos los años, la Escuela de Medicina de Johns Hospital recibe miles de postulaciones para llenar sólo unas cien vacantes. Muchos más vienen a estudiar como estudiantes graduados. Los mejores de ellos se convierten posteriormente en la facultad de Johns Hopkins. Ellos constituyen la razón

por la cual la tradición de excelencia se mantiene aquí. Durante el proceso de formación de la nueva generación de investigadores y médicos, nos damos cuenta de que los nuevos enfoques en el laboratorio y en la clínica empiezan también con nuevos enfoques en la educación médica.

Leisha Emens es médico clínico y científica con un M.D. y PhD. Cuando ella trabaja en el laboratorio, está siempre pensando en cómo traspasar sus descubrimientos a los pacientes. Cuando observa a los pacientes, se pregunta qué podría aprender en su laboratorio para mejorar el cuidado de ellos.

Cuando el director del Centro de Cáncer Kimmel, **William Nelson**, le preguntó a su comité de educación, del cual Emens es miembro, por ideas para un curso de oncología que pudiera preparar y motivar a jóvenes médicos clínicos e investigadores oncológicos, ella propuso que los científicos y médicos clínicos intercambiaran puestos de trabajo.

Los científicos de laboratorio aprenderían cómo los médicos clínicos oncológicos cuidan a los pacientes, y los médicos clínicos aprenderían ciencia de laboratorio.

Trabajando con los colegas Fred Bunz, Jim Herman, Stuart Grossman, Sara Sukumar y Kala Visvanathan, escribieron el texto *Principios fundamentales del cáncer: causa de una cura*.

“Queríamos sentar las bases para establecer la colaboración entre el laboratorio y la clínica inmediatamente”, afirma Emens. “Este tipo de cooperación es especialmente relevante en el Centro de Cáncer. Hay tanta más ciencia involucrada en lo que hacemos, y queremos inculcar esta filosofía desde el comienzo en nuestros médicos jóvenes y científicos que se están formando”.

El Centro de Cáncer Kimmel es conocido por ser líder en investigación traslacional, descubrimiento que se extiende más allá de los confines del laboratorio para mejorar rápidamente el cuidado del paciente. “Hacemos esto mejor que nadie”, dice Nelson. “Parece tener sentido que también lo enseñemos”.

El curso saca a los estudiantes fuera de sus zonas de comodidad y los desafía a pensar de una manera diferente.

Will Hendricks es un estudiante graduado que llegó al Centro de Cáncer Kimmel desde el Estado de Arizona para trabajar en el laboratorio del mundialmente famoso investigador de la genética del cáncer, **Bert Vogelstein**. Pasa prácticamente todo su tiempo en el laboratorio, desarrollando un novedoso mecanismo para meter genes en células cancerosas. Este curso le proporcionó una especial oportunidad para explorar los aspectos clínicos de su trabajo. “Fue útil aprender cómo un médico clínico se aproxima a las cosas. Aunque mi trabajo está en último término destinado a ayudar a los pacientes, no trabajo directamente con los pacientes como lo hacen ellos”, dice Hendricks. Nunca había tomado un curso donde tuviera que interactuar con un médico clínico sobre casos

reales de pacientes. He aprendido más en este curso que en gran parte de los otros que he tomado”.

“Trabajar con médicos me ayudó a visualizar que mi investigación podría parecerse a una terapia y presentar las cosas de una manera que no hubiera considerado”, afirma Hendricks.

Hendricks y otros que tomaron el curso, trabajan con la facultad clínica del Centro para aprender sobre las características clínicas básicas del cáncer y luego llevar casos reales. Al revés, los estudiantes orientados más hacia la clínica aprenden de los investigadores de laboratorio, incluyendo el gusto de liderar junto con el experto en genética del cáncer **Bert Vogelstein** y con el pionero en epigenética **Stephen Baylin**.

“Los médicos necesitan aprender cómo aplicar la ciencia al cuidado clínico”, afirma Emens. “Queremos que ellos (as) piensen acerca de la base molecular de la enfermedad de modo que puedan explorar objetivos terapéuticos, determinar qué droga usar y de qué manera se podría probar mejor en los pacientes”. Emens afirma que los científicos de laboratorio necesitan pensar sobre problemas clínicos que presentan verdaderas necesidades no satisfechas, y cómo aplicarán su trabajo desde la mesa de trabajo a la cama del paciente.

Más allá de nuestros muros

Connie Trimble es una doctora dinámica, totalmente dedicada a sus pacientes. En su práctica de displasia cervical, vio a muchas mujeres con lesiones pre-cancerosas. Algunas se sanaron solas. Pero la gran mayoría, no. Trimble se dio cuenta de que con el virus del papiloma humano como causa de la mayoría de los cánceres cervicales, en las mujeres cuyas lesiones pre-cancerosas iban disminuyendo, el sistema inmune cumplía una función. Ella quería entender exactamente qué función cumplía de manera de poder ayudar a las mujeres cuyas lesiones no regresaron. Sentía que se lo debía a sus pacientes. “Simplemente no podía continuar tratando sus enfermedades, sin tratar de descubrir qué las estaba causando y qué las hacía más resistentes que otras”, dice Trimble.

Cinco años atrás aprovechó una oportunidad cuando se enteró de una reunión en los laboratorios de Cold Spring Harbor que Hy Levitsky, experto en inmunología del cáncer del Centro de Cáncer de Kimmel, estaba ayudando a organizar. Sólo se podía ingresar por invitación y ella no estaba en la lista de invitados. Los que asistían eran realmente la crema y la nata en inmunología básica. Además de Levitsky, este grupo de expertos de científicos básicos incluían a Carl June de la Universidad de Pensilvania, Jim Allison del Memorial Sloan Kettering, y Phil Greenberg del Centro de Cáncer Fred Hutchinson. “Entré en la oficina de Hy y le pregunté, “¿Puedo asistir a tu reunión?” Levitsky, un poco sorprendido al principio, le dijo que sí. Reconociendo la importancia de que los mundos de la medicina clínica y de la ciencia básica se debían unir para resolver el problema del cáncer, posteriormente la invitó a dar charlas sobre sus experiencias clínicas.

De ahí en adelante, Trimble empezó a asistir a otras reuniones claves de inmunología y a interactuar con líderes en la materia como Ian Frazier de Australia que fue pieza clave en el desarrollo de la vacuna Gardasil

HPV. Orientada y apoyada por Levitsky y por Diane Hayward, directora del Programa de Oncología Viral del Centro de Cáncer Kimmel, Trimble tiene ahora un espacio en el laboratorio y se ha ganado cuatro subsidios de investigación traslacional del Instituto Nacional de Cáncer.

Ella está dedicada a lesiones cervicales que son precursoras del cáncer cervical. Casi un cuarto de las pacientes se va sin ningún tratamiento médico. Aunque las células inmunológicas T que circulan en la sangre han sido el foco de mucha investigación, Trimble, en cambio, decidió observar la reacción inmunológica dentro del tejido cervical. "Cuando uno tiene gripe, las células T que reaccionan a ella se alojan en el pulmón. Cuando se tiene diarrea, las células T se activan en los intestinos. Entonces, parece tener sentido que en las lesiones cervicales, debemos observar el tejido cervical para entender la respuesta inmune", explica Trimble.

Trimble empezó una colaboración interSPORE con **Rachael Clark** de la Universidad de Harvard. Los SPORE son proyectos especializados fundados por el Instituto Nacional del Cáncer para apurar la transferencia de descubrimientos de investigación al cuidado del paciente.

Clark utilizó muestras de piel del tamaño de la punta de un alfiler que sobraron de operaciones de cirugía plástica para ver si podía aislar células T. Resultó ser que había más células inmunológicas en las células de la piel que en la sangre. Basándose en este trabajo, Trimble comenzó a trabajar con Clark, enviándole muestras de tejido cervical. Juntas están estudiando células cervicales T para descubrir mediante qué signos celulares las células T se están desplazando al tejido cervical, qué signos les indican que se queden, y cuáles activarían el sistema inmunológico.

De hecho, descubrieron que los pre-cánceres cervicales producen una respuesta inmunológica cervical. Las células T viajan a la cervix, pero son incapaces de llegar al tejido debido a que una señal bioquímica les indica que no salgan de los vasos sanguíneos hacia el tejido cervical. Como consecuencia, los soldados inmunológicos no pueden actuar en contra de las lesiones pre-cancerosas. Las lesiones continúan haciendo sus propios vasos sanguíneos, nutriéndolos, y además manteniendo fuera a las células T.

En los ensayos clínicos, Trimble está utilizando descubrimientos de su trabajo con Clark para desarrollar formas de lograr que las células T ingresen. Uno de los métodos permite el uso de una sustancia aplicada directamente al cervix que cambia el estado "pegajoso" de los vasos, permitiendo de ese modo que las células T hagan su trabajo. Otro método observa el lugar donde se coloca la vacuna. Trimble está explorando si dicho lugar hace una diferencia respecto a cuán bien funciona la vacuna. Ella está comparando la inyección estándar de la vacuna con una penetración de vacuna sin aguja que literalmente hace explotar la vacuna en la piel al igual que lo hace la inyección directamente hacia el cervix. Trimble cree que hacer penetrar la vacuna directamente a su objetivo puede aumentar su actividad.

Ella reconoce que sus colaboraciones con líderes en el campo de la inmunología han sido instrumentales en el avance de la comprensión y

tratamiento del cáncer cervical. Trimble quiere devolver la mano. Recientemente ha dado Grand Rounds [presentación de un problema médico y su correspondiente tratamiento a una audiencia de médicos, residentes, y estudiantes de medicina] en el Centro de Cáncer MD Anderson, y actualmente le está haciendo una mentoría a uno de los miembros de su facultad. "Para nosotros es importante trabajar unidos como institución, pero igualmente relevante para nosotros es traspasar los muros de nuestros hospitales y llegar a nuestros colegas en otros Centros", afirma Trimble. "En última instancia, ésta es la única forma de traspasar el conocimiento".

Un descubrimiento astronómico para los pacientes con cáncer

Hay pocas instituciones que hacen investigación traslacional -es decir, ciencia que va más allá de aumentar el conocimiento para dedicarse a cambiar realmente el curso de la enfermedad humana- tan bien como Johns Hopkins. Quizás la clave de este éxito ha sido la voluntad de médicos clínicos y científicos por traspasar los muros de las instituciones médicas para beneficiarse de la competencia de ingenieros, físicos, astrónomos, químicos y matemáticos; otras especialidades por las cuales la Universidad es mundialmente reconocida.

Debido a que los avances en tecnología y biología han confluído, la medicina de cáncer personalizada también ha sido posible. Las tecnologías basadas en los genes permitirán muy luego que los médicos detecten con terapia los errores celulares que causan los cánceres de sus pacientes.

Sin embargo, la enorme cantidad de información generada por la nueva tecnología -más extensa que nunca en medicina- han generado un dilema astronómico al tratar de usarla en beneficio de los pacientes.

El Departamento de Física y Astronomía de Johns Hopkins ha sido parte de la Investigación "Sloan Digital Sky" para investigar grandes franjas del cielo nocturno rápida y repetidamente en el tiempo para medir las propiedades de 300 millones de galaxias. El archivo de datos del proyecto está encabezado por **Alexander Szalay**, director del Instituto Johns Hopkins para Ciencia e Ingeniería Intensiva de Datos. Su trabajo cubre el ancho espacio que nos cubre.

Para los expertos de la genética del cáncer, los números son similares, pero el universo que ellos estudian está comprimido en un inimaginable pequeño mundo su-microscópico del ADN.

La próxima generación de tecnología de secuenciación de genes investiga y determina simultáneamente la secuencia de hasta 200 millones de piezas de ADN y, en el proceso, genera millones de puntos de información.

Un científico del Centro de Cáncer Kimmel calculó en una oportunidad que si el ADN de todos los empleados de Johns Hopkins se extendiera de principio a fin, llegaría hasta el final del universo ida y vuelta. Por eso, quizás es dable pensar que los métodos para analizar y darle sentido a esta inmensa cantidad de datos de secuenciación de genes proviene de la ciencia astronómica.

En la exploración del cielo nocturno, el desafío más grande era resolver cómo fabricar computadores que no sólo pudieran almacenar grandes cantidades de información sino también realizar análisis interactivos al vuelo. Szalay y su equipo construyeron una nueva arquitectura computarizada que hace fáciles y rápidas estas exploraciones de datos a gran escala. Trabajando codo a codo con este equipo, nuestros científicos han aplicado las mismas técnicas a la medicina del cáncer, revisando millones de piezas de ADN e identificando genes sobre expresados o bajo expresados en el cáncer y determinando qué información era importante y cuál se podía descartar.

“Estamos avanzando porque estamos estableciendo colaboraciones entre disciplinas que no colaboran típicamente”, afirma el experto del Centro de Cáncer Kimmel, **William Nelson**. “Al utilizar la gran riqueza de recursos en el Johns Hospital, le estamos mostrando al mundo cómo hacer medicina personalizada”.

De la mesa de trabajo a la cama del enfermo QUE LAS CÉLULAS INMUNOLÓGICAS VUELVAN A SER LOS SOLDADOS DEL CUERPO

Terapia experimental tiene impresionantes resultados en pacientes

Restaurar la capacidad del sistema inmunológico para detectar y atacar el cáncer no es tarea fácil. Algunas terapias, como las vacunas contra el cáncer, instan a las células inmunes del cuerpo del paciente para atacar el cáncer. Otras usan anticuerpos, que son proteínas que atacan y se fijan a ciertas moléculas en la superficie de los tumores o en las células promotoras de tumores.

Los anticuerpos, que pueden producirse masivamente en el laboratorio y ser modificados genéticamente, incluyendo Erbitux, Herceptin, y Rituxan, son el foco de las drogas contra el cáncer más recientes y mejor conocidas aprobadas por la FDA.

Existe una terapia experimental que está demostrando ser una promesa y que constituye el foco de estudios de laboratorio y ensayos clínicos liderados por los investigadores **Julie Brahmer** y **Suzanne Topalian** en colaboración con otros centros médicos y con Medarex/Bristol-Myers Squibb. “Creemos que la inmunoterapia como la que estamos estudiando nos ayudará a sacar el velo sobre las células cancerosas dentro del cuerpo de modo que las células inmunes puedan encontrarlas y destruirlas”, afirma Brahmer, investigadora principal del ensayo clínico en Johns Hopkins.

La nueva droga, el MDX-1106, un anticuerpo fabricado genéticamente, ayuda a restaurar la capacidad de las células inmunológicas anti-cáncer a reconocer y atacar células malignas. Se encarga de bloquear una molécula inhibitoria llamada “muerte programada-1” (PD-1, por su sigla en inglés) encontrada en la superficie de células atacadoras del cáncer del sistema inmunológico. “La idea fue probar una droga que bloquea la PD-1 de modo que pueda bloquear la respuesta inmunológica al cáncer”, afirma Topalian, director del Programa Melanoma del Centro de Cáncer Kimmel.

Un estudio en fase inicial incluyó 39 pacientes con cánceres avanzados, incluyendo melanoma de cáncer de piel, cáncer al pulmón, cáncer a la próstata, cáncer al riñón y cáncer de colon que no mejoraron con las terapias estándares.

Los pacientes recibieron una sola dosis de la droga intravenosa, y aquellos que reaccionaron bien recibieron dosis adicionales como pacientes externos. Un paciente con cáncer de colon tuvo una remisión completa y ha estado libre de la enfermedad por casi tres años. Dos pacientes más, uno con melanoma y otro con cáncer al riñón, experimentaron una remisión parcial que ha continuado desde el comienzo de la terapia tres años atrás.

Charles Payne es protagonista de una de las historias exitosas de pacientes. Él se ha sometido a múltiples terapias antes de recibir el MDX-1106.

Por más de nueve meses, antes de su biopsia en 2001, sufrió un dolor que lo debilitaba, con una intensidad nunca antes experimentada por él. Cuando su riñón fue finalmente biopsiado reveló cáncer.

“Aunque era un viaje de tres horas desde mi casa, le dije a los doctores que quería ir a Johns Hopkins”, dice Payne. “Estoy seguro de que estaría muerto si no hubiese tomado esa decisión. Es un viaje largo para mí, pero vale la pena”. Desde ese día, él ha hecho el viaje de 507 kms 23 veces.

La cirugía para remover el riñón lleno de cáncer fue un éxito. Otra ida a pabellón y esta vez se necesitó un equipo especializado de cirujanos cardíacos, torácicos y urológicos para extraer un tumor que se había encapsulado entre su pulmón, la membrana alrededor de su corazón y la vena cava, una gran vena que lleva sangre al corazón.

Él se recuperó, pero en 2006, el cáncer volvió; seis lesiones juntas. Una serie de terapias experimentales hicieron muy poco por disminuir el cáncer, por eso cuando su oncólogo del Centro de Cáncer Kimmel, el Dr. Charles Drake sugirió una terapia nueva que utilizaba MDX-1106, Payne estaba escéptico. Sin embargo, luego de sólo tres tratamientos con la droga, su cáncer prácticamente había desaparecido y se ha mantenido así.

Otros pacientes están teniendo resultados similares. Bonnie Marston, 54 años, no tenía un signo visible de cáncer a la piel, no tenía lesiones a la piel que le advirtieran de algo anormal. Una protuberancia en su axila la hizo visitar a su doctor. Una biopsia en un hospital local determinó que el quiste sospechoso era un melanoma, un tipo de cáncer muy agresivo. Un escáner CT reveló algo peor aún. El cáncer se había propagado al hígado.

Después de escuchar el chocante y desalentador diagnóstico, el residente de Luray, Virginia, pidió que la paciente fuera referida a Johns Hopkins. Bajo el cuidado del Dr. **William Sharfman**, Marston comenzó una serie de tratamientos estándares con interleucina-2, un apoyo en la terapia de melanoma, y otras drogas anti cáncer pero sin resultado. Su cáncer no disminuía, y ahí es cuando la investigadora clínica **Julie Brahmer** sugirió la terapia experimental basada en la inmunología que estaba teniendo resultados prometedores en el cáncer de riñón, colon y melanomas.

A instancias de su hija adolescente, Marston decidió intentarlo. Su cáncer disminuyó significativamente y ella sigue estando bien sin tratamiento adicional. “Mi cáncer no ha desaparecido completamente, pero tampoco ha crecido”, dice Marston.

Para descifrar exactamente cómo funciona el MDX-1106, Topalian y colegas han vuelto al laboratorio. Con fondos procedentes de Medarex/Bristol-Myers Squibb*, el NIH, y la Alianza Investigadora del Melanoma, están estudiando biopsias de tumores y de células inmunológicas provenientes de pacientes que recibieron la droga. Descubrieron que la droga se mantiene fija en las moléculas PD-1 o en las células inmunes hasta por dos meses después de administrarla, indicando el potencial de una actividad anti-tumoral de larga duración. Otros estudios de muestras tumorales realizados por los investigadores Lieping Chen, Janis Taube y Robert Anders revelaron altos niveles de otra molécula, la B7-H1, socia de la PD-1, que parece correlacionarse con respuestas a la terapia bloqueadora de la PD-1. Como consecuencia, Chen cree que la B7-H1 puede ser un buen marcador para identificar pacientes que puedan responder al tratamiento. Se espera que el trabajo continuo desde su escritorio como investigador líder de inmunología del cáncer, Drew Pardoll, junto con Christian Meyer y Drake, develen todavía más los mecanismos celulares por los cuales el MDX-1106 y otras drogas similares funcionen y guíen futuros estudios clínicos.

Entre ellos hay un nuevo estudio liderado por Brahmer, Topalian, y equipo que prueban drogas y bloquean el B7-H-1 en células tumorales. Últimamente, consideran aumentar la efectividad de la terapia combinándola con vacunas anticáncer y otras drogas anticáncer.

EL PROYECTO FRANKSTEIN

Recolectar información de muchos pacientes lleva a realizar una acción individualizada de la terapia de radiación

La oncología de radiación es única entre las especialidades del cáncer en el sentido de que es intrínsecamente dependiente de equipos tecnológicamente avanzados. Estos aparatos emiten haces de rayos-X destinados a destruir tumores en forma precisa. Esta tecnología, siempre en desarrollo, hace difícil la investigación clínica. Durante los pocos años que toma completar un ensayo clínico, la tecnología ya ha evolucionado haciendo que la pregunta original sea irrelevante.

El físico de oncología de radiación **Todd McNutt** ha desarrollado su propio sistema, llamado “Oncospace”, para mejorar más rápidamente el cuidado clínico. El sistema usa anatomía, distribuciones de dosis de radiación, toxicidad, y datos de resultados de pacientes anteriores para mejorar la terapia para aquellos que van a tratarse.

Trabajando conjuntamente con colaboradores de los Programas de Astronomía y Ciencias de la Computación y Física de Johns Hopkins,

McNutt y su equipo han creado una base de datos analítica que hace converger los datos de la terapia de radiación en un sistema computarizado y complejo. Permite el análisis de los mejores resultados, las terapias que funcionaron, y por el contrario, aquellas con resultados menos que favorables para crear el plan de tratamiento óptimo.

Cada vez más, la investigación del cáncer se lleva a través de datos. El sistema computarizado de McNutt no es una excepción. Investiga los datos de pacientes anteriores para revelar similitudes entre tumores y su relación con órganos y tejidos críticos que quieren separar de la radiación. El sistema encuentra el conjunto de órganos críticos de todos los pacientes en el mismo sistema. Este “método Frankenstein” proporciona información de primera línea acerca de hasta cuán buena puede llegar a ser una distribución de dosis de radiación por un lado, y por otro qué niveles de riesgos de toxicidad potencial puede tener el paciente. Luego, la información es utilizada para automatizar y asegurar calidad en la planificación del tratamiento de radiación. Así como la secuenciación del gen del cáncer usa datos de millones de muestras de ADN para establecer patrones en la expresión del gen, así también el modelo de McNutt utiliza datos de pacientes tratados con terapia de radiación para revelar patrones en los resultados de los pacientes.

“El trabajo de Todd es una de las primeras demostraciones de cómo podemos desarrollar grandes bodegas de datos de información de pacientes recolectados, de pacientes tratados previamente y usarlos para tomar decisiones sobre tratamiento individualizado para nuevos pacientes”, afirma Theodore DeWeese, Director de Oncología de Radiación y de Ciencias de Radiación Molecular.

El objetivo de la terapia de radiación es entregar las dosis más altas de radiación directa precisamente a los tumores. Las dosis menores de radiación apuntan a tejidos de alto riesgo en torno al tumor y cercano a los nodos linfáticos que potencialmente podrían albergar pequeñas cantidades de células cancerosas invisibles, que si no son tratadas pueden permitir la reincidencia del cáncer.

Tan importante como destruir con radiación el tumor y tejido de alto riesgo en torno a él, es no destruir las estructuras claves, órganos y tejido normal que podrían ser dañados irreparablemente por la radiación. La médula espinal, el tallo cerebral, y el esófago son ejemplos de estructuras claves. En los cánceres de cabeza y cuello, la glándula parótida es una estructura clave. McNutt afirma que el daño a la glándula puede destruir permanentemente la función de las glándulas salivales. La incapacidad para producir saliva puede afectar substancialmente la calidad de vida de los pacientes ya que les puede ocasionar sequedad de boca crónica y dificultad para comer.

El método Frankenstein de McNutt está siendo probado actualmente en cánceres de cabeza, cuello, y pancreático. Existe evidencia anterior

*Nota del editor: Brahmer, Topalian, Drajke, y Pardoll han servido como consultores a Medarex/Bristol-Myers Squibb. Topalian y Pardoll también han recibido fondos de la empresa para su investigación.

que muestra que el método mejora considerablemente la calidad del plan del tratamiento y la capacidad de afectar a órganos claves. Como consecuencia, están planificando expandir el tratamiento a cáncer de tórax y otros.

El descubrimiento casual de un gatillador del cáncer

Un equipo de científicos del Centro de Cáncer Kimmel descubrió por azar el camino que lo llevaría a nuevos hallazgos sobre el cáncer.

Esto ocurrió cuando los estudiantes postdoctorales **Chris Strock** y **Eric Nakakura** trabajaban en el laboratorio del experto en biología de cáncer **Barry Nelkin** y se encontraban leyendo un artículo que describía cómo las células neurológicas forman el cerebro en desarrollo. Ahí se informaron de que algunas células se separan de otras células neurológicas, migran e invaden otras células. Estaban impresionados de cuán similar era ese proceso a la metástasis del cáncer, la forma en que las células se separan del tumor original y se diseminan a otras partes del cuerpo.

Se enteraron en ese mismo artículo que el mecanismo biológico que permite a las células neurales migrar e invadir el tejido circundante era controlado por una enzima llamada CDK5. La enzima no había sido muy estudiada por los científicos del cáncer de modo que decidieron tener una mirada más cercana en el laboratorio y descubrieron que bloqueando la CDK5 detenían la propagación del cáncer de las líneas de células cancerosas de la próstata en más de un 75%.

Mientras tanto, Nelkin asistía a una presentación de la conferencia semanal de investigación traslacional del Centro de Cáncer Kimmel conducida por el científico de cáncer pancreático, **Anirban Maitra**. "Pensé que el cáncer pancreático, uno de los más agresivos y de más rápida expansión, también sería un buen lugar para buscar esta enzima", decía Nelkin. Maitra estaba de acuerdo.

Uno de sus primeros experimentos era descubrir si la CDK5 tenía algún efecto sobre la capacidad de las células cancerosas de migrar, formar cánceres, y hacer metástasis. ¿Cómo es, entonces, se preguntaban Nelkin y Maitra, que la CDK5 funciona para promover el crecimiento pancreático y su propagación?

La respuesta estaba en un sendero celular conectado a la enzima CDK5 que desempeña una función clave en el crecimiento del cáncer. El sendero, conocido como RAL, controla la forma como las células se mueven. Sin la CDK5, la actividad del sendero de RAL se mantuvo baja, pero cuando se reactivó con la enzima, las células se agruparon en tumores nuevamente.

"El RAL es un sendero significativo porque es uno de los tres senderos principales controlados por un conocido gen del cáncer llamado RAS, que es anormal en más del 90% de los cánceres pancreáticos y un importante objetivo de terapia", afirma Maitra. "Los científicos ya han encontrado drogas que pueden detectar proteínas en los dos otros senderos, pero han estado tratando por más de una década de desarrollar drogas que apunten a proteínas RAL. La mayoría de los esfuerzos han

sido vanos debido a la forma impenetrable de las proteínas".

Nelkin sugiere que ahora los esfuerzos se dirijan a las drogas que apuntan a la CDK5 más que al RAL. "La CDK5 tiene la capacidad de cerrar el sendero RAL y es una proteína más adecuada para el desarrollo de drogas". En estudios de laboratorio en proceso, los científicos descubrieron que al bloquear la CDK5 en conjunto con los otros dos senderos se detiene el crecimiento de células cancerosas.

El plan de ellos es trabajar con empresas farmacéuticas para probar su tratamiento en modelos animales.

LAS MATEMÁTICAS PARA CURAR EL CÁNCER

La investigación es impulsada por los datos. No hay traspaso de investigación a cuidado del paciente, no hay medicina del cáncer personalizada, si no podemos traducir los datos que ayudan a conducir la investigación y los equipos clínicos hacia lo que funciona y alejarlos de lo que no.

La tecnología ha avanzado más rápido que la capacidad para analizarla. El creciente campo de las ciencias cuantitativas está tomando un lugar central debido a que los científicos están procurando manejar inmensas cantidades de datos que están siendo generados por estas nuevas tecnologías que nos ayudan a ver y entender la mecánica de la célula cancerosa y el ambiente en que se mueve.

Liderando el cargo en el Centro de Cáncer Kimmel está **Gary Rosner**, nuevo director de este programa que invoca principios de estadísticas y matemáticas para consultas específicas de biología que ayudan a acelerar la aplicación del descubrimiento al cuidado del paciente. Su equipo de diez estadísticos es un grupo único en la ciencia del cáncer. Además de dominar su área -matemáticas- deben saber de biología y tecnología para poder realizar inferencias a partir de estudios pre-clínicos y de laboratorio, y de ese modo ayudar a diseñar estudios clínicos con precisión.

"Quiero que nuestros estadísticos se involucren desde el comienzo cuando el estudio se diseña", afirma Rosner. La tecnología de secuenciación automatizada que se utiliza actualmente para estudiar los genes del cáncer sondea millones de secuencias de ADN. Una diferencia especial en un chip podría afectar la lectura que obtiene. "Si no incorporamos un examen probatorio aleatorio, los resultados que obtengamos podrían estar relacionados más con una aberración en la máquina que con biología", explica Rosner. Su trabajo procura asegurar que los resultados estén relacionados con la biología humana y no simplemente con las idiosincrasias del equipamiento.

Más que trabajar desde la periferia de los programas de investigación, Rosner quiere que su equipo colaborador sea parte integral de ellos, asistiendo a las reuniones de laboratorio y trabajando directamente con los investigadores. Cree que la comunidad científica necesita cambiar el paradigma de los ensayos clínicos de la Fase I y Fase II para lograr que los nuevos tratamientos lleguen a los pacientes más rápidamente. Está abogando por un diseño de estudio adaptable. "Necesitamos desarrollar métodos que incluyan información de investigación de laboratorio y

de estudio pre-clínicos así como también de otros estudios similares", afirma Rosner. "Si obtenemos fuerza de todos estos elementos, entonces estaremos en condiciones de acelerar el paso de los ensayos clínicos. De este modo, podemos encontrar más rápidamente la dosis correcta para un agente. Si es una droga objetivo [¿fármaco?] podemos determinar más rápidamente si acaso está apuntando a su objetivo pero también si está apuntando a otros objetivos".

Actualmente, los ensayos clínicos en Fase I son propuestos para determinar la dosis más segura y la mejor forma de administrar un nuevo agente. Los ensayos en Fase II siguen explorando el factor seguridad pero también empiezan a mirar si están obteniendo el efecto deseado. Sin embargo, las respuestas impresionantes no siempre están relacionadas con las dosis, señala Rosner, y recomienda combinar ensayos de la Fase I y Fase II. "Debemos mirar más allá de los limitados perímetros de los ensayos de la Fase I y desarrollar una mirada amplia de cómo se relacionan todas las piezas", comenta.

Rosner también hace un llamado a hacer análisis de ensayos clínicos en medio del proceso para determinar a tiempo si estos potenciales tratamientos nuevos son prometedores o no. "Si somos capaces de descubrir que algo no está funcionando, abandonémoslo o volvamos al pizarrón", afirma Rosner. También quiere asegurarse que los pacientes estén recibiendo la mejor opción. Recomienda probar varias terapias potenciales simultáneamente en cada vez más pacientes. Si algunos demuestran ser mejores muestras que otros, el ensayo puede adaptarse no dando la droga a aquellos pacientes que no les está funcionando y dándosela a los que sí les funciona.

También debemos observar cómo interactúan la farmacología y la genética para mejorar potencialmente las respuestas, y al revés, debemos identificar cuándo pueden resultar en un efecto lateral tóxico.

Puesto que estamos comenzando la era de la medicina de cáncer personalizada, Rosner afirma que debemos usar aquellos análisis que indiquen cuáles cánceres responden mejor a ciertas terapias. Por ejemplo, los investigadores han descubierto que los pacientes con cáncer al pulmón que nunca han fumado, a menudo tienen mutaciones del gen EGFR. Como consecuencia, son más propensos a beneficiarse de las drogas que bloquean la señalización de EGFR. Por la misma razón, ahora sabemos que ciertas mutaciones pueden gatillar respuestas tóxicas a ciertos compuestos.

Comprender estas interacciones y utilizar los datos para diseñar y adaptar los ensayos clínicos ayuda a identificar los tratamientos más seguros y efectivos para cada paciente.

Para los niños

MÉTODOS PERSONALIZADOS EN CÁNCER PEDIÁTRICO

Don Small ha asumido una valiente tarea como director del Programa de Oncología Pediátrica del Centro de Cáncer Kimmel. Con sólo una fracción

del dinero que sus colegas reciben como médicos en el cáncer de adultos, y con menos muestras de tumores para estudiar en el laboratorio y en los modelos clínicos, él y su equipo están trabajando por las víctimas más jóvenes del cáncer.

Hay muchos menos casos de cánceres pediátricos que de cánceres adultos -12.000 a 14.000 al año- comparados con el medio millón de cánceres adultos. En consecuencia, la mayoría de los grandes fondos están dirigidos a los cánceres de adultos más comunes. La cantidad limitada de dólares para la investigación junto con los modelos limitados de tumores y los ensayos clínicos a menor escala, hacen de este tipo de investigación lo más difícil en cáncer. Pero, a la vez, si es más difícil, también es más recompensante. El progreso o avance en los cánceres infantiles, explica Smalls, tiene el potencial de salvar décadas de vida.

Small fue el primero en identificar y clonar el gen humano FLT3 y descubrir drogas que podían detectar (target) molecularmente las mutaciones que causan un diagnóstico pobre en la leucemia mieloide aguda (AML, por su sigla en inglés). El experto en cáncer pediátrico, **Patrick Brown**, actualmente está trasladando sus descubrimientos del laboratorio a la clínica.

La leucemia linfocítica aguda infantil (ALL, por su sigla en inglés) es una excepción entre excepciones. Aunque es uno de los tipos más inusuales de los ya infrecuentes cánceres infantiles, es un gigante en cuanto a años de vida amenazados. Actualmente, con sólo 20% ó 40% de pacientes sobreviviendo, tiene las más devastadoras tasas de sobrevivencia de todas las formas de leucemia infantil. Se necesita desesperadamente una nueva metodología, dice Brown.

Brown cree que el FLT3 podría ser lo que permite al cáncer evadir el tratamiento. Él está encabezando un estudio nacional para probar el inhibidor FLT3 en leucemia linfocítica aguda infantil. Brown y su equipo tienen la esperanza de que bloqueando el FLT3 el cáncer responderá a la quimioterapia. Estudios anteriores mostraron que la droga desactiva con éxito al gen, y actualmente están esperando si este gen desconectado hace una diferencia en las respuestas al tratamiento. Para probar definitivamente su efectividad, Brown dice que deberán estudiar 250 a 300 pacientes. Con sólo 70 casos diagnosticados cada año en EE.UU. y Canadá, serían cuatro o cinco años antes de que el ensayo se complete y todos los datos estén incluidos.

Por el momento, Brown también está estudiando el inhibidor de FLT3 en niños con leucemia mieloide aguda que han recaído después de quimioterapia. Alrededor del 20% de los niños con esta enfermedad tienen mutaciones del FLT3, y Brown cree que es una razón clave por la cual los cánceres a menudo vuelven después del tratamiento. Otro estudio relacionado probará el tratamiento del inhibidor del FLT3 como la primera línea de terapia.

En el laboratorio, **Mark Levis** y **Keith Pratz** están trabajando en la próxima generación de inhibidores de FLT3. Las nuevas drogas son más potentes y selectivas para el FLT3. Serán el foco de un estudio colaborativo

de pacientes con leucemia pediátrica en el Centro de Cáncer Kimmel y en otros 13 centros de cáncer a nivel nacional, conocidos por su experiencia en leucemia.

Actualmente, el objetivo de Brown es hacer que los inhibidores de FLT3 y la quimioterapia sean lo suficientemente efectivas como para introducir a los pacientes en una remisión duradera de manera que puedan someterse a un trasplante de médula. "Esperamos que algún día", dice Brown, "los inhibidores de FLT3 y la quimioterapia curaran a estos pacientes de modo que no necesiten un trasplante".

Heather Symons está trabajando actualmente para los pacientes pediátricos que necesitan trasplante de médula para curarse y que sea una opción para más pacientes. En los trasplantes de médula, a los pacientes que se les destruye su médula cancerosa con altas dosis de quimioterapia reciben una médula sana de un donante, libre de cáncer. En el mejor escenario, la médula del paciente y del donante deberían ser perfectamente compatibles. De lo contrario, las células inmunes del donante considerarán a su nuevo huésped como un invasor foráneo y comenzarán a atacar órganos y tejidos, lo que es una complicación que amenaza la vida, conocida como enfermedad de Graft vs. Host (GVHD, por su sigla en inglés).

Los hermanos o hermanas del paciente ofrecen la mejor alternativa de una compatibilidad perfecta, puesto que es muy difícil encontrar este tipo de compatibilidad en un donante no relacionado. Lamentablemente, muchos pacientes que necesitan un trasplante no consiguen 100% de compatibilidad. Aun en los casos en que los doctores son afortunados en localizar un donante no relacionado, el tiempo que toma buscar la base de datos de donantes no relacionados y desempeñar pruebas adicionales es tiempo precioso que muchas veces los jóvenes pacientes no tienen.

Para combatir estos problemas, los investigadores del Centro de Cáncer Kimmel, **Ephraim Fuchs** y **Leo Luznik**, fueron los pioneros en hacer trasplantes de médula con 50% de compatibilidad o haploidenticos. Para los niños, cualquiera de los padres constituye 50% de compatibilidad y generalmente los hermanos también lo son, de modo que es sumamente extraño que un paciente no tenga 50% de compatibilidad dentro de su familia.

Fuchs y Luznik establecieron que los trasplantes de médula 50% compatibles pueden realizarse en forma segura con dosis más bajas de quimioterapia si la droga inmunosupresora ciclofosfamida es administrada después del trasplante. La ciclofosfamida inhibe al sistema inmunológico lo suficiente como para retardar la enfermedad de GVHD y al mismo tiempo permite que las células inmunológicas del donante ataquen las células cancerosas que puedan quedar. Los expertos le llaman a esto el efecto graft vs. tumor. En pacientes que pueden tolerar quimioterapia intensiva, Symons está dirigiendo un ensayo clínico con altas dosis de quimioterapia antes del trasplante haploidentico, seguido por ciclofosfamida. Actualmente, este tratamiento sólo se hace en el Centro de Cáncer Kimmel, y se está tratando de que los trasplantes estén al alcance de más pacientes.

Los resultados del ensayo clínico han sido tan favorables, con seguridad y toxicidad comparables a trasplantes 100% compatibles, que Symons y su equipo los están empezando a usar tempranamente en el tratamiento de leucemias y linfomas, y están explorando su uso en tumores sólidos pediátricos, como sarcomas y neuroblastomas.

Symons y colaboradores también están investigando si las inmunoterapias únicas, tales como darle al paciente linfocitos del donante luego de la ciclofosfamida, pueden ayudar a estimular el sistema inmunológico del paciente para que dé la batalla contra las células tumorales. "El sistema inmunológico se hace tolerante a las células tumorales, y de ese modo debemos despertar el sistema inmunológico del huésped", explica Symons. "Cuando le damos al paciente linfocitos del donante después de la ciclofosfamida, se quedan por un par de semanas y de ese modo conseguimos un ataque temporal contra células tumorales". Symons afirma que es posible que puedan conseguir respuestas más duraderas en la terapia de los linfocitos utilizando otras herramientas para alertar al sistema inmunológico acerca de que las células tumorales son al mismo tiempo foráneas y peligrosas, teoría que Fuchs lleva estudiando por muchos años.

A Symons le gustaría ver que estos métodos inmunológicos se usen en etapas tempranas en la terapia del cáncer. "El paradigma necesita cambiar", dice. "Actualmente, utilizamos quimioterapia y todo lo demás, y usamos la inmunoterapia al final. Damos seis meses de quimioterapia y muchas de las células inmunológicas son destruidas. Y luego cuando damos inmunoterapia, ¿qué sistema inmunológico estamos empleando?". Cambiarse a terapias que fomenten la inmunología desde el inicio, dice Symons, podría finalmente ser más beneficioso para los pacientes.

UNA VICTORIA PARA LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS

El Acta Farmacológica Justa para Niños

En el pasado, las drogas específicas para el cáncer pediátrico no eran lo suficientemente rentables como para formar parte de las listas de apoyo financiero de las principales empresas farmacéuticas. Ha sido un obstáculo frustrante y significativo para los investigadores que se concentran en cánceres pediátricos. Para sensibilizar a las empresas farmacológicas de drogas, la FDA recientemente estableció "El Acta Farmacológica Justa para Niños" proporcionando incentivos para la industria farmacéutica para que desarrolle y transe drogas contra cánceres pediátricos. La FDA extenderá patentes para empresas farmacológicas de drogas para que realicen estudios en cánceres adultos si además planifican estudiar las drogas en niños. La protección de patentes para estos estudios de cáncer realizados en adultos les da a los farmacéuticos incentivos financieros para extender su trabajo a cánceres pediátricos.

PARTNERSHIP IN CHILE

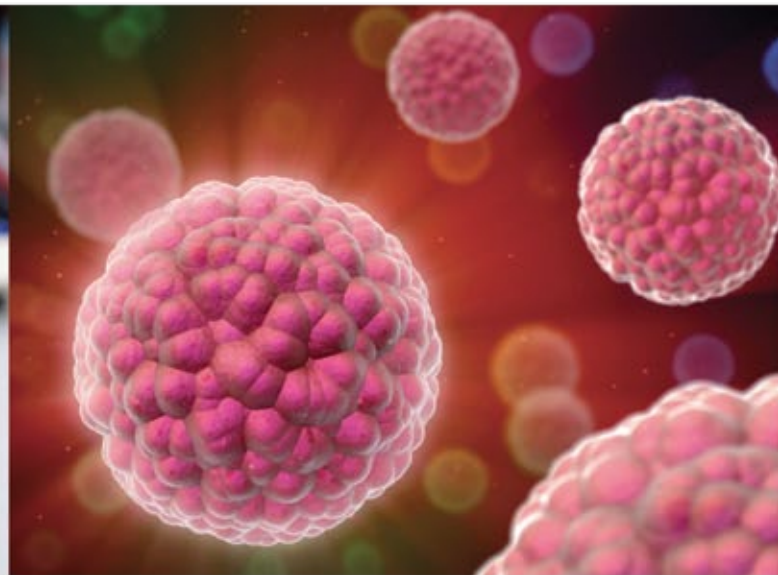
AMGEN[®]

Pioneering science delivers vital medicines™



TECNOFARMA

Renewing hope in healthcare



EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA EN CHILE

EPIDEMIOLOGY OF BREAST CANCER IN CHILE

MAT. MSP. MARTA PRIETO M. (1), (2), (3)

1. MATRONA - MAGÍSTER EN SALUD PÚBLICA.

2. DOCENTE DE SALUD PÚBLICA, UNIVERSIDAD DE CHILE.

3. ENCARGADA PROGRAMA DE CÁNCER DE MAMA, UNIDAD DE CÁNCER, MINISTERIO DE SALUD.

Email: mprieto@misal.cl

RESUMEN

Se presenta una descripción de la mortalidad por cáncer de mama en Chile, entre los años 1990 y 2008. Se muestran los datos de incidencia basados en los tres Registros Poblacionales de Cáncer actualmente vigentes en Chile (Regiones de Antofagasta, Los Ríos y Provincia de Biobío) y las distribuciones porcentuales estimadas de los casos nuevos, según estadios y grupos de edad, reportados por el Sistema Público de Salud entre los años 2000 y 2009.

Resultados y comentarios: *La tendencia de la tasa ajustada, muestra una reducción de 14,4% en la mortalidad. La tasa observada coloca a esta causa de muerte en segundo lugar entre las muertes por cáncer en mujeres chilenas en los últimos nueve años.*

Los casos nuevos informados en etapas precoces en el Sistema Público de Salud, mostraron un aumento del 48,7%. Los grupos de edad que concentran este incremento son las mujeres de 75 y más años, seguido del grupo entre 55 y 64 años.

Finalmente, se plantea la necesidad de aumentar progresivamente el grupo de edad al cual se ofrece screening con mamografía, junto con incorporar la acreditación oficial de los centros de imágenes mamarias. Además, incorporar la prevención, detección y el manejo protocolizado de los grupos de calificados como de alto riesgo de desarrollar este cáncer.

Otro desafío para los próximos años es mejorar los sistemas informáticos de manejo de la información y contar con un Registro Nacional de Cáncer de Mama en el país.

Palabras clave: *Cáncer de mama, mortalidad e incidencia.*

SUMMARY

A description on the observed and adjusted mortality of breast cancer in Chile between 1990 and 2008 is presented. It includes incidence data, based on population cancer registries and estimated percentage distributions of new cases, according to stages and age groups, reported by the services of the Public Health System between 2000 and 2009.

Results and Comments: *The adjusted rate trend shows a 14.4% reduction in mortality of breast cancer; and the observed rate, shows this cause of death to be in the second place among death's cancer in Chilean women in the nine last years.*

The new cases reported in early stages in the public health system, showed an increase of 48.7%. The age groups showing an increase are the group of women aged 75 and older, followed by the group between 55 and 64 years old.

Finally, there is a need to progressively increase the age group which is guaranteed with mammography screening, along with incorporating the official accreditation of breast imaging centers. Furthermore, for those groups at high risk of developing this cancer incorporate the prevention, detection and a protocol for the management.

Another challenge for the coming years is to improve information systems and information data management in order to have a National Registry of Breast Cancer in the country.

Key words: *breast cancer, mortality, incidence.*

INTRODUCCIÓN

En las estimaciones a nivel mundial de mortalidad e incidencia por cáncer de mama, obtenidas a través de la GLOBOCAN 2008, este cáncer aparece como primera causa de muerte en la mujer. Esta misma fuente estimó que anualmente fallecen 458.367 mujeres por esta causa, alcanzando una tasa estandarizada por edad de 12,5 por 100.000 mujeres. La tasa de incidencia estandarizada por edad fue estimada en 39 por 100.000 mujeres con un total de 1.383.523 casos nuevos en el mundo (1).

La situación para las Américas se puede ver en la Figura 1, destaca las estimaciones realizadas para Chile, las cuales muestran una leve reducción tanto en mortalidad como en incidencia (2, 3).

DESCRIPCIÓN DE LA MORTALIDAD E INCIDENCIA DEL CÁNCER DE MAMA EN CHILE

En Chile, los datos oficiales de mortalidad publicados por el Departamento de Estadísticas e Información de Salud del Ministerio de Salud (Minsal), indican que el 2008, el cáncer de mama alcanzó una tasa de mortalidad observada de 14,5 por 100.000 mujeres, ocupando el segundo lugar entre las muertes por cáncer en mujeres chilenas, antecedido por el cáncer de vesícula y vías biliares (Figura 2).

Para el análisis de tendencia de la mortalidad (Figura 3) se muestran los datos emitidos por el Departamento de Estadísticas e Información de Salud (DEIS), usados también para la evaluación de los Objetivos Sanitarios 2000-2010 y de las Metas del Milenio, los cuales ajustan las tasas usando

FIGURA 1. CÁNCER DE MAMA EN LAS AMÉRICAS

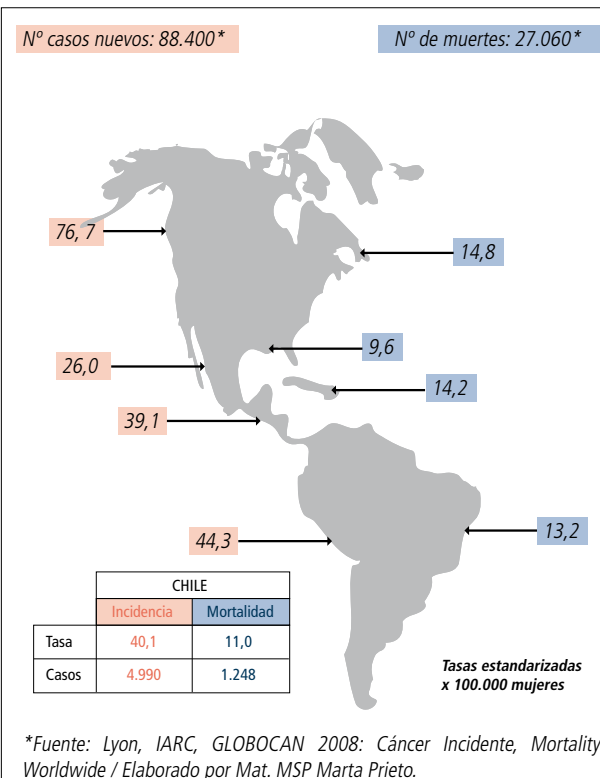


FIGURA 2. PRIMERAS CAUSAS DE MORTALIDAD POR CÁNCER EN LA MUJER, CHILE, AÑOS 2000-2008

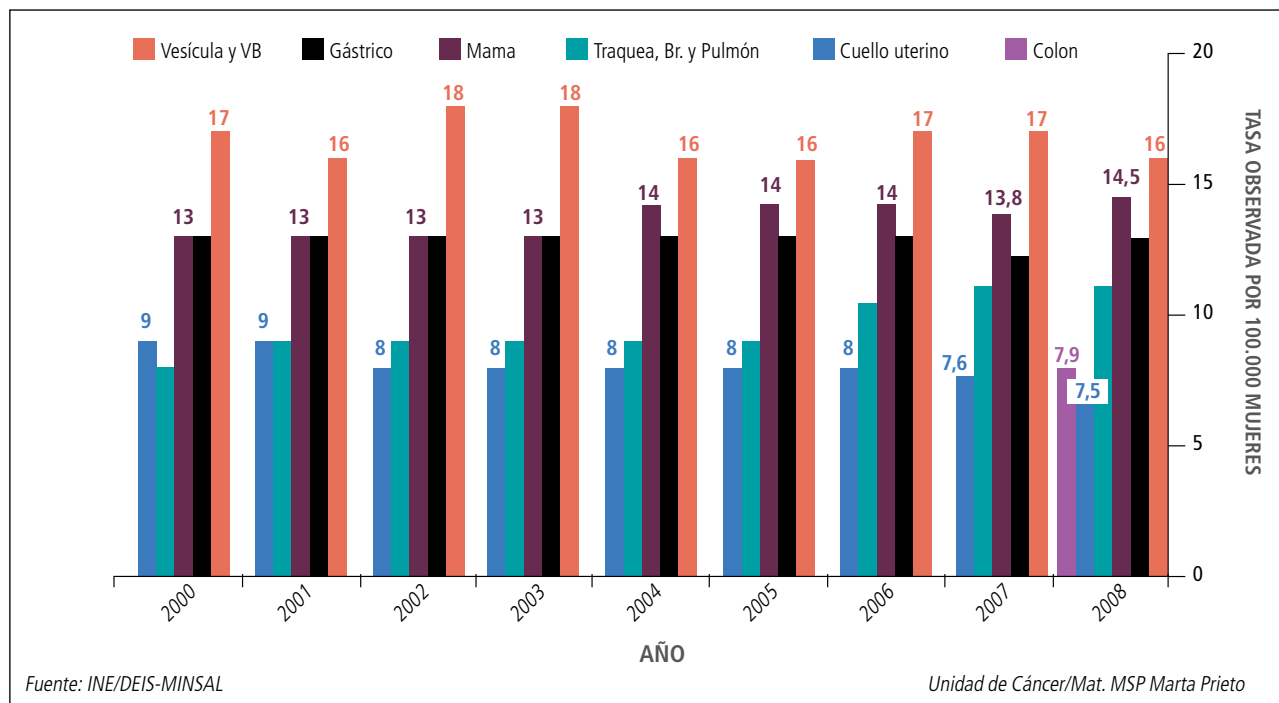
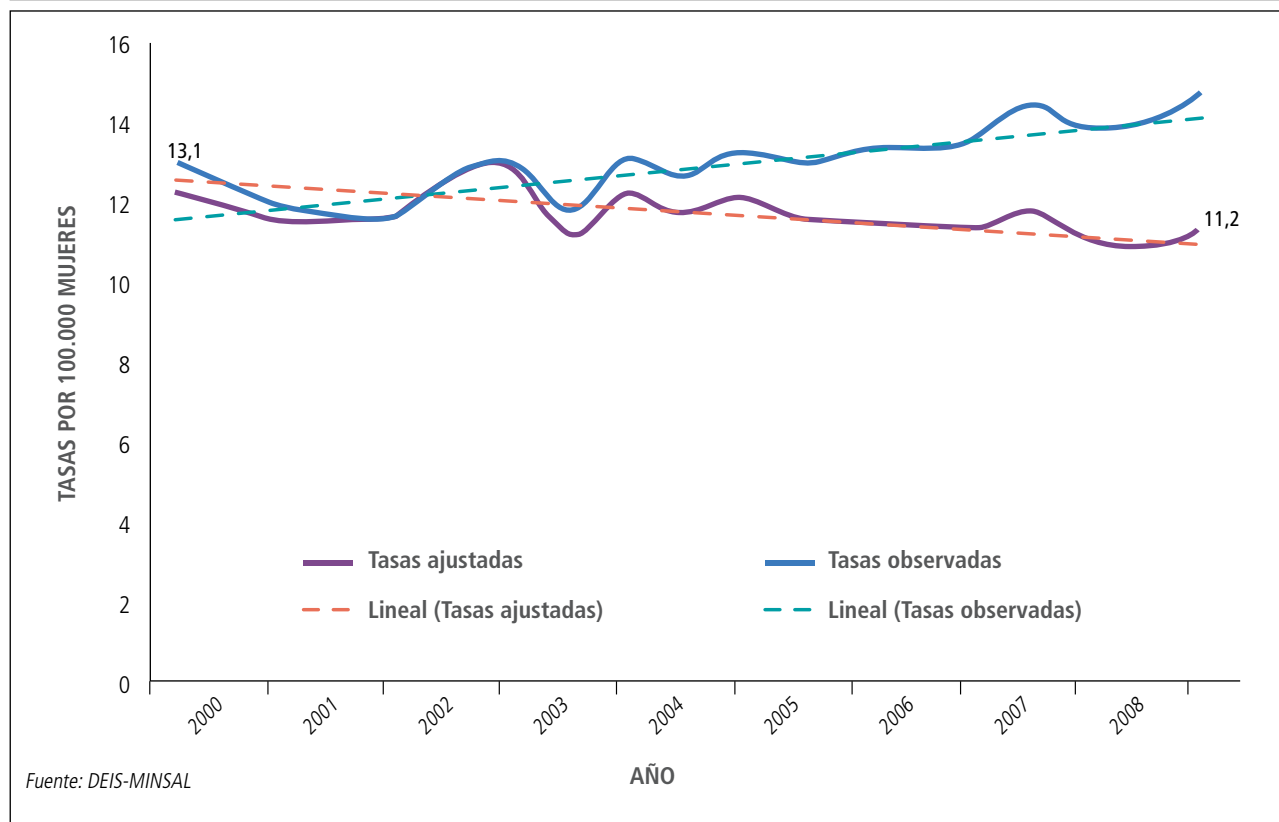


FIGURA 3. MORTALIDAD POR CÁNCER DE LA MAMA FEMENINA (TASAS AJUSTADAS Y OBSERVADAS) CHILE 1990-2008

la población del Censo de 1992. Con esto se elimina el efecto de envejecimiento de la población, permitiendo una adecuada comparación en el tiempo. Es así como, en Chile se observa una reducción del 14,4% en las tasas de mortalidad ajustadas entre los años 1990 y 2008 (4).

La Tabla 1 muestra el número de defunciones femeninas y la tasa observada por Servicio de Salud en el país para el año 2008.

En el año 2008, el riesgo de mortalidad más alto por este cáncer a nivel nacional, lo presentó el Servicio de Salud Magallanes con una tasa observada de 22,7 por 100.000 mujeres, seguido por Viña del Mar-Quillota y Valparaíso-San Antonio con 20,6 y 18,6 por 100.000 mujeres, respectivamente (4).

La tasa observada de mortalidad según grupos de edad en el 2008, muestra que a partir de los 45 años comienza a aumentar, alcanzando una tasa de 41,8 por 100.000 mujeres en el grupo mayor de 45 años y que concentra el 90,6% de las defunciones. La mortalidad masculina por este cáncer en el mismo año llegó al 0,1 por 100.000 hombres con un total de 8 casos, 7 de los cuales eran mayores de 65 años (4, 5, 6) (Figura 4).

Respecto a información de incidencia de este cáncer, se cuenta con in-

formación emitida por los Registros Poblacionales de Cáncer, ubicados en las Regiones de Antofagasta, Los Ríos y en la Provincia de Biobío. Los Registros de Valdivia y Antofagasta, reconocidos por la IARC y el de la Provincia a Biobío en trámite de ese reconocimiento, emiten informes que abarcan trienios o quinquenios. La Tabla 2, destaca la información entregada por la Unidad de Vigilancia de Enfermedades no Transmisibles (VENT) del Dpto. de Epidemiología del Minsal (7, 8) en relación a cáncer de mama.

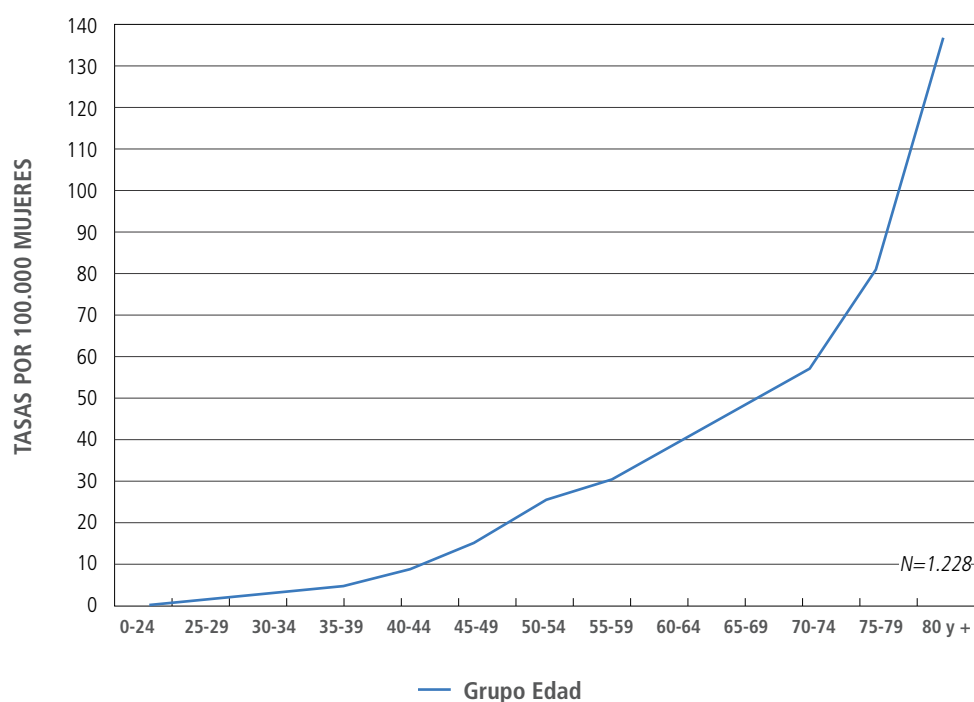
La incidencia estimada por el Programa Nacional de Cáncer de Mama, alcanza a alrededor de 3.100 casos nuevos y su limitación tiene que ver a que corresponde sólo a datos de pacientes diagnosticados y tratados en el Sistema Público de Salud, sin embargo, corresponde al 73,5% de la población chilena (9). Estos casos son informados en la Pauta de Evaluación anual del Programa de Cáncer de Mama, la cual es consolidada en la Unidad de Cáncer del Minsal. En el año 2009 completaron la información referida a incidencia 27 de los 29 Servicios de Salud. Según esta fuente, los casos nuevos han aumentado en forma sostenida en el tiempo en el Sistema Público.

No se dispone de información oficial de los casos nuevos del Sistema Privado de Salud.

TABLA 1. MORTALIDAD OBSERVADA POR CÁNCER DE MAMA EN MUJERES, SEGÚN SERVICIOS DE SALUD, CHILE 2008

Servicios de Salud	Nº	Tasa x 100.000 mujeres	Servicios de Salud	Nº	Tasa x 100.000 mujeres
Arica	15	15,7	Del Maule	58	11,7
Iquique	15	10,4	Ñuble	40	17,3
Antofagasta	28	10,4	Concepción	44	13,5
Atacama	16	11,8	Arauco	6	7,2
Coquimbo	44	12,5	Talcahuano	27	14,6
Valparaíso-San Antonio	44	18,6	Bío Bío	28	14,5
Viña del Mar-Quillota	105	20,6	Araucanía Norte	16	15,9
Aconcagua	20	15,6	Araucanía Sur	55	14,5
M. Norte	49	12,9	Valdivia	29	15,4
M. Occidente	85	14,8	Osorno	14	12,0
M. Central	81	14,6	Del Reloncaví	23	11,7
M. Oriente	117	18,4	Chiloé	12	13,6
M. Sur	89	16,4	Aisén	5	10,3
M. Sur-Oriente	81	10,5	Magallanes	17	22,7
L. Bernardo O'Higgins	65	15,1			

Fuente: DEIS-Unidad de Cáncer, Minsal.

FIGURA 4. TASA OBSERVADA DE MORTALIDAD POR CÁNCER DE MAMA FEMENINA, POR GRUPOS DE EDAD, CHILE 2008

Fuente: DEIS-U. de Cáncer, Minsal.

TABLA 2. INFORME DE CASOS INCIDENTES* EN MUJERES EN LOS REGISTROS POBLACIONALES DE CÁNCER (RPC) EN CHILE

Territorio que cubre El RPC	Período Informado	Nº total de mujeres con cáncer en el período	Tasa Estandarizada por Edad (TEE) x 100 mil mujeres en el período	Frecuencia Relativa de casos nuevos de cáncer de mama del total de casos con cáncer	Tasa Ajustada** (TA) de Incidencia de cáncer de mama en el período
Región de Los Ríos	2001- 2005	2.402	245,2	16%	33,1
	2006 - 2008 (1)	1.431	195,8	16,1%	33,3
Provincia de Bio Bío	2003 - 2007	1.783	164,0	18%	30,4
Región de Antofagasta	1998 - 2002	2.466	219,3	14%	31,9

* Informe preliminar al 11.05.11

** =Tasa ajustada con la población mundial estándar

Fuente: Datos informados por la Unidad de Vigilancia ENTs, Mayo 2011. Depto. de Epidemiología, Minsal.

(1): Información RPC, Región de Los Ríos, página WEB de la SEREMI de Salud de Los Ríos.

Los casos diagnosticados "In Situ", llegan al 8,6% en el año 2009. Si se suman los estadio I y II, entre los años 2000 y 2009, se observa un aumento del 46,7 al 69,4%, equivalente a 48,7% de aumento en el período. Al mismo tiempo se observa una reducción de 72,2% en los casos diagnosticados en etapa IV en el mismo período (19,1 a 5,3%) como se muestra en la Tabla 3 (10).

Este hecho contribuye a la mejoría de la sobrevida de las mujeres diagnosticadas en el sistema público chileno, así como en la reducción de costos y daño psicosocial, asociado a la mortalidad prematura.

El número absoluto de casos nuevos aumentó en todos los grupos de edad entre los años 2000 y 2009. A continuación, se muestra la distribución porcentual de los casos incidentes informados por el Sistema Público, según grupos de edad (Figura 5), observándose una disminución de 37,3% en el porcentaje de casos diagnosticados en mujeres menores de 35 años (3,5 a 2,2%). En cambio, los grupos de edad entre 55

a 64 años y las mujeres de 75 y más, presentaron un aumento de un 15,4% y 43,2% respectivamente.

Los datos presentados anteriormente, en especial los relacionados con la incidencia en los diferentes servicios de salud, son producto de las evaluaciones del Programa Nacional de Pesquisa y Control del Cáncer de Mama impulsado por el Ministerio de Salud desde 1995. Este Programa comprende estrategias y actividades de prevención, pesquisa, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de este cáncer, algunas de las cuales se encuentran garantizadas por Ley desde el 2005 (Decretos N°44 y N°1 del AUGC de los años 2005 y 2010 respectivamente).

En la detección a contar del año 2001, se incorporó la mamografía al Programa de Resolución de Especialidades en la Atención Primaria de Salud (APS), cuya disponibilidad ha ido en aumento cada año. Además, desde el 2009 el Examen de Medicina Preventiva (EMP) garantiza una mamografía gratuita para toda mujer entre 50 a 54 años

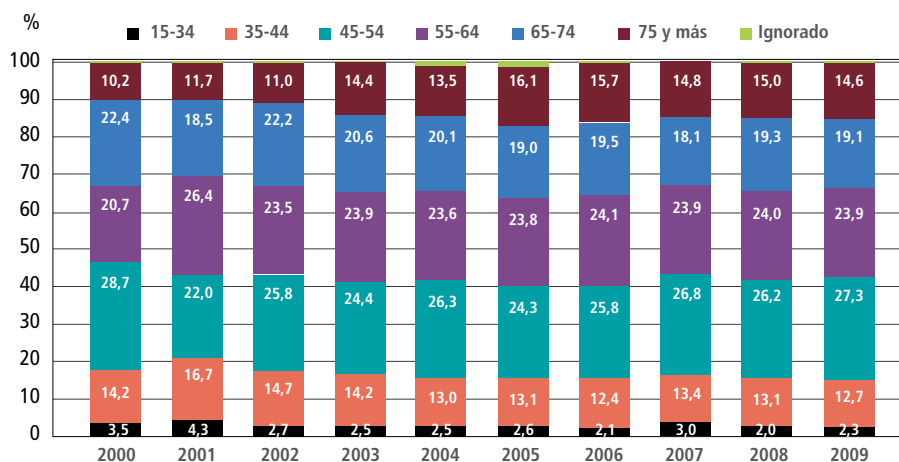
TABLA 3. DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE INCIDENCIA DE CÁNCER DE MAMA EN EL SISTEMA PÚBLICO*, SEGÚN ESTADIO, CHILE 2000 - 2009

Estadio al diagnóstico	año									
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
In Situ	3.6	3.6	4.9	5.0	4.8	7.2	8.1	8.5	8.4	8.6
Etapas I y II	43.1	64.0	58.4	64.8	64.6	63.8	62.0	63.5	60.6	60.8
Etapas III	33.9	24.1	23.4	23.9	23.7	22.2	23.8	21.4	23.6	23.3
Etapas IV	19.1	6.7	11.9	5.1	5.4	5.6	5.1	5.5	5.5	5.3
Sin inf.	0.4	1.6	1.3	1.2	1.4	1.2	1.0	1.1	1.9	2.0
Nº de casos año*	1.693	1.803	2.105	2.160	2.222	2.453	2.635	2.436	2.764	2.729

Fuente* Pauta de Evaluación Programa de Cáncer de Mama, Unidad de Cáncer - Ministerio de Salud.

MSP MPM/2009

FIGURA 5. CASOS NUEVOS DE CÁNCER DE MAMA ESTIMADOS EN EL SISTEMA PÚBLICO*, SEGÚN DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL POR GRUPOS DE EDAD AL DIAGNÓSTICO, CHILE 2000 -2009



Fuente: Informe Evaluación Servicios de Salud*, Programa de Cáncer de Mama - Unidad de Cáncer / Ministerio de Salud / Mat. MSP M. Prieto.

(independiente de su previsión de salud), cada 3 años. A lo anterior, se sumó la disponibilidad ecografía mamaria en APS desde el 2007.

En lo referido a Garantías Explícitas de Salud (GES), este cáncer tiene acceso, oportunidad y protección financiera para la confirmación diagnóstica, el tratamiento y el seguimiento (ver Figura 6).

CONCLUSIONES Y COMENTARIOS

En este artículo se describió la situación del cáncer de mama en Chile, principalmente basado en los datos de mortalidad e incidencia, al respecto, cabe señalar la fortaleza y confiabilidad de las cifras de mortalidad en Chile, lo que es reconocido a nivel internacional, cuya única fuente oficial es el Departamento de Estadísticas e Información de Salud (DEIS) del Ministerio de Salud.

Los datos de mortalidad observada (cuyo denominador es la población femenina de 0 a más años del año correspondiente al año en estudio), muestran que este cáncer ocupa desde hace 9 años el segundo lugar entre las causas de muertes por cáncer de las mujeres chilenas, apoyado además, en que el cáncer de estómago ha tenido un leve descenso desde el año 2000. Sin embargo, cabe señalar que para efectos de análisis de tendencia se recomienda usar las tasas ajustadas y en un periodo de al menos 5 años.

Para efectos de compararnos entre países, se usa la población mundial estandarizada, como lo hacen las bases estimadas del GLOBOCAN de la Asociación de Investigación de Registros de Cáncer (IARC), cuya última estimación para Chile de la tasa de mortalidad ajustada de cáncer de mama es de 11 por 100.000 mujeres, similar a la tasa oficial

FIGURA 6. GARANTÍAS AUGE O GES A CONTAR DEL 1 DE JULIO DE 2010

A. ACCESO:

- Toda (o) Beneficiaria(o) de 15 años y más.
- Con sospecha, tendrá acceso a Confirmación Diagnóstica.
- Con Confirmación Diagnóstica, tendrá acceso a tratamiento y seguimiento.
- Con recibida, tendrá acceso a diagnóstico, tratamiento y seguimiento.

B. OPORTUNIDAD:

• Diagnóstico:

Atención especialista:

Dentro de 30 días desde sospecha, con resultado de malograria. En caso de evidencia clínica de Cáncer, no será exigible la malograria y el plazo máximo para esta prestación igualmente será de 30 días desde la sospecha. Etapificación dentro de 45 días desde Confirmación Diagnóstica.

• Tratamiento:

Primario: dentro de 30 días desde Confirmación Diagnóstica.
Tratamientos adyuvantes: dentro de 20 días desde la indicación médica.

• Seguimiento:

Primer control dentro de 90 días desde finalizado el tratamiento.

C. PROTECCIÓN FINANCIERA

Fuente: Decreto N°1 AUGE, Enero 2010.

informada por el DEIS (11,2 por 100.000 mujeres) e igualmente muestra un descenso comparada con la publicada en el informe del año 2002 (13,1 por 100.000 mujeres).

Respecto a datos de incidencia, las fuentes resultan más limitadas, ya que Chile cuenta actualmente sólo con dos Registros Poblacionales de Cáncer (RPC) reconocidos por la IARC y un tercero en proceso avanzado de validación. Estos Registros están regulados por la Norma Técnica 72 sobre Registro Poblacionales de Cáncer, publicada el año 2004. Los informes de estos Registros son confiables, ya que deben cumplir con los estrictos estándares de la IARC, sin embargo aún no permiten una extrapolación a toda la realidad nacional. Por esto, se hace necesario por una parte, ampliar el número de este tipo de Registros en nuestro país, así como contar con un Registro Nacional de Cáncer de Mama, que permita conocer todos los casos nuevos de cáncer de mama del país. Otra iniciativa, que complementa lo anterior, corresponde al desarrollo de Registros Hospitalarios en los grandes Centros de Cáncer, para lo cual se encuentran en revisión las directrices específicas que permitan unificar criterios y validar la información en este nivel.

Los datos disponibles de los RPC muestran que los casos incidentes de cáncer de mama tienen una frecuencia relativa entre el 14 y el 18% entre los cánceres registrados en mujeres y la tasa de incidencia estandarizada más alta la presenta la Región de Los Ríos con 33,3 por 100.000 mujeres para el trienio 2006-2008 y la más baja se encuentra en la Provincia de Biobío con 30,4 por 100.000 mujeres en el quinquenio 2003-2007.

El Programa de Cáncer de Mama realiza anualmente una evaluación de varios indicadores, entre ellos, la incidencia. Los responsables de recolectar y analizar a nivel de local, dicha información son los médicos y matronas (es) Encargados del Programa de Cáncer de Mama en los 29 Servicios de Salud (SS). Sin embargo, este dato sólo corresponde al Sistema Público de Salud y aunque no permite contar con tasas oficiales de incidencia país, ha demostrado en el tiempo, ser una buena estimación de los casos nuevos del 73,5% de la población chilena.

El número total de casos informados en la Pauta de Evaluación del Programa han aumentado cada año, sin embargo, algunos Servicios de Salud no completan toda la información requerida.

Basado en esta última fuente y comparando la tendencia de los estadíos en que se diagnostican los casos, se observa que el mayor aumento se da en los casos diagnosticados en "In Situ". Al comparar los años 2000 con el 2009, se observa que sólo el 3,6% del total de casos se diagnosticaba In Situ en el 2000, este porcentaje aumentó en un 139% en el 2009, alcanzando al 8,6% del total de casos diagnosticados. Esto podría atribuirse a existencia de un Programa de Control de este cáncer, que entre sus fortalezas ha definido algunas estrategias de pesquisa y detección en grupos de riesgo, junto con la derivación al especialista, con o sin mamografía de aquellas mujeres sospechosas de patología maligna de la mama; considerando sistemas de referencia y contra-re-

ferencia entre los niveles primarios y secundarios de atención, asegurando de esa forma la continuidad de la atención. A lo anterior, se suma el aumento progresivo de la disponibilidad de mamografía y recientemente de ecografía mamaria en los establecimientos de APS. Igualmente, hay acuerdo que se debe seguir mejorando en estos aspectos, con el fin de lograr impactar en la mortalidad por este cáncer.

Respecto a la calidad de las imágenes mamarias, aún se encuentra pendiente, la instalación en Chile de un sistema de Acreditación oficial de los Centros de Imágenes, lo que permitirá asegurar la calidad de estos exámenes en todo el país.

Respecto a la edad al momento del diagnóstico, los datos reportados por los servicios de salud, muestran que porcentualmente, el grupo de edad que más aumento presenta (4,4 puntos porcentuales entre 2000 y el 2009) es el grupo de 75 años y más, lo que pudiera atribuirse a que corresponde a la cohorte de mujeres nacidas a contar del año 1934, quienes tenían 67 años cuando se comenzó a disponer de mamografías gratuitas en APS. Tampoco fueron cubiertas por el Examen de Medicina Preventiva, el cual sólo a contar del año 2009 ofrece 1 mamografía gratis al quinquenio de mujeres entre 50 a 54 años. Sumado a lo anterior, son mujeres que habitualmente acuden en menor porcentaje a control con matrona y sólo consultan por patologías crónicas en los establecimientos de Atención Primaria. También, se debe considerar que Chile ha aumentado la Esperanza de Vida en especial en la mujer, junto con el hecho que a contar del año 2005 se conoce que los casos diagnosticados cuentan con garantías explícitas de oportunidad y protección financiera para su tratamiento y seguimiento, lo que pudiera favorecer que las mujeres con signos y síntomas sospechosos, decidieran consultar. Sin embargo, con los datos disponibles en la actualidad no se puede afirmar con certeza las razones de las fluctuaciones dentro de los grupos de edad.

Lo anterior, refuerza la necesidad de contar con un Registro Nacional de Cáncer de Mama (considera la notificación de todos los casos, tanto públicos, como del Sistema Privado de Salud) y así, contar con el perfil de los casos diagnosticados en Chile. Otra estrategia que permitirá mejorar el conocimiento para la toma de decisiones, lo constituye la instalación progresiva de Registros Hospitalarios de Cáncer en los grandes centros que diagnostican y tratan cáncer.

Entre los desafíos relacionados con la detección en la Red Pública está la urgente necesidad de ampliar el grupo de edad que tiene acceso a una mamografía gratis. Se espera que en los próximos años, se pueda ofrecer a todas las mujeres chilenas entre 50 a 69 años, una mamografía cada 2 años. También constituye un desafío, incorporar la detección y el manejo protocolizado de los grupos de calificados como de "alto riesgo" de desarrollar este cáncer.

Respecto a tratamiento, junto con mantener la actualización periódica de las Guías de Práctica Clínica y protocolos, se debe procurar mejorar la cobertura y acceso a tratamientos y exámenes de alto costo que cuenten con probada evidencia.

Lo anterior, sumado a necesidad de mantener recursos humanos con capacitación continua y infraestructura adecuada, además de sistemas informáticos que permitan realizar un monitoreo periódico apoyando la toma de decisiones, permitirán mejorar el impacto de este importante problema de salud en Chile.

AGRADECIMIENTOS

A cada uno de los médicos y matronas, encargados del Programa Nacional de Cáncer de Mama a lo largo del país, por su compromiso más allá de lo profesional, que hizo posible mostrar los datos mencionados en esta publicación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GLOBOCAN 2008, IARC, [.http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=900#WOMEN](http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=900#WOMEN).
2. GLOBOCAN 2002. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC, Lyon, France.
3. Prieto M, Torres S. Situación epidemiológica del cáncer de mama en Chile 1994-2003. Rev Med Clin Condes 2006; 17: 142-148.
4. Departamento de Estadísticas e Información de Salud-Unidad de Cáncer, Ministerio de Salud, 2008.
5. Guía Clínica "Examen de Medicina Preventiva", pág. 110-116, Minsal, 2009.
6. Guía Clínica de Cáncer de Mama, Minsal, 2011.
7. Registros Poblacionales de Cáncer, Unidad de Vigilancia de Enfermedades no Transmisibles, Departamento de Epidemiología, Minsal, Mayo 2011.
8. Informe Registro Poblacional de Cáncer Región de Los Ríos, visitado 15/05/2011. <http://seremilosrios.redsalud.gov.cl/url/itema1309b416753065de04001011e014eb4.pdf>.
9. Depto. Planeamiento Institucional, FONASA, 2009.
10. Pautas de Evaluación anual del Programa de Cáncer de Mama, Unidad de Cáncer, Ministerio de Salud, 2000-2009.

La autora declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

CÁNCER DE MAMA: ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN Y VIGILANCIA SEGÚN NIVEL DE RIESGO

BREAST CANCER: RISK FOLLOW UP AND PREVENTION STRATEGIES ACCORDING
TO RISK-LEVEL

DR. OCTAVIO PERALTA M. (1)

1. CENTRO INTEGRAL DE LA MAMA. DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA. CLÍNICA LAS CONDES.

Email: operalta@clc.cl

RESUMEN

Se analizan los diferentes factores de riesgo de cáncer de mama agrupándolos en categorías según su nivel de riesgo. Se establecen 4 categorías de riesgo; la categoría 1 corresponde al riesgo de la población general, la categoría 2 a riesgo moderado (hasta 2 veces el riesgo), la categoría 3 a alto riesgo (2 a 10 veces el riesgo) y la categoría 4 a altísimo riesgo de desarrollar cáncer de mama (más de 10 veces). Se establecen recomendaciones de vigilancia y seguimiento a las mujeres según su categoría de riesgo, como también recomendaciones de prevención que incluye cambios del estilo de vida, diferentes tamizajes, quimioprevención, estudio genético y cirugías de reducción de riesgo. Se concluye que es posible distinguir diferentes grupos de mujeres de alto riesgo de cáncer de mama, clasificarlas según su nivel de riesgo y con ello elaborar estrategias de prevención que permitan disminuir el riesgo de desarrollar la enfermedad en el futuro.

Palabras clave: Alto Riesgo de cáncer de mama, vigilancia, prevención.

SUMMARY

Breast cancer risk factors are analyzed and placed into categories according to their level of risk. Risk factors are classified in four categories: Category 1 corresponds to the general population risk, Category 2 to moderate risk (up to 2

times the risk), Category 3 to high risk (2 to 10 times the risk) and Category 4 corresponds to very high risk of developing breast cancer (more than 10 times). Follow-up and surveillance recommendations are established according to the risk category as well as recommendations regarding prevention that includes changes in life-style, several screening methods for breast cancer, chemoprevention, genetic assessment and a variety of surgical risk-reduction options. In conclusion, it is possible to identify different groups of women at high risk of breast cancer, to classify them according to their level of risk and thereby carry out prevention strategies to reduce the risk of developing the disease in the future

Key words: High risk of breast cancer, follow up, prevention.

INTRODUCCIÓN

Cambios en el perfil epidemiológico de la población mundial y el aumento de la esperanza de vida al nacer, han elevado la prevalencia de enfermedades crónicas como el cáncer, transformándolo en un importante problema de salud pública. El cáncer de mama es la primera causa de muerte por cáncer en la mujer en el mundo, falleciendo más de 410.000 mujeres por año, constituyendo una tasa de 13.2 x 100.000 mujeres. La tasa de incidencia se estima en 37.4 por 100.000 mujeres mayores de 15 años con 1.151.298 nuevos diagnósticos por año en el mundo (1). En Chile, el año 2008, el cáncer de mama alcanzó una tasa de mortalidad de 14.5 por 100.000 mujeres

con tasa de Años de Vida Potencialmente Perdidos (AVPP) por cáncer de mama de 100 por 100.000, ocupando el 2° lugar después del cáncer de cuello uterino. La Tabla 1 muestra la mortalidad por cáncer de mama en Chile desde el año 1998 al 2008 (1).

Los esfuerzos para combatir el cáncer de mama se han concentrado principalmente en diagnóstico precoz y tratamientos oportunos. Con la incorporación de programas de pesquisa precoz o "tamizaje" por mamografía se diagnostican cánceres mamarios cada vez más pequeños, lo que ha logrado disminuir la mortalidad por cáncer de mama. En la actualidad, se han identificado diversos factores de riesgo que están presentes en mujeres sanas, pero que las hacen aumentar su probabilidad de presentar la enfermedad. La ventaja de conocer estos factores de riesgo, es poder reconocer grupos de mujeres de alto riesgo, cuantificar su riesgo, clasificarlas según su nivel de riesgo y con ello elaborar estrategias de prevención que permitan disminuir el riesgo de desarrollar cáncer de mama en el futuro. Para mejor comprensión de este importante tema, se agrupará a las mujeres en 4 categorías de riesgo de cáncer de mama, de menor a mayor riesgo, para luego, según la evidencia científica actualmente existente, recomendar la mejor estrategia de vigilancia y prevención según su categoría de riesgo (2).

TABLA 1. MORTALIDAD POR CÁNCER DE MAMA. TASAS POR 100.000 MUJERES (OBSERVADA Y AJUSTADA POR EDAD). CHILE 1998 - 2008*

Año	N°	Tasa observada	Tasa ajustada
1998	982	13.0	12.1
1999	973	12.7	11.7
2000	1027	13.2	12.0
2001	1024	13.0	11.6
2002	1049	13.2	11.4
2003	1070	13.3	11.3
2004	1096	13.5	11.2
2005	1169	14.2	11.6
2006	1145	13.8	11.0
2007	1160	13.8	10.7
2008	1228	14.5	11.2

*Minsal. Servicio Público de Salud.

CATEGORÍAS DE RIESGO

Categoría 1: Riesgo de cáncer de mama de la población general

Esta categoría agrupa a la población general sin factores de riesgo conocidos, el riesgo variará según la edad de cada mujer. A los 30 años, el riesgo de cáncer de mama es menor de 0.5%; a los 50 años el riesgo llega a 2%, y, a los 70 años el riesgo alcanza a 7% (2, 3). Esta categoría de mujeres puede ser útil para comparar y medir el riesgo de las otras categorías que se analizan más adelante. La vigilancia o seguimiento de las mujeres de esta categoría se analizará en conjunto con las mujeres de la categoría 2.

Categoría 2: Riesgo moderado de cáncer de mama

Está constituida por mujeres que tienen un aumento de hasta 2 veces el riesgo de desarrollar cáncer de mama (Riesgo relativo 1.2 - 2.0). En ellas existe uno o más factores de riesgo denominados "menores". A continuación se resumen los principales factores de riesgo menores:

Edad. Es el factor aislado más importante en el riesgo de cáncer de mama (3, 4). A mayor edad mayor riesgo. A partir de los 60 años se considera factor de riesgo para cáncer de mama (2).

Factores Reproductivos. Existe correlación entre la duración de la vida menstrual y reproductiva de la mujer con el riesgo de desarrollar cáncer de mama, probablemente relacionado con mayor exposición a hormonas esteroidales (2, 3, 4). Aumentan levemente el riesgo de cáncer de mama la menarca precoz, menopausia tardía, la nuliparidad y el primer parto tardío después de los 30 años. Disminuyen el riesgo la menarca tardía, menopausia precoz, primer parto antes de los 25 años y lactancia prolongada.

Enfermedades mamarias benignas proliferativas sin atipias.

Biopsias mamarias previas que informen lesiones proliferativas que incluyan tumores papilares, cicatriz radiada e hiperplasias ductales sin atipias constituyen también los llamados factores de riesgo menores (5).

Terapia de Reemplazo Hormonal en la menopausia. Después de años de debate, los estudios han concluido que el eventual aumento del riesgo de cáncer de mama con el uso de estos tratamientos va a depender del tipo de preparado usado, en especial del tipo de progestina empleado en cada formulación. Por lo tanto, si una mujer necesita tratamiento hormonal en la menopausia, puede usarlo sin riesgo, siempre que esté indicado correctamente, en la dosis correcta y por el tiempo adecuado (6, 7).

Involución mamaria incompleta. Involución mamaria es la disminución en número y tamaño de las unidades ducto-lobulillares terminales. Es un fenómeno fisiológico a través de los años de la mujer. Se ha demostrado que, si no existe involución o la involución es incompleta, habría aumento del riesgo de cáncer de mama. La falta de involución mamaria en la postmenopausia se asocia clínicamente con mamas densas en el examen mamográfico (8).

Sobrepeso después de la menopausia. El mayor riesgo se debe a la mayor aromatización de andrógenos a estrógenos en el tejido adiposo,

los que actúan sobre la mama. Un índice de Masa Corporal (IMC) mayor a 21 eleva su riesgo en alrededor de 20% (2, 9, 10, 11).

Alcohol. El consumo de alcohol se asocia con moderado aumento del riesgo de cáncer de mama que depende del tiempo de consumo y de la dosis ingerida. Sobre 8 gramos diarios de alcohol (2 copas de vino) comienza a elevarse el riesgo. Sobre 12 gramos diarios el riesgo se eleva al doble (3, 12).

Mayor densidad mamográfica. Aquellas mujeres cuya mamografía indica aumento de la densidad mamaria tendrían mayor riesgo, que depende del grado de aumento y extensión de la densidad. No está aclarado la causa exacta de esta asociación, probablemente la mayor densidad radiológica representa a tejido mamario con mayor proliferación de sus estructuras y menos involucionado (13).

SEGUIMIENTO O VIGILANCIA A MUJERES EN CATEGORÍAS 1 Y 2

Para estas mujeres, que constituyen la gran mayoría de la población, se sugieren las siguientes recomendaciones aprobadas en la III Jornada Chilena de Consenso en cáncer de mama en agosto del año 2009 (2, 3).

1.- Modificaciones del Estilo de vida. Lo que ha demostrado algún efecto en disminuir el riesgo de cáncer de mama es evitar o combatir el sobrepeso, en especial en mujeres postmenopáusicas; disminuir o evitar el consumo de alcohol y el aumento de la actividad física con ejercicios físicos programados en forma regular y continua. Con relación a la dieta ideal, la sugerencia es dietas balanceadas con aumento de ingesta de vegetales y frutas pero la evidencia científica aún no es concluyente (3, 9-13, 15). Esta recomendación es común a todas las categorías de riesgo.

2.- Autoexamen mamario. La evidencia sobre la eficacia del autoexamen es limitada. Los estudios randomizados no demuestran impacto en reducir la mortalidad por cáncer de mama. Por ello, el autoexamen debe considerarse más bien un complemento que un sustituto de la mamografía o del examen físico mamario por personal entrenado. En caso de ser recomendado, debe enseñarse y practicarse cuidadosamente a partir de los 40 años de edad. Antes tiene riesgo de falsos positivos (1, 3).

3.- Examen clínico mamario anual realizado por profesional entrenado a partir de los 40 años.

4.- Mamografía anual a partir de los 40 - 50 años. La mamografía anual de tamizaje tiene sensibilidad de 77 a 95%, especificidad de 94 a 97% y aceptabilidad en la mayoría de las mujeres (16). La Tabla 2 muestra los estudios publicados de tamizaje según la edad de la mujer. Considerando que los estudios de tamizaje tienen sesgos de selección y duración, el tamizaje muestra beneficios a partir de los 40 años. Entre los 40 y 50 años existen 8 estudios prospectivos que reportan un riesgo relativo de 0.85 (IC 95%= 0.75-0.96) lo que indica que se requieren

TABLA2. BENEFICIO DEL TAMIZAJE CON MAMOGRAFÍA PARA TODAS LAS EDADES

Edad (años)	Ensayos	RR mortalidad por cáncer de mama	NNI para prevenir 1 muerte x cáncer
40 - 49	8	0.85 (0.75-0.96)	1904
50 - 59	6	0.86 (0.75-0.99)	1339
60 - 69	2	0.68 (0.54-0.87)	377
70 - 74	1	1.12 (0.73-1.52)	No disponible

Nelson Ann Intern Med 2009;151:727-737

1904 exámenes para evitar una muerte por cáncer de mama. Entre los 50 y 60 años, 6 estudios indican un riesgo relativo de 0.86 (0.75-0.79) requiriéndose 1.339 exámenes para evitar una muerte por cáncer de mama. Entre los 60 y 70 años, 2 estudios señalan un riesgo de 0.68 (0.54-0.87) necesitando sólo 377 exámenes para evitar una muerte. Sobre 70 años no hay estudios disponibles (16, 17).

El tamizaje con mamografía tiene beneficios y riesgos. Entre los 40 y 50 años, la probabilidad de muerte por cáncer a 10 años sin tamizaje es 3.5 por 1000. Con tamizaje es 3.0 por 1000 evitando 0.5 muertes por 1000 mujeres. Entre los 50 y 60 años, el tamizaje con mamografía evita 0.7 muertes por mil mujeres. Los riesgos del tamizaje son los falsos positivos con biopsias probablemente innecesarias y el sobre diagnóstico, es decir, cánceres de muy buen pronóstico que de no ser detectados por la mamografía, nunca habrían causado morbilidad o mortalidad (18). Un aspecto que no está definido es hasta qué edad debe continuar el tamizaje por mamografía. La mayoría de los estudios incluyen mujeres hasta los 70 años por lo que no hay evidencia científica después de esa edad. Sin embargo, existe la recomendación de continuar con mamografías mientras la mujer tenga una expectativa de vida de buena calidad de 5 años o más (3, 16, 17).

El año 2009, la US Preventive Services Task Force (USPSTF) de los Estados Unidos de América examina la eficacia del tamizaje con mamografía, para actualizar las recomendaciones del año 2002, basado en revisiones sistemáticas de la evidencia de los beneficios y riesgos. Después de revisar la evidencia científica, la USPSTF recomienda eliminar el tamizaje con mamografía anual rutinaria entre los 40 y 49 años, comenzar el tamizaje a los 50 años, realizarlo cada 2 años y extenderlo desde los 70 años hasta los 74 años (19). La racionalidad de la USPSTF para esta determinación está basada en que el beneficio absoluto del tamizaje antes de los 50 años es pequeño (1904 exámenes para evitar una muerte). En el análisis de decisión, estima que el 3% adicional de reducción de la mortalidad con tamizaje entre 40 y 49 años, es menor que el 7% de beneficio por extenderlo hasta los 79 años. El tamizaje bianual reporta sólo 70 - 90% del beneficio del tamizaje anual con reducción del 50% de los riesgos (18, 19).

A pesar de la estimación de la USPSTF, la Sociedad Americana de radiología continúa recomendando el tamizaje con mamografía a partir de los 40 años ya que, en ese país, 18% de los cánceres de mama son diagnosticados en la década de los 40 años. Además, su expectativa de vida es mayor, por lo que más años de vida son potencialmente salvados por cada muerte evitada. Por otra parte, en mujeres jóvenes el período preclínico de la enfermedad es más corto por lo que se benefician con el tamizaje anual (20). En conclusión, cada mujer, con la correcta información otorgada por su médico, debe considerar si opta por tamizaje anual a partir de los 40 o de los 50 años.

CATEGORÍA 3: ALTO RIESGO DE CÁNCER DE MAMA

Esta categoría incluye mujeres que tienen 3 a 10 veces más riesgo que la población general de desarrollar cáncer de mama durante su vida (2, 3, 4). Considera los siguientes grupos de mujeres:

1.- Historia familiar de cáncer de mama que incluya dos o más parientes de primer grado con cáncer sin mutaciones demostradas. Desde el punto de vista de factores de herencia, 66% de los cánceres de mama diagnosticados son de tipo esporádico, es decir, sin antecedentes familiares, al menos durante las dos últimas generaciones. 29% son de tipo familiar, asociado con historia familiar de cáncer mamario que incluye uno o más parientes de primero o segundo grado. Sólo 5% a 10% de los cánceres de mama corresponden al llamado cáncer de tipo hereditario debido a mutaciones de determinados genes (2, 3, 21-23). En el cáncer de tipo familiar, el riesgo aumenta en presencia de antecedentes de cáncer de mama en hermanas, madre, abuelas, tías y primas, en especial si se ha desarrollado antes de la menopausia y ha sido bilateral. El riesgo se eleva mientras mayor sea el número de familiares afectados como también mientras menor es la edad del pariente en el momento del diagnóstico (24). El cáncer de mama familiar se debe probablemente a interacción de factores medioambientales con factores genéticos aún no identificados. Existen modelos matemáticos (Claus, Myriad, BRACA-PRO, Cancer-gene) que ayudan a estudiar el riesgo a través de la historia familiar. Estos modelos permiten cuantificar el riesgo de desarrollar cáncer de mama en un periodo o a una edad determinada. El poder expresar este valor en términos objetivos y cuantitativos facilita la educación de las mujeres, al igual que permite diseñar racionalmente una estrategia para el manejo del riesgo (3, 25, 26).

2.- Antecedentes de biopsia mamaria que informa lesiones histológicas de alto riesgo o "lesiones precursoras". Lesiones precursoras son lesiones histológicas proliferativas benignas con atipias, en las que se ha demostrado relación con riesgo aumentado de desarrollo posterior de cáncer de mama (2, 3, 5, 27-30). Se aceptan como precursoras, la Neoplasia lobulillar, la Hiperplasia ductal atípica y la Atipia plana. La Neoplasia lobulillar (NL) comprende la Hiperplasia Lobulillar Atípica (HLA) y el Carcinoma Lobulillar in situ (LCIS). Se origina en la unidad ducto-lobulillar terminal caracterizada por proliferación de células epiteliales que llenan y distienden el acino. Su incidencia en biopsias de mama por procesos benignos es 0.5 - 3.8%. El diagnóstico suele ser

incidental principalmente en biopsias percutáneas de microcalcificaciones asociadas a lesiones proliferativas benignas. Suele presentarse en forma multifocal y bilateral.

La Hiperplasia ductal atípica (HDA) es una lesión proliferativa intraductal en que coexisten patrones de hiperplasia ductal usual y carcinoma ductal in situ de bajo grado. Suele asociarse a carcinomas de bajo grado. El riesgo relativo de desarrollo a cáncer de mama es entre 4 y 5.

La Atipia Plana se caracteriza por células nativas de la unidad ducto-lobulillar terminal que son reemplazadas por capas de células cuboides, columnares con atipia celular. Parece constituir una proliferación neoplásica precursora o el primer cambio morfológico de Carcinoma intraductal (DCIS) de bajo grado o de un carcinoma Tubular. Se asocia en 9-22% con HDA, NL, DCIS de bajo grado y Carcinoma Tubular.

3.- Antecedente personal de cáncer de mama. El antecedente de haber sido tratada con anterioridad de un cáncer de mama aumenta el riesgo de presentar un segundo cáncer primario en la mama tratada u otro cáncer en la mama contralateral. El riesgo relativo se ha calculado entre 1.7 y 4.5. Si la mujer es menor de 40 años el riesgo relativo de cáncer de mama se eleva a 8.0. El riesgo de desarrollar un segundo cáncer de mama en la mujer ya tratada por la enfermedad es de 4 a 8 por 1.000 años-mujer, es decir, un riesgo menor de 1% por año (31, 32).

4.- Densidad mamográfica aumentada (controversial). Existen estimaciones controversiales que otorgan alto riesgo a mujeres cuyas mamografías presentan densidad aumentada en más del 50% del tejido mamario (13).

SEGUIMIENTO, VIGILANCIA Y PREVENCIÓN A MUJERES EN CATEGORÍA 3 (ALTO RIESGO DE CÁNCER DE MAMA)

A este grupo de mujeres se sugieren las siguientes recomendaciones, discutidas y aprobadas en la III Jornada Chilena de Consenso en Cáncer de mama en agosto del año 2009 (3):

1.- Modificaciones del estilo de vida. Recomendación similar para todas las categorías, ya detallada anteriormente.

2.- Examen clínico mamario protocolizado semestralmente por profesional entrenado.

3.- Mamografía anual. Constituye la base del tamizaje de cáncer de mama aunque la tasa de cáncer de intervalo con mamografía es 36 a 50% (33). Se recomienda en forma digital cuando sea posible, en especial a mujeres con mamas densas y/o menores de 50 años. Con relación a la edad de comienzo del tamizaje se sugiere lo siguiente:

- Independiente de la edad de la mujer con antecedente personal de cáncer de mama como también frente al antecedente de lesiones histológicas precursoras.

- En mujeres de Alto Riesgo por historia familiar, se recomienda comenzar el tamizaje 10 años antes de la edad de presentación del cáncer del familiar de primer grado con un tope de 30 años. No se recomienda comenzar antes de los 30 años a menos que se sospeche una mutación BRCA.

- Ultrasonido complementario de tamizaje sólo en mujeres con mamas densas (3, 33).

4.- Quimioprevención. Quimioprevención del cáncer es la administración de preparados químicos para impedir o revertir la carcinogénesis evitando el desarrollo de un cáncer (34). Los más estudiados son los que actúan por competencia como los Moduladores Selectivos de Receptores de Estrógenos que incluye Tamoxifeno y Raloxifeno.

Tamoxifeno. Cuatro estudios prospectivos en mujeres de alto riesgo de cáncer de mama suman 28.419 mujeres que se randomizan a tamoxifeno, 20 mg/día vs placebo durante 5 años (35, 36, 37, 38). En los dos primeros estudios, si bien no reportan clara prevención de cáncer de mama, sugieren beneficio para el subgrupo de mujeres que recibieron concomitantemente terapia de reemplazo hormonal en la menopausia y tamoxifeno (6 de 793 mujeres vs 17 de 791). Los otros dos estudios sí reportan clara disminución del riesgo de cáncer de mama en mujeres de alto riesgo de 35% a 50%. La reducción de la incidencia se observa para tumores receptores estrógenos positivos (RR 0.31 CI 0.22-0.45). Si se suman los 4 estudios de prevención con tamoxifeno se reporta un efecto protector de 38%, Hazard ratio de 0.62 (38).

Raloxifeno. Dos estudios randomizados que suman 27.400 mujeres demuestran que raloxifeno, en dosis de 60 mg. diarios por 5 años, es tan efectivo como tamoxifeno en reducir el riesgo de cáncer de mama infiltrante y con menos efectos adversos (39, 40). Como efectos adversos, tamoxifeno y raloxifeno aumentan 2 a 3 veces el riesgo de eventos venosos tromboembólicos, Tamoxifeno aumenta además 2 a 3 veces el riesgo de cáncer de endometrio en mujeres postmenopáusicas.

En conclusión, es posible prevenir el cáncer de mama receptores hormonales positivos a mujeres de alto riesgo de cáncer de mama con tamoxifeno o raloxifeno durante 5 años. Grupos de mujeres de alto riesgo se benefician con estos tratamientos pero los posibles efectos adversos desaconsejan su uso indiscriminado. La quimioprevención puede realizarse en mujeres de alto riesgo premenopáusicas y postmenopáusicas.

Categoría 4. Altísimo Riesgo de cáncer de mama

Son mujeres que tienen más de 10 veces el riesgo de desarrollar cáncer de mama durante su vida (RR >10.0). Esta categoría incluye sólo a dos grupos de mujeres:

1.- Portadoras de mutaciones de alta penetrancia en genes BRCA 1 y BRCA 2. (Cáncer de mama hereditario).

2.- Antecedentes de radioterapia al tórax, generalmente por cáncer linfático, antes de los 30 años.

Cáncer de mama hereditario. Corresponde a 5-10% de los casos de cáncer de mama. En cáncer hereditario se han identificado dos oncogenes supresores denominados BRCA1 y BRCA2 relacionados con el control de proliferación, expresión génica y reparación del daño producido en el DNA (2, 3, 21, 32). Se transmiten por herencia autosómica dominante y la pérdida de su funcionalidad requiere de la alteración de ambos alelos del cromosoma. Las alteraciones corresponden a diversas y numerosas mutaciones que incluyen inserciones, deleciones, etc. Cuando estos genes están mutados y son heredados, se asocian a un riesgo de **50% a 80%** de desarrollar cáncer de mama y de **20% a 40%** de cáncer de ovario durante toda la vida. Esto debido a que las proteínas codificadas por estos genes mutados influyen en la reparación del DNA y en el control de la replicación de las células epiteliales de la mama (21, 23, 41). Los portadores de las mutaciones descritas desarrollarán la enfermedad a edades más tempranas que lo observado en casos de cánceres esporádicos. Como se trata de herencia autosómica dominante, cada hijo tiene 50% de probabilidades de heredar la mutación, es transmitido igualmente por ambos sexos y lo habitual es que no se salten generaciones. La presencia de una determinada mutación del BRCA1 o BRCA2 constituye un riesgo al cual debe agregarse la posibilidad de portar otras mutaciones de esos genes o de otros por identificar.

SEGUIMIENTO, VIGILANCIA Y PREVENCIÓN A MUJERES EN CATEGORÍA 4 (ALTÍSIMO RIESGO DE CÁNCER DE MAMA)

Las recomendaciones discutidas y aprobadas para este grupo de mujeres son las siguientes (2, 3):

1.- Modificaciones del estilo de vida. Ya detallada anteriormente.

2.-Examen clínico mamario protocolizado semestralmente por profesional entrenado.

3.- Mamografía anual. La recomendación de tamizaje en estos casos difiere de lo habitual con relación a la edad de comienzo (3, 33):

- Desde los 25 años en mujeres con mutación demostrada BRCA 1 y 2.
- Desde los 25 años o después de 8 años de finalizada la radioterapia al tórax y/o mediastino por cáncer linfático.
- Ultrasonido complementario de tamizaje en casos de mamas densas o en aquellas mujeres que no toleren o se encuentre contraindicada la Resonancia Magnética mamaria (claustrofobia, marcapasos, implantes metálicos, etc.)

4.- Resonancia magnética mamaria anual. Estas mujeres son mayoritariamente de menor edad y con mamas densas por lo que la resonancia magnética ha demostrado mayor sensibilidad que la mamografía en la detección de cánceres precoces. La edad de comienzo es similar a la edad de inicio del tamizaje por mamografía. La Tabla 3 resume una revisión sistemática de comparación de mamografía, resonancia magnética y asociación de mamografía más resonancia en mujeres de altísimo riesgo, demostrando que la asociación de los dos exámenes realizados

TABLA 3. COMPARACIÓN ENTRE MAMOGRAFÍA, RESONANCIA MAGNÉTICA Y ASOCIACIÓN DE EXÁMENES EN LA DETECCIÓN DE CÁNCER DE MAMA EN MUJERES DE ALTÍSIMO RIESGO

AUTOR	MAMOGRAFÍA	MAMOGRAFÍA	RESONANCIA	RESONANCIA	MX+ RM	MX+ RM
	Sensib. %	Especif. %	Sensib. %	Especif. %	Sensib. %	Especif. %
Kuhl 2005	32	97	91	97	93	96
Kriege 2004	33	69	94	96	-	-
Leach 2005	40	93	77	81	94	77
Warner 2001	43	99	86	91	100	-
Warner 2004	36	99	82	81	90	80
Trecate 2006	33	100	100	97	100	97
Hartmann 2004	-	-	100	75	100	-
Lehman 2005	25	98	100	93	100	91
Lehman 2007	33	91	100	70	100	73
Sardanelli 2007	59	99	94	98	100	-
Hagen 2007	32	-	68	-	80	-

MX= Mamografía RM= Resonancia magnética.

Warner, E., H. Messersmith, et al. "Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer." *Ann Intern Med* 2008; 148(9): 671-9.

anualmente, tiene una sensibilidad cercana al 100% y especificidad de 73% a 96% (3, 33, 42).

5.- Estudio genético. La identificación de mujeres y hombres para realizar el estudio genético ha sido controversial. Se han diseñado numerosos sistemas para cuantificar el riesgo genético, los que requieren de tiempo para investigar detalladamente los antecedentes oncológicos familiares de al menos tres generaciones. Existen criterios clínicos para definir cáncer de mama hereditario, que corresponden a los criterios de historia familiar con los que se han seleccionado familias a las que se les ha realizado el estudio genético para la identificación de los genes (2, 3, 21, 23, 41). La edad recomendada es sobre 25 años. Los criterios clínicos para recomendar el estudio genético son los siguientes:

- Tres familiares de 1° grado con cáncer de mama, en dos generaciones sin importar la edad de aparición del cáncer.
- Dos familiares con cáncer de mama, uno con diagnóstico antes de los 40 años.
- Dos familiares de 1° grado con cáncer, uno de mama y otro epitelial del ovario.
- Dos familiares de 1° o 2° grado con cáncer de mama, uno de ellos en un hombre.
- Familiar con cáncer de mama bilateral sincrónico.
- Familiar de 1°/2° grado con cáncer de mama antes de los 35 años.
- Familiar con cáncer de mama y cáncer epitelial del ovario.

Los modelos matemáticos ayudan a seleccionar mujeres para el estudio genético. El modelo BRCA-PRO®, diseñado para determinar la probabilidad de mutación en los genes BRCA1 y BRCA2, presenta correlación en la predicción de mutaciones. Sobre 10% de probabilidad sugiere test genético, ya que estas mujeres tienen 100 veces más riesgo de mutaciones al compararlas con la población general de 0.1% (2, 3, 21). La indicación del examen genético debe ser siempre evaluada por el médico y ofrecerse al individuo afectado. Si ello es imposible, al familiar asintomático con grado de parentesco más cercano. En los pacientes con cáncer de mama no de origen Askenazi el estudio debe incluir la secuenciación completa del DNA de los genes BRCA 1 y 2. Si a un individuo enfermo de cáncer mamario se le detecta una determinada mutación, en los familiares se recomienda buscar sólo esa mutación y no secuenciar todo el gen. Si se trata de un paciente judío Askenazi la sugerencia es realizar el estudio de las tres mutaciones propias de esta población. Si ellas son negativas, se sugiere entonces la secuenciación completa. Por último, es fundamental asegurar la confidencialidad del examen y de sus resultados

6.- Quimioprevención. Ya fue analizado anteriormente. Constituye una herramienta más en la vigilancia de este grupo de mujeres.

7.- Cirugía profiláctica o de Reducción de riesgo. Se distinguen tres tipos de cirugías de Reducción de Riesgo o profilácticas en mujeres de altísimo riesgo de cáncer de mama: la mastectomía bilateral, la mastectomía contralateral en mujeres con cáncer de mama unilateral y la ooforectomía bilateral (3, 43-45). La III Jornada Chilena de Con-

senso en Cáncer de Mama realizada en agosto del 2009, después de revisar la evidencia científica disponible, sugiere las siguientes recomendaciones (3):

-La Mastectomía de Reducción de Riesgo bilateral y la Mastectomía de Reducción de riesgo contralateral disminuyen el riesgo de cáncer de mama en 90%.

-La Ooforectomía profiláctica realizada en mujeres antes de los 45 años, disminuye la incidencia de cáncer de mama en 50% y de cáncer de ovario en 90%.

-La combinación de Mastectomía de Reducción de Riesgo con Ooforectomía profiláctica parece reducir aún más el riesgo de cáncer de mama a 95%, pero falta evidencia para recomendarlo.

-No existe evidencia con relación a la edad a realizar las cirugías profilácticas. Se recomienda la Mastectomía de Reducción de Riesgo al comprobar portación de mutaciones BRCA 1-2. Respecto a la ooforectomía debe ser recomendada previo a la menopausia, en especial antes de los 45 años.

En el Centro Integral de la Mama de Clínica Las Condes (CIM), el año 2009 se inicia un Programa de Alto Riesgo de Cáncer de Mama. Mujeres con alto riesgo son derivadas por sus médicos al Programa donde primeramente son entrevistadas por la enfermera del CIM quien realiza una evaluación de la historia familiar, de los factores de riesgo y aplica diversos modelos matemáticos construyendo un pedigrí. Los antecedentes de cada mujer son analizados y discutidos en el Comité de Alto Riesgo

que funciona semanalmente, donde se entregan al médico tratante las recomendaciones de vigilancia y prevención según su categoría de riesgo. Hasta marzo del 2011 han participado en el programa 120 mujeres. De ellas 54 se han clasificado en categoría 3 y 4 en categoría 4. Han surgido 25 recomendaciones de quimioprevención y 27 recomendaciones de estudio genético. El Programa de Alto Riesgo del CIM se encuentra en pleno desarrollo y próximamente se publicaran los primeros resultados.

CONCLUSIONES

Es importante reconocer los diferentes factores de riesgo de cáncer de mama y con ello identificar a las mujeres de alto riesgo y agruparlas según su nivel o categoría de riesgo de desarrollar la enfermedad en el futuro.

En mujeres con alto riesgo por historia familiar de cáncer de mama, es útil conocer los requisitos para seleccionar aquellas que requieran realizarse el estudio genético por sospecha de riesgo de cáncer hereditario.

Aquellas mujeres con mayor riesgo de cáncer de mama pueden participar en protocolos de vigilancia, desarrollados en centros especializados, los que dependerán del nivel de riesgo de cada mujer

Las mujeres de mayor riesgo pueden también participar en las diferentes estrategias de prevención de cáncer de mama y su aplicación dependerá de su categoría. El manejo clínico racional de mujeres de alto riesgo constituye un desafío que deberá incorporarse en todos los centros de diagnóstico y tratamiento de cáncer de mama.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de Salud. Guía Clínica Cáncer de Mama. Santiago. 2009.
2. Schwartz, G. F., K. S. Hughes, et al. "Proceedings of the international consensus conference on breast cancer risk, genetics, & risk management, April, 2007." *Cancer* 2008;113(10): 2627-37.
3. Peralta O.; Bravo ME.; y cols. III Jornada Chilena de Consenso en Cáncer de Mama. Sociedad Chilena de Mastología Coquimbo, Agosto 2009; 203-221.
4. Vogel VG: Management of the high-risk patient. *Surg Clin North Am* 2003;83:733-751.
5. Hartmann LC; Sellers TS; et al. Benign Breast Disease and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:229-37.
6. Peralta, O. "Terapia de reemplazo hormonal en la menopausia y riesgo de cáncer de mama." *Rev. Med. Clin. Condes* 2006;17(4): 179-85.
7. Fournier, A., F. Berrino, et al. "Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort." *Int J Cancer* 2005;114(3): 448-54.
8. Milanese, TR; Hartmann LC; et al. Age-Related Lobular Involution and Risk of Breast Cancer. *J NCI* 2006;98:1600-7.
9. Chlebowski, R. T., G. L. Blackburn, et al. "Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the Women's Intervention Nutrition Study." *J Natl Cancer Inst*, 2006;98(24):1767-76.

10. Begum, P., C. E. Richardson, et al.. "Obesity in post menopausal women with a family history of breast cancer: prevalence and risk awareness." *Int Semin Surg Oncol*, 2009;6: 1.
11. Caan BJ et al. Vasomotor symptoms, adoption of a low fat dietary pattern, and risk of invasive breast cancer: a secondary analysis of the Women's Health Initiative randomized controlled dietary modification trial. *J Clin Oncol* 2009; 27:4500-7.
12. Suzuki, R., W. Ye, et al. "Alcohol and postmenopausal breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status: a prospective cohort study." *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(21): 1601-8.
13. Boyd NF, et al. Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer, *Lancet Oncol* 2005; 6:798-808.
14. Pines A; Berry EM. Exercise in the menopause, an update. *Climacteric* 2007;10(2):46-46.
15. Peters TM, et al. Intensity and timing of physic activity in relation to postmenopausal breast cancer risk: the prospective NIH-AARP diet and health study. *BMC Cancer* 2009; 27:4500-4507.
16. Nelson HD; Tyne K; et al. Screening for Breast Cancer: Systematic Evidence Review Update for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009; 151:727-737.
17. Gotzsche Cochrane Database of Systematic Reviews, 1, 2009.
18. Mandelblatt JS; Cronin KA; et al. Effects of Mammography Screening under different Screening Schedules: Model Estimates of Potential Benefits and Harms. *Annals Intern Med* 2009; 151: 738.
19. Clinical guidelines screening for breast cancer *Annals Intern Med* 2009; 151: 716-726.
20. Cancer screening in the United States, 2010 *Ca Cancer J Clin* 2010; 60; 99-119.
21. Lux, M. P., P. A. Fasching, et al. "Hereditary breast and ovarian cancer: review and future perspectives." *J Mol Med* 2006;84(1): 16-28.
22. Sivell, S., R. Iredale, et al. "Cancer genetic risk assessment for individuals at risk of familial breast cancer (Review)." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007 (2).
23. Berliner, J. and A. Fay " Risk Assessment and Genetic Counseling for Hereditary Breast and Ovarian Cancer: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors." *J Genet Counsel* 2007;16: 241-60.
24. Cuzick, J., T. Powles, et al. "Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials." *Lancet* 2003; 361 (9354): 296-300.
25. Bondy, M. L. and L. A. Newman "Assessing breast cancer risk: evolution of the Gail Model." *J Natl Cancer Inst* 2006; 98 (17): 1172-3.
26. Gómez, F. "Evaluación cuantitativa del riesgo de cáncer de mama." *Rev. Med. Clin. Condes* 2006; 17 (4): 149-63.
27. Karabakhtsian R.; Johnson R. et al. The clinical significance of lobular neoplasia on brastcor biopsy, *Am J Surg Pathol* 2007, 31:5,717.
28. Jacobs, T. W. "Recently Recognized Variants of Lobular Carcinoma In Situ (LCIS) With an Emphasis on Management of LCIS on Core Needle Biopsy." *Pathology Case Review* 2003; 8(5): 211-19.
29. Zagouri F; Sergentanis TN. Et al. Precursors and preinvasive lesions of the breast: the role of molecular prognostic markers in the diagnostic and therapeutic dilemma. *World L Surg Oncol* 2007; 5:57
30. De Tavassoli FA; Devilee P; eds World Health Organization of Tumors. Pathology and Genetics. Tumors of the reast and Female Genital Organs. Lyon: IARC Press 2003.
31. Chen Y, Thompson W, Semenciw R, et al. Epidemiology of contralateral breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8:855.
32. Peralta O. "Cáncer de mama". En texto: Selección de Temas en Gineco-Obstetricia, Tomo 1, 1º Eghon Guzmán (ed). Ediciones Publimpacto, 2006 Santiago de Chile, 4:589-616.
33. Berg, W. A. "Tailored supplemental screening for breast cancer: what now and what next?" *AJR Am J Roentgenol* 2009;192(2): 390-9.
34. Peralta O, Reyes JM. "Quimioprevención en cáncer de mama". *Rev. Med. Clin. Condes* 2006; 17(4):186-93.
35. Powles, T. J., S. Ashley, et al. "Twenty-year follow-up of the Royal Marsden randomized, double-blinded tamoxifen breast cancer prevention trial." *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(4): 283-90.
36. Veronesi, U., P. Maisonneuve, et al. "Tamoxifen for the prevention of breast cancer: late results of the Italian Randomized Tamoxifen Prevention Trial among women with hysterectomy." *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(9): 727-37.
37. Fisher, B., J. P. Costantino, et al. "Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study." *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(22): 1652-62.
38. Cuzick, J., J. F. Forbes, et al. "Long-term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer--96-month follow-up of the randomized IBIS-I trial." *J Natl Cancer Inst* 2007; 99 (4): 272-82.
39. Martino, S., J. A. Cauley, et al. "Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene." *J Natl Cancer Inst* 2004; 96 (23): 1751-61.
40. Vogel, V. G., J. P. Costantino, et al. "Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial." *JAMA*; 2006. 295 (23): 2727-41.
41. Veltman, J., R. Mann, et al. "Breast tumor characteristics of BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers on MRI." *Eur Radiol* 2008; 18 (5): 931-8.
42. Warner, E., H. Messersmith, et al. "Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer." *Ann Intern Med* 2008;148(9): 671-9.
43. Zakaria, S. and A. C. Degnim. "Prophylactic mastectomy." *Surg Clin North Am* 2007;87(2): 317-31.
44. Kaas, R., S. Verhoef, et al. "Very low risk for subsequent breast cancer in BRCA1/2 carriers after prophylactic mastectomy." *European Journal of Cancer Supplements* 2008;6(7): 91.
45. Kauff, N. D., S. M. Domchek, et al. "Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study." *J Clin Oncol* 2008; 26 (8): 1331-7.

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

Cada mujer tiene su propia historia
Ayuda a evitar que el cáncer de cuello
uterino sea parte de esa historia



Vx/0611/0211



GlaxoSmithKline

Cervarix[®] 

Vacuna Bivalente Antivirus del Papiloma Humano
(Tipos 16 y 18). Recombinante Adsorbida

Comprometidos con la Prevención
Líder Mundial en Investigación y Desarrollo de Vacunas

Mayor información a disposición en Departamento Médico GlaxoSmithKline Chile Farmacéutica Ltda. Avda. Andrés Bello 2687, Piso 19, Stgo., Chile. Teléfono: (56-2) 3829116 Fax: (56-2) 3829163.

VACUNACIÓN PARA VIRUS PAPILOMA HUMANO:

“PREVENCIÓN DE ENTIDADES PRECURSORAS DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO”

HUMAN PAPILOMA VIRUS VACCINATION: PREVENTION OF PREINVASIVE DISEASE

DR. TULIO RODRÍGUEZ A. (1), DR. ROBERTO YAZIGI I. (1)

1. UNIDAD DE ONCOLOGÍA GINECOLÓGICA. DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA. CLÍNICA LAS CONDES

Email: trodriguez@clc.cl

RESUMEN

El cáncer de cuello uterino es el segundo más frecuente en mujeres en el mundo y constituye una importante causa de mortalidad en Chile. Sin embargo, el programa de pesquisa precoz ha disminuido exitosamente la incidencia y mortalidad del cáncer escamoso de cervix (1). Las dos vacunas contra los virus VPH que más frecuentemente se asocian con cáncer invasor han sido desarrolladas y evaluadas en ensayos clínicos controlados. Numerosos estudios han sido publicados en relación a la eficacia de éstas y su política de implementación. Este artículo revisa varios de los aspectos que al médico clínico general le son de utilidad para la mejor indicación de las vacunas.

Palabras clave: Virus Papiloma Humano. Vacunas, Neoplasia intraepitelial cervical.

SUMMARY

Cancer of the uterine cervix is the second most frequent cancer in woman worldwide and represents an important cause of mortality in Chile. However, the screening program has successfully diminished the incidence of mortality, mainly of the squamous cell type (1). Two vaccines against HPV that are most frequently associated

with invasive cancer have been developed and evaluated in controlled clinical trials. Numerous studies have been published in relation with efficacy of these vaccines and the implementation policy.

This article reviews several aspects that are useful for the clinicians, in order to make a wise prescription of the vaccines.

Key words: Human Papiloma Virus, Vaccines, Cervical intraepithelial neoplasia.

INTRODUCCIÓN

Cáncer de cuello uterino es un problema de salud pública mundial. En Chile, en donde tenemos implementado un buen sistema de tamizaje a nivel nacional, esta enfermedad representa la quinta causa de muerte por cáncer en mujeres (1). Tiene una incidencia aproximada de 29 por 100.000 (2).

Cabe destacar que la mortalidad ha experimentado una disminución sostenida en dos décadas, lográndose bajar de 14 por 100.000 en 1990 a 8 x 100.000 mujeres en la actualidad (1).

En algunos países, en donde la cobertura del programa de pesquisa es muy alta como es Finlandia y el control de calidad del método es óptimo, se ha logrado bajar la mortalidad a 2.5 x 100.000 mujeres.

El cáncer de cuello uterino es precedido por alteraciones microscópicas denominadas neoplasia intraepitelial (NIE). Estas lesiones microscópicas pueden ser de bajo grado (NIE I) o del alto grado (NIE II - III). Lo importante a saber es que las lesiones de bajo grado (NIE I) tienen una muy baja probabilidad de progresión a lesiones de mayor grado y por lo tanto una alta chance de regresión espontánea.

Este proceso puede tomar varios años. Por otro lado, las lesiones de alto grado tienen hasta un 40% de probabilidad de progresar a un cáncer, proceso que toma 10-15 años, ofreciendo tiempo suficiente para ser diagnosticadas y tratadas.

La relación entre la infección del tracto genital inferior por el virus papiloma humano y la transformación precancerosa, además de las verrugas genitales es conocida desde hace muchos años. En las últimas décadas se progresó notablemente en el entendimiento de esta relación, permitiendo así el desarrollo de vacunas, con el propósito de erradicar ésta enfermedad.

MAGNITUD DEL PROBLEMA:

Se estima que en el año 2006 se diagnosticaron 9700 casos de cáncer de cuello de útero en EE.UU. y que aproximadamente 3700 pacientes fallecieron de la enfermedad (4). Globalmente, cáncer de cuello es la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres, estimándose 510.000 casos nuevos y 288.000 muertes.

Virtualmente todos los cánceres de cuello uterino tienen como causa la infección por el virus papiloma humano (VPH) (5). Aproximadamente el 70% de ellos son causados por VPH tipos 16 o 18 (6). Aproximadamente el 60% de las lesiones diagnosticadas como NIE II y III son atribuibles a VPH 16 y VPH 18. En contraste NIE I es causada por una gran variedad de tipos de HPV, en que tan sólo el 25% se asocia a VPH 16 o 18.

El cáncer anal se le diagnostica a aproximadamente 4000 personas anualmente en EE.UU., con 620 muertes. Aproximadamente el 80 a 90% de los cánceres anales son causados por el virus VPH 16 o VPH 18 (7). Se presentan en EE.UU. aproximadamente 3800 cánceres vulvares con 870 muertes por cáncer. Al menos el 40% de estos son relacionados al VPH.

Proporciones variables de cánceres de pene, vaginales, uretrales y de cabeza y cuello tienen asociación con tipos de VPH carcinogénico (8-9).

Por otro lado, aproximadamente 500.000 nuevos casos de verrugas ano genitales se diagnostican anualmente en EE.UU. y cerca del 90% son causadas por VPH tipos 6 y 11 (10). Aproximadamente el 10% de los hombres y mujeres desarrollarán verrugas anogenitales a lo largo de sus vidas.

En general son lesiones benignas y tienen tendencia a recurrir, por lo que requieren tratamientos repetidos.

La papilomatosis laringea juvenil ocurre en 1/200.000 niños menores de 18 años, la mayoría antes de los 4 años. Se caracteriza por lesiones benignas, papilomatosas que pueden llevar a la insuficiencia respiratoria. La remoción quirúrgica es el tratamiento de elección. VPH 6 y VPH 11 son los tipos virales más frecuentemente demostrados en esta compleja entidad.

MECANISMO ONCOGÉNICO DEL VIRUS PAPILOMA HUMANO (VPH)

El VPH es un virus DNA de aproximadamente 8.000 pares de bases. El mapa genómico del VPH tipo 16 (el más relevante en su potencial oncogénico) se destaca por tener una región temprana (E), una región tardía (L), una región de control largo (LCR) y 8 regiones de lectura abierta (ORF). El gen L1 de la región tardía, codifica proteínas estructurales de la cápside similares en todos los tipos de VPH. Los genes E6 y E7 de la región temprana codifican proteínas importantes para la transformación neoplásica de la célula epitelial humana infectada.

La exposición de las células basales del epitelio genital a los VPH permite la unión entre el receptor celular con la proteína de la cápside viral L1, internalizándose así el virus en el citoplasma de la célula huésped. Aquí el virus puede mantener una replicación baja de ADN viral en forma extra cromosómica, en un estado episomal hasta que las células epiteliales experimentan diferenciación hacia la superficie epitelial. Allí el virus se replica en un alto número de copias. El evento crucial en el proceso oncogénico ocurre cuando el genoma viral se integra al genoma del huésped. En este proceso de integración se produce una alteración del gen E2 que a su vez modula los dos genes virales asociados a carcinogénesis: el E6 y E7, los cuales se expresarán en forma desregulada. El E6 se une a p53 del huésped, que es una proteína celular supresora de tumores, induciendo el desarrollo tumoral. Por su parte, el E7 se une a la proteína del retinoblastoma (Rb) (otra proteína supresora de tumor) del huésped alterando adicionalmente el control del ciclo celular normal. Las proteínas E6 y E7 se expresan continuamente en los cánceres asociados a VPH, y poseen gran capacidad de promover la inestabilidad genética a través de la inducción de la proliferación celular, disrupción del control del ciclo normal e inhibición de la apoptosis (11).

Más de 100 genotipos de este virus han sido descritos hasta la fecha, y se han identificado aproximadamente 40 tipos de VPH que pueden infectar la mucosa genital. De éstos, solo 15 poseen potencial oncogénico, constituyéndose en un cofactor necesario para el desarrollo de lesiones neoplásicas intraepiteliales (NIE) pre-cancerosas y cáncer de cuello uterino (12).

Clásicamente los VPH se han agrupado en aquellos de alto riesgo, riesgo intermedio y bajo riesgo oncogénico, dependiendo con su asociación con las NIE y cáncer invasor. Los subtipos virales de alto riesgo son: 16, 18, 45, y 56 detectados principalmente en lesiones de alto grado y cáncer; los subtipos virales de riesgo intermedio son: 31, 33, 35, 51 y 52 asociados a todos los grados de NIE y el grupo de bajo riesgo son: 6, 11, 34, 43, y 44 detectados más frecuentemente en lesiones benignas

(verrugas genitales). Tanto los de alto riesgo como de riesgo intermedio se consideran de potencial oncogénico. Los dos tipos virales que más frecuentemente se asocian con el cáncer de cuello, son el 16 y 18, estando presentes uno u otro en cerca del 70% de estos casos, ya sean de variedad histológica epidermoide (la más común) o menos frecuentemente, el adenocarcinoma.

LA INFECCIÓN VIRAL EN NUESTRO PAÍS

Considerando que la eficacia potencial de una vacuna depende de la coincidencia entre el tipo específico viral cubierto por la vacuna y aquel que causa la enfermedad, se hace de vital importancia determinar cual es la prevalencia de los diferentes tipos virales en Chile.

Un estudio poblacional de prevalencia del VPH en Chile en 1083 mujeres mostró un 14% de infección, de las cuales un 71% era con VPH de alto riesgo y un 29% con VPH de bajo riesgo. La prevalencia máxima fue entre los 15 a 24 años (13). Este estudio permitió medir la prevalencia y tipificar los VPH en mujeres aparentemente sanas.

Los otros estudios nacionales son diferentes, ya que se han basado en la detección del VPH en muestras de mujeres con cáncer o lesiones precancerosas (14,15). Uno de estos, conducido en la IX Región (16) fue diseñado para determinar el tipo viral en biopsias de pacientes con lesiones pre neoplásicas y carcinoma de cuello uterino. El estudio se realizó en 145 muestras de biopsia anormales, detectándose presencia viral en aproximadamente 90% de todos los casos, predominando los virus de alto riesgo (89% de estos), y dentro de estos, siendo los tipos más frecuentes los VPH 16, 31, 33 y 52. Los tipos 18 y 35 fueron los menos frecuentes.

Investigadores chilenos también han participado en estudios cooperativos internacionales (42, 43).

En uno de ellos (17) se analizaron 80 muestras de carcinoma epidermoide en mujeres chilenas de la región metropolitana, y los porcentajes obtenidos fueron 45% para VPH 16, 5% VPH 18, 9% VPH 31 y 9% VPH 45.

En otro estudio internacional diseñado para determinar la proporción de mujeres infectadas por el VPH en diferentes regiones del mundo, que incluyó sobre 15.000 mujeres con citología cervical normal, se demostró una gran heterogeneidad en la distribución del tipo viral en diferentes localizaciones geográficas, habiendo una diferencia en la prevalencia hasta de 20 veces en diferentes regiones. En este estudio Chile colaboró con 891 pacientes entre los 15 y 74 años de edad. Un 10.8% (96) de éstas presentó infección viral, de estas 96 hubo 19% positivas a VPH 16, 56% positivas a otros VPH de alto riesgo, y 35% positivas a VPH de bajo riesgo (hubo algunas con infecciones múltiples). La heterogeneidad internacional demostrada en este estudio es altamente sugerente de que la eficacia de la vacuna podría variar según la región (18).

La información disponible actualmente en Chile no es suficiente para poder predecir la posible eficacia de una vacuna en este país, requiriéndose de estudios más completos, que están en curso (Suárez, e. y cols).

DESARROLLO DE VACUNAS

Dos prestigiosas casas de investigación de la industria farmacéutica desarrollaron, por primera vez en la historia de la medicina, vacunas para evitar la infección por virus papiloma humano en aquellos serotipos que más frecuentemente se encuentran en el cáncer invasor de cuello uterino.

Estas vacunas se asocian al desarrollo de una tasa muy elevada de anticuerpos específicos, considerados protectores y que son muy significativamente superiores a las tasas de anticuerpos inducidos por la infección natural. Las vacunas difieren en un aspecto esencial. La tetravalente es capaz de inducir anticuerpos protectoras para la infección VPH por serotipos 6 y 11, que son los que frecuentemente causan verrugas genitales, además de los anticuerpos inducidos por los serotipos 16 y 18.

La vacuna bivalente es fuertemente inductora de anticuerpos protectores contra el VPH serotipo 16 y 18, frecuentemente encontrados en cáncer invasor de cuello.

Las vacunas profilácticas contra el VPH se desarrollaron a partir de la identificación del fenómeno en que las proteínas de la capsida viral (L1 sola o L1 y L2) pueden constituirse en partículas semejantes al virus. Estas se asemejan en todo a las partículas VPH genuinas y por lo tanto son capaces de estimular la respuesta inmune del huésped. Sin embargo, carecen del ADN viral, por lo que no son capaces de causar infección.

En el análisis de los estudios efectuados se debe tener presente que si bien es cierto que el objetivo final de la vacuna es la prevención del cáncer invasor de cuello uterino, esto es difícil de demostrar, debido al prolongado intervalo entre la infección por VPH y el cáncer invasor de cervix útero. Por lo tanto, estos estudios han sustituido el objetivo final por el de la determinación de la infección viral y la neoplasia intraepitelial de alto grado (NIE II-III).

Varios estudios randomizados con grupo control, han demostrado que las vacunas profilácticas para VPH 16, 16 y 18 y 6, 11, 16 y 18 previnieron infecciones persistentes por VPH 16 y 18 y además, previnieron el desarrollo de NIE II - III relacionada con VPH 16 Y 18. Los criterios de ingreso a estos estudios fueron restrictivos con el número total de parejas sexuales e historia de anormalidades cervicales.

Los estudios demostraron un 100% de eficacia en la prevención de infecciones VPH específicas y en el desarrollo de NIE II-III, con seguimiento de 7-8 años para individuos estrictamente adherentes al protocolo de estudio.

Las vacunas, aprobadas por la FDA, son una vacuna cuadrivalente que

incluye serotipos VPH 6, 11, 16 y 18 y una bivalente que incluye serotipos VPH 16 y 18.

Vacuna cuadrivalente:

La proteína L1 se expresa en levadura (*Saccharomyces cerevisiae*), generando partículas semejante a virus, no infecciosa, que se parecen a la cápside de los VPH tipos 16, 18, 6, y 11. Luego estas partículas son purificadas e incorporadas a un sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo sin preservativos. En estudios clínicos la vacuna ha sido administrada como una serie de inyecciones intramusculares de 0.5 ml a los 0,2 y 6 meses.

Inicialmente, los estudios clínicos completados demostraron que la administración profiláctica de la vacuna es efectiva en la prevención de alteraciones cervicales y genitales causadas por los virus mencionados.

Con 30 meses de seguimiento, la incidencia de infecciones persistentes con estos tipos virales disminuyó en 89% en mujeres que recibieron por lo menos una dosis en comparación con aquellas que recibieron placebo. Las lesiones comprobables por biopsia, que incluyen NIE, neoplasia intra epitelial vulvar, neoplasia intra epitelial vaginal, verrugas genitales y cáncer invasor, se redujeron en 1005 para el tipo específico viral estudiado; sin embargo, los números fueron escasos, con 6 diagnósticos con 275 controles y ningún diagnóstico entre las vacunadas. La protección fue constatada hasta 3.5 años desde la vacunación para VPH 16 y 2.5 años para los 6, 11, y 18. La vacuna fue bien tolerada, sin embargo, comparada con placebo, se asocia a un aumento de dolor y eritema en el sitio de inyección además de febrículas y cefaleas. (19, 20).

El estudio FUTURE I (Female United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease Study Group) es un estudio fase III, randomizado, vacuna-placebo doble ciego en 5455 mujeres entre los 16 y 24 años. Su objetivo primario fue determinar la incidencia de verrugas genitales, neoplasia intraepitelial vulvar y vaginal y la incidencia de neoplasia intraepitelial cervical, adenocarcinoma in situ, o cáncer asociado a los tipos virales 6, 11, 16 y 18, en pacientes libres de infección viral tipo específico (se refiere a los tipos virales incluidos en la vacuna) y libres de enfermedad genital producida por dichos virus. El seguimiento fue de 3 años. La eficacia de la vacuna fue de 100% con respecto a los objetivos planteados. Adicionalmente se efectuó un análisis de intención de tratar. En este análisis se incluyeron aquellas con infección prevalente o enfermedad causada por los tipos virales incluidos y no incluidos en la vacuna, la cual redujo la incidencia de lesiones vulvares, vaginales y perianales en 34% y la incidencia de lesiones cervicales en 20% (21).

El estudio FUTURE II fue en fase III utilizando la misma vacuna. Éste randomizó en forma doble ciego vacuna-placebo a 12167 mujeres entre los 15 y 26 años que no presentaban evidencia de infección viral con los virus 16 y 18. Su forma de administración fue igual. El objetivo primario del estudio fue la incidencia de neoplasia intra epitelial cervical grado 2 o 3, adenocarcinoma in situ, o cáncer de cuello uterino relacionado a dichos tipos virales. El seguimiento fue de 3 años. La eficacia de la vacuna fue de 98% con respecto al objetivo

plantado (pacientes sin evidencia de infección viral o lesiones genitales al incorporarse al estudio). Aquí también se efectuó un análisis de intención de tratar, incorporando pacientes con infección viral previa a los tipos 16 y 18, demostrando una eficacia de 44%. Cuando este tipo de análisis se extendió a incluir a pacientes con infección viral previa pero independiente del tipo viral (no solamente 16 y 18) la eficacia estimada contra todas las neoplasias intraepitelial de alto grado en esta población fue solo de 17% (22).

Vacuna recombinante bivalente:

Esta vacuna contiene partículas semejantes a virus compuesta de proteínas de cápside viral L1 producida en un sistema de baculovirus contra los tipos 16 y 18. No posee DNA viral, y su administración resulta en la producción de anticuerpos tipo-específico. El estudio clínico consistió en mujeres de 15 a 25 años que fueron randomizadas a vacuna versus placebo. Sólo fueron elegibles aquellas que tenían citología negativa y no presentaban evidencia de infección viral serológica. La vacuna se administró al tiempo 0, 1 y 6 meses. El seguimiento fue cada seis meses con citología y determinación de DNA VPH a través de la técnica de reacción de polimerasa en cadena (PCR).

El estudio demostró una estadísticamente significativa disminución en la detección viral 16 y 18 en el grupo vacunado, siendo 7 de 560 en las vacunadas comparado a 42 de 553 en las tratadas con placebo, durante 27 meses de seguimiento. Durante este período de seguimiento solo 1 de 560 presentó infección cervical persistente contra 20 de 553 del grupo placebo. Estos datos se traducen en una eficacia de 95% para la prevención de infección viral persistente. Adicionalmente se demostró una eficacia de 100% para la prevención de NIE, así como una disminución de la incidencia de los tipos virales 45 y 31. Esta protección cruzada requiere de estudios adicionales. Los niveles de anticuerpos resultaron ser entre 80 y 100 veces mayores que aquellos que se presentan con la infección natural, y permanecieron en plateau hasta los 4 años de seguimiento. Los efectos colaterales fueron semejantes a los descritos para la vacuna cuadrivalente (23, 24).

Transmisión del Virus Papiloma Humano (VPH)

La transmisión sexual del virus VPH es un factor importante para considerar las estrategias de vacunación, incluyendo la edad óptima de vacunación. El VPH genital es transmitido vía coito vaginal o anal.

La infección se presenta comúnmente dentro de pocos años desde el comienzo de la actividad sexual. En EE.UU., más del 50% de las estudiantes universitarias adquirieron una infección por VPH dentro de los 4 años de la primera relación sexual (25).

La transmisión por contacto genital sin penetración es rara, pero se han reportado casos de infección en mujeres sin historia de coito con penetración (26, 27).

La transmisión, genital y por mano de algunas cepas de VPH es un fenómeno que ha sido reportado anecdóticamente, no estando aun probado (24).

Aunque la transmisión vertical de la madre al feto es relativamente poco común, puede llevar a morbilidad muy significativa en la forma de papilomatosis respiratoria (35).

SEGURIDAD DE LAS VACUNAS

Tanto la vacuna bivalente como la tetravalente han tenido muy pocos hechos relacionados con la seguridad.

Reacciones adversas en el sitio de punción fueron reportadas en el 83% de las pacientes que recibieron la vacuna tetravalente y un 73% de las pacientes que recibieron placebo. Lo más común en el sitio de punción fue eritema, dolor e hinchazón (18).

En el 11% de los pacientes que recibieron la tetravalente se observó efectos adversos sistémicos como fiebre, dolor de cabeza y náusea.

No hubo muertes asociadas al procedimiento de vacunación en el estudio. Cinco receptoras de vacuna y dos de placebo tuvieron serios efectos adversos. Hubo un caso de broncoespasmo severo y un caso de gastroenteritis. También un caso de cefalea con hipertensión, un caso de hemorragia vaginal y un caso de dolor en el sitio de inyección con limitación de movilidad articular.

Las mujeres embarazadas fueron excluidas de recibir la vacuna. Sin embargo, algunas mujeres se embarazaron durante las primeras semanas o meses siguientes a haber recibido la inyección de vacuna o placebo. Pérdida reproductiva espontánea ocurrió en el 26% de las pacientes, tanto en las vacunadas como las del grupo placebo. Dentro de las mujeres que se embarazaron dentro de los 30 días de la vacuna, 5 dieron a luz recién nacidos con anomalías congénitas, en contraste con ninguna anomalía en el grupo receptor del placebo.

Las anomalías congénitas no tenían relación entre sí y fueron interpretadas por revisores expertos como no relacionadas con la vacuna.

Con respecto a la vacuna bivalente, esta es segura y bien tolerada. Eventos adversos en el sitio de punción incluyendo dolor, eritema hinchazón se reportó en el 94% de las pacientes vacunadas.

Efectos adversos sistémicos, que incluye dolores de cabeza, fatiga, síntomas gastrointestinales fueron reportados 86% casos, y fueron de una intensidad leve a moderada (22- 23).

No hubo muertes en el ensayo que se pudieran atribuir a la vacuna o al procedimiento.

En un último reporte sobre la vacuna bivalente, hecha en Florencia, Italia, concluye que esta vacuna no tiene efectos colaterales serios siendo lo más frecuente dolor en el sitio de inyección (Gasparini et al 2011).

Duración de la protección

Actualmente hay poca información disponible acerca de la duración de la inmunidad inducida por la vacuna (36-38).

No hay una correlación de inmunidad en relación a los títulos de anticuerpos inducidos por las vacunas.

Por otro lado, es incuestionable que los programas de vacunación han sido y serán implementados antes de que se conozca cual es toda la potencial duración de la protección con las vacunas. Si se va a requerir

dosis de sobrecarga o revacunación no se sabe ahora. Por el momento las predicciones se basan en estudios de fase III y modelos matemáticos. La vacuna bivalente induce una respuesta inmune más intensa y sostenida que la cuadrivalente. La inmunogenicidad de la vacuna bivalente, contra el VPH 16 y VPH 18 ha sido demostrada hasta 8.4 años. Los datos de inmunogenicidad para la vacuna cuadrivalente hasta 5 años muestran que la respuesta inmune contra el VPH 18 decae después del cuarto año. Sin embargo, alta eficacia contra la infección por VPH y contra las lesiones cervicales de alto grado asociadas con VPH 16-18 ha sido demostrada hasta 8.4 años y 5 años para la vacuna bivalente y cuadrivalente respectivamente. La protección cruzada contra Virus VPH no presente en la vacuna existe y pareciera ser más potente con la vacuna bivalente. Sin embargo, ambas vacunas pueden otorgar suficiente inmunogenicidad para conferir protección a largo plazo.

Seguimiento de esta condición es esencial.

EDAD DE VACUNACIÓN

Hay algunos factores que se deben tener en cuenta cuando se recomienda la edad de vacunación: duración de la protección, edad de la eficacia óptima y planes factibles de distribución de la vacunación.

Como se ha mencionado antes, la data de duración de la protección es limitada por ahora. Hay sin embargo, algunos conceptos claros al respecto: Es importante vacunar a las pacientes antes de la edad en que la exposición al VPH es probable que ocurra.

El límite inferior de edad para los estudios de eficacia con la vacuna tetravalente fue de 16 años y con la bivalente fue de 15 años.

Como la vacuna es preventiva, es importante considerar el riesgo previo de infecciones, el cual es mejor estimado con la información de actividad sexual previa.

En EE.UU., de acuerdo a data del National Survey, el 24% de las mujeres, reporta ser sexualmente activa a los 15 años, 40% a los 16 años y 70% a los 18 años (28).

La adquisición del VPH ocurre generalmente muy cerca después del debut sexual.

Desde el punto de vista de salud pública, la vacunación de rutina antes del inicio sexual o muy precoz después es importante para lograr efectividad óptima.

Dado que el VPH es altamente prevalente en la población sexualmente activa y el promedio de parejas sexuales para las mujeres entre 19-26 años es de 3-4, la probabilidad de previa exposición al VPH de al menos un serotipo de alto riesgo es alta. Por lo tanto, el beneficio poblacional potencial de la vacunación preventiva para HPV en mujeres de edad 19-26 es disminuido (29, 30).

La decisión de recomendar la edad de vacunación, a título individual, enfrentando al paciente y o, sus padres, debería ser antes de la edad de riesgo de inicio sexual. Esta es variable, en nuestro país, dependiendo de una multiplicidad de factores. Sin embargo, nos parece más seguro hacerlo precoz en la enseñanza media.

Para decidir la edad de vacunación desde una perspectiva de un programa nacional se requiere idealmente estudios locales que nos orienten a conocer mejor la conducta sexual de nuestros adolescentes.

VACUNACIÓN EN HOMBRES

La vacuna tetravalente fue aprobada para uso en hombres, recientemente en EE.UU. También la vacuna bivalente ha sido ensayada en hombres de 10 a 18 años, con el objetivo de evaluar inmunogenicidad y seguridad.

La vacunación en hombres se recomendará con el objeto de prevenir verrugas anogenitales en hombres e indirectamente infección y neoplasia anogenital y verrugas en mujeres y parejas masculinas.

También se recomendará con el objeto de prevenir cáncer anal, de pene, oral y de cabeza y cuello.

Por último, tendría impacto en la prevención de la papilomatosis respiratoria juvenil en sus hijos.

Modelos matemáticos han mostrado que si la cobertura de la vacuna es alta, la vacunación en hombres sumada a la de las mujeres va a ofrecer poco beneficio adicional en prevenir enfermedad cervical relacionada al VPH.

Data disponible que se desprende de modelos matemáticos sugieren que la vacunación en hombres pudiera no ser costo-efectiva para la prevención del cáncer de cuello en la mujer (39) (40).

Si la cobertura de la vacuna es alta, un programa que vacuna sólo a la mujer es probable que proteja a los hombres que tienen sexo con parejas mujeres, contra los VPH 6-11-16-18, a través de inmunidad conjunta.

Si la cobertura de vacunación en mujeres es baja, como puede ocurrir en países de bajos recursos, el modelo sugiere que la vacunación de ambos, mujeres y hombres, puede ser más efectiva en prevenir enfermedad del cuello uterino relacionada con VPH (41).

VACUNACIÓN Y PESQUISA TRADICIONAL

La reducción del riesgo de cáncer de cuello uterino en un 70% o más pasa a ser una posibilidad teórica que depende del número de tipos de VPH carcinogénicos eventualmente incorporados o incluidos en futuras vacunas profilácticas para VPH. También dependerá del porcentaje de la población vacunada. Sin embargo, aún en las mejores circunstancias, pasaran varias décadas antes de que esto llegue a ser realidad.

La vacunación de niñas jóvenes no tendrá un impacto sustantivo en la tasa de cáncer invasor de cuello hasta que ellas alcancen la edad media de diagnóstico de esta condición, que son los 48 años.

Por último, las tasas de cáncer de cuello dependerán de:

- El grado de cobertura de la vacuna en la población en riesgo.
- Número de tipos de VPH carcinogénicos incluidos en la vacuna preventiva.

- La durabilidad de la protección.
- Si la comunidad médica y el público continúan adherentes a las recomendaciones de pesquisa tradicional.

Si la protección inmunológica se debilita con el tiempo, la vacunación de rescate o "Booster" será necesario para proveer protección ininterrumpida. Sin embargo, la protección de la población dependerá del porcentaje de ésta recibiendo el "Booster" y la eficacia de éste.

Si la disponibilidad de las vacunas profilácticas conduce a una disminución en la participación en los programas de pesquisa tradicional, se pueden desarrollar cánceres que de otro modo se habrían prevenido.

Mucho después de que las vacunas VPH hayan sido introducidas, las mujeres continuarán requiriendo de pesquisa tradicional para prevenir cánceres que ocurran por los otros tipos de VPH carcinogénicos que no están presente en la vacuna.

El programa de pesquisa tradicional, también se necesitará que continúe protegiendo a mujeres que no se vacunarán y a las que están infectadas pre vacunación.

Estas realidades hacen ser más cauto con la relajación con el método tradicional. La prematura relajación con el sistema tradicional de control de cáncer puede potencialmente causar aumento de la incidencia de cáncer de cervix invasor.

La pesquisa tradicional con el test de papanicolaou en primera línea continuará siendo necesario en el futuro cercano.

CONCLUSIÓN

Si la duración de la inmunidad es larga, o puede ser adecuadamente extendida a través de refuerzos de vacunación, la alta eficacia observada en estudios fase II y III sugiere que la población de mujeres que reciben inmunización preventiva experimenten una reducción en la morbilidad y mortalidad asociada a la enfermedad anogenital provocada por el VPH.

La promesa de una vacunación preventiva desde un punto de vista de salud pública, puede ser entendida y aceptada sólo si la vacunación puede alcanzar aquellos grupos de mujeres a quienes el acceso a la pesquisa tradicional de cáncer de cuello uterino es limitado.

El efecto protector de la vacunación en adolescentes y mujeres jóvenes en las que es menos probable que se hagan Papanicolaou regularmente debería ser de gran magnitud comparado con aquellas mujeres que se hacen el test de Papanicolaou habitualmente.

Aún cuando la vacunación VPH para la prevención de cáncer de cuello se está promoviendo e introduciendo, es crucial destacar que las mujeres deben seguir haciéndose Papanicolaou regularmente, independiente de si han sido vacunadas o no.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. www.minsal.cl
2. Arosi S, Sankaranarayanan R, Parkin DM. Incidence and Mortality of cervical cancer in Latin America. *S Pub Mex* 2003;45 (suppl) 306-314.
3. Munger K, Baldwin A, Edwards KM, Hayakawa H, Nguyen CL, Owens M, et al. Mechanisms of Human Papillomavirus-induced Oncogenesis. *J Virol* 2005; 78: 11451-60.
4. Muñoz, N, Bosch, F.X., De Sanjose, S., et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-27.
5. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer Worldwide. *J Pathol* 1999; 189:12-19.
6. Bosch FX, Manos MM, Munoz N, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:796-802.
7. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, et al. Human papillomavirus smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer* 2004;101:270-280.
8. Forastiere A, Koch W, Trotti A, Sidransky D. Head and neck cancer. *N Engl J Med* 2001;345:1890-1900.
9. Herrero R, Castellsague X, Pawlita M, et al. Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1772-1783.
10. Forastiere A, Koch W, Trotti A, Sidransky D. Head and neck cancer. *N Engl J Med* 2001;345:1890-1900.
11. Greer CE, Wheeler CM, Ladner MB, et al. Human papillomavirus (HPV) type distribution and serological response to HPV type 6 virus-like particles in patients with genital warts. *J Clin Microbiol* 1995;33:2058-2063.
12. Ferreccio C, Prado R, Luzoro A, Ampuero S, Snijders P, Meijer C, et al. Population based prevalence and age distribution of VPH among women in Santiago, Chile. *Cancer Epidem, Biomarkers and Prev* 2004;13:2271-76.
13. Escudero P. Infección genital por virus Papiloma humano. Aspectos en clínica ginecológica. *Rev Chilena de Obstetricia y Ginecología* 1996;61(2).
14. Ojeda JM, Godoy J, Aguayo F, Donoso I, Napolitano C, Olave E, et al. Detección e identificación de virus Papiloma en muestras cervicales mediante técnicas moleculares. *Revista Chilena de Infectología* 1992;2:98-102.
15. Melo A, Montenegro S, Hooper T, Capurro I, Roa JC, Roa IE. Tipificación del virus papiloma humano (VPH) en lesiones preneoplásicas y carcinoma del cuello uterino en mujeres de la IX región Chile. *Rev Med de Chile* 2003;131:1382-1390.
16. Bosch FX, Manos MM; Muñoz N, Sherman M, Cansan AM, Peto J, and the IBSCC Study Group. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:796-802.
17. Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PF, Vaccarella S, Ferreccio C, and the IARC HPV Surveys Study Group. The Lancet 2005;366:991-98.
18. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Aula KA, Giuliano AR, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus type 6, 11, 16, and 18 L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomized double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005;6:271-8.
19. Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer* 2006;95:1459-66.
20. Garland SM, Hernández-Avila M, Wheeler C, Pérez G, Harper D, Leodolter S. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital disease. *N Engl J Med* 2007;356:1928-43.
21. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human Papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356:1915-27.
22. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomized controlled trial. *Lancet* 2004;364:1757-65.
23. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins C, et al. Sustained efficacy up to 4-5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomized control trial. *Lancet* 2006;367:1247-55.
24. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, et al. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol* 2003;157:218-226.
25. Rylander E, Ruusuvaara L, Almstromer MW, et al. The absence of vaginal human papillomavirus 16 DNA in women who have not experienced sexual intercourse. *Obstet Gynecol* 1994;83:735-737.
26. Abma JC, Martínez GM, Mosher WD, Dawson BS. Teenagers in the United States: sexual activity, contraceptive use, and childbearing, 2002. *Vital Health Stat* 23 2004;1-48.
27. Santelli JS, Brener ND, Lowry R, et al. Multiple sexual partners among U.S. adolescents and young adults. *Fam Plann Perspect* 1998; 30:271-275.
28. Mosher WD, Chandra A, Jones J. Sexual behavior and selected health measures: men and women 15-44 years of age, United States, 2002. *Adv Data* 2005; 362:1-55.
29. Santelli JS, brener ND, Lowry R, et al. Multiple sexual partners among U.S. adolescents and young adults. *Fam Plann Perspect* 1998;30: 271-275.
30. Mosher WD, Chandra A, Jones J. Sexual behavior and selected health measures: men and women 15-44 years of age. United States, 2002. *Adv Data* 2005; 362:1-55.
31. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002; 347:1645-1651.
32. Mao C, Koutsky LA, Ault KA, et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;107:18-27.
33. Emeny RT, Wheeler CM, Jansen KU, et al. Priming of human papillomavirus type 11-specific humoral and cellular immune responses in college-aged women with a virus-like particle vaccine. *J Virol* 2002; 76:7832-7842.
34. Kadish AS, Einstein MH. Vaccine strategies for human papillomavirus-associated cancers. *Curr Opin Oncol* 2005;17:456-461.
35. Derkay CS, Darrow DH. Recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2006;115:1-11.
36. Ho GY, Biernan R, Beardsley L, et al. Natural history of human papillomavirus type 16 virus-like particle antibodies in young women. *Cáncer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:110-116.

- 37.** Carter JJ, Koutsky LA, Wipf GC, et al. The natural history of human papillomavirus type 16 capsid antibodies among a cohort of university women. *J infect Dis* 1996;174:927-936.
- 38.** Kirnabauer R, Hubbert NL, Wheeler CM, et al. A virus-like particle enzyme-linked immunosorbent assay detects serum antibodies in a majority of women infected with human papillomavirus type 16. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:494-499.
- 39.** Barnabas RV, Laukkanen P, Koskela P, et al. Epidemiology of HPV 16 and cervical cancer in Finland and the potential impact of vaccination: mathematical modeling analyses. *PLoS Med* 2006;3:e138.
- 40.** Sanders GD, Taira AV. Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. *Emerg Infect Dis* 2003;9:37-48.
- 41.** Garnett GP. Role of herd immunity in determining the effect of vaccines against sexually transmitted disease. *J Infect Dis* 2005;191 (suppl):S97-S106.
- 42.** Roa JC y Cols *Int Gynaecol Obstet* 2009 May; 105(2):150-3.
- 43.** Ferreccio C y cols *BMC Public Health*. 2008 Feb 28;8:78.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

DIAGNÓSTICO PRECOZ DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

EARLY DIAGNOSIS OF PROSTATE CANCER

DR. ENRIQUE BLEY V. (1), (2); DR. ANDRÉS SILVA W. (1)

1. URÓLOGO, SERVICIO DE UROLOGÍA, HOSPITAL DEL SALVADOR.

2. PROFESOR INSTRUCTOR, ESCUELA DE MEDICINA, UNIVERSIDAD DE CHILE.

Email: enbley@yahoo.com

RESUMEN

La prevención y detección temprana de las patologías neoplásicas constituyen una prioridad epidemiológica de primer orden en el mundo actual. Dentro de éstas, el cáncer de próstata (CP) es el tercer más frecuente en Chile, con una tasa de incidencia de 145.3 x 100.000 habitantes masculinos, y la segunda causa de muerte por cáncer. Esta incidencia probablemente seguirá en alza por el desarrollo y mayor disponibilidad de mejores métodos diagnósticos.

Si bien se han identificado muchos factores potencialmente modificables relacionados con la aparición y desarrollo de tumores malignos en la próstata, no existe aún evidencia de estrategias que logren reducir su incidencia de manera significativa.

Estas características sumadas a la baja incidencia de síntomas en los estadios tempranos de la enfermedad, impone la necesidad de modificar e idealmente detener su progresión una vez detectada. Para lograr este objetivo, el principal recurso con el que se cuenta hoy en día es el screening o tamizaje, estrategia que ha demostrado su utilidad en reducir las muertes por CP. El tamizaje incluye el tacto rectal, antígeno prostático específico y otros biomarcadores.

Los pacientes con sospecha de CP deben ir confirmación diagnóstica, siendo el estándar actual la biopsia transrectal de próstata. Algunos métodos clínicos y de laboratorio para caracterizar y etapificar la enfermedad una vez diagnosticada son el tacto rectal (realizado por un urólogo) y estudio de imágenes como la ecografía, TAC, RNM y el cintigrama óseo.

Una vez realizada la etapificación clínica puede iniciarse el plan terapéutico. Éste debe acordarse entre el médico y su

paciente, y en algunas oportunidades por un equipo multidisciplinario. Alternativas curativas hoy en día van desde la cirugía o radioterapia, hasta otros métodos en desarrollo actualmente con resultados promisorios. En pacientes no candidatos a tratamiento curativo, existen también buenas opciones paliativas como la hormonoterapia, quimioterapia y radioterapia, entre otros.

El variado espectro de alternativas terapéuticas y el buen pronóstico en caso de detección precoz del CP, hace vital desarrollar políticas de difusión sobre los alcances de esta enfermedad, y la importancia de su búsqueda en la población masculina de nuestro país.

Palabras clave: Cáncer de próstata; tamizaje; diagnóstico precoz; prevención.

SUMMARY

Early detection and prevention of neoplastic diseases constitute a first order priority in the world today. In Chile, prostate cancer (PC) is the third most frequent neoplastic pathology, with an incidence of 145.3 per 100.000 men, and the second cause of death by cancer. New and better detection methods will probably make this incidence rise even further in the future.

Many potentially modifiable factors related to the appearance and growth of malignant tumors in the prostate have been identified; however, there's still no evidence of strategies that would successfully reduce its incidence. This added to the asymptomatic course of early disease makes imperative the need to modify and ideally stop the progression once detected. To achieve this goal the primary resource available

is screening, a strategy that has been proven to reduce mortality by PC. This includes digital rectal exam (DRE), prostate specific antigen and other biomarkers.

Positive screening should undergo diagnostic confirmation, the current gold standard being the transrectal biopsy of the prostate. Some clinical and lab resources available to define and stage this disease once a diagnosis is made are the DRE and imaging studies such as ultrasound, CT scan, MRI and a radionuclide bone scan.

A therapeutical plan can be initiated once a clinical staging is achieved. The decision must be reached between the patient and urologist, and in some cases with the help of a multidisciplinary team. Surgery and radiotherapy constitute curative alternatives, with other methods still in development with promising results. Paliation options are also available, like hormonal deprivation, chemotherapy and radiotherapy amongst others.

The broad spectrum of therapeutic alternatives and the good prognosis in early stages of PC, makes the development of awareness policies and widespread screening in our country a necessity.

Key words: Prostate Cancer; screening; early detection; prevention.

INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Las enfermedades neoplásicas son hoy en día una de las principales causas de mortalidad, morbilidad y pérdida de años de vida potencial en todo el mundo, y esta realidad se acentúa en países con un mayor grado de desarrollo. Por esto medidas tendientes a la prevención y detección temprana de estas patologías con el fin de llevar a un máximo posible las posibilidades de ofrecer una alternativa terapéutica eficaz, se constituyen en una prioridad epidemiológica de primer orden (1, 2).

Dentro de las enfermedades neoplásicas más frecuentes se encuentra el cáncer de próstata (CP), siendo el tercero en frecuencia entre los hombres españoles, y el primero en Estados Unidos y Chile con una tasa de incidencia de 145.3/100.000 habitantes masculinos el 2009. En nuestro país el CP es además la segunda causa de muerte por cáncer entre hombres tras el cáncer gástrico con 2023 defunciones secundarias a esta etiología el 2008.

Otra característica importante del CP es que si bien es una patología más frecuente en pacientes añosos, con una mediana de edad en el momento del diagnóstico de 67.3 años, en Estados Unidos, el 0.6% de los diagnósticos se realizan en pacientes entre 35 y 44 años, y el 30.7% en pacientes entre 55 y 64 años (Tabla 1). La incidencia del CP

es muy probable que continúe en alza en la medida que mejoran los métodos diagnósticos y su disponibilidad (3, 4, 5).

TABLA 1. DIAGNÓSTICO CÁNCER DE PRÓSTATA 2004-2008. ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

Edad (años)	Porcentaje de diagnóstico
20-34	0%
35-44	0.6%
45-54	9.1%
55-64	30.7%
65-74	35.3%
Mayores 75 años	24.3%

Cancer Statistics Review, 1975-2008, National Cancer Institute. Bethesda.

PREVENCIÓN

Ante esta realidad lo ideal sería encontrar mecanismos para reducir significativamente las cifras expuestas, y en este sentido se han intentado desarrollar diversas estrategias dirigidas a modificar diferentes factores que teóricamente favorecen el desarrollo de neoplasias en la glándula prostática como por ejemplo:

- **Factores de riesgo inherentes al paciente y al medio ambiente en el que se desenvuelven:** tales como consumo de alcohol, sedentarismo, sobrepeso y obesidad, dieta rica en grasas y pobre en verduras, frutas y cereales, síndrome metabólico y consumo de tabaco. Si bien está indiscutiblemente demostrado atenuar o eliminar factores como los descritos impactará positivamente en la morbilidad y mortalidad del grupo estudiado, y reducirá significativamente la incidencia de algunas neoplasias como el cáncer gástrico, de colon o de vía aérea, no hay evidencia que el impacto sobre el CP sea significativo (6).
- **Factores de riesgo relacionados con la biología molecular del CP:**

-Fitoterapia: desde los 70 se investigó ávidamente la relación entre el consumo de licopenos, pigmento liposoluble presente especialmente en tomates, y la reducción de la incidencia del CP, y si bien los primeros estudios resultaron prometedores, la evidencia actual ha presentado resultados decepcionantes (7).

-Dihidrotestosterona: existen medicamentos capaces de reducir la concentración intraprostática del andrógeno metabólicamente más activo a través de la inhibición de la enzima 5 α reductasa, recurso usado por años en el manejo de la hiperplasia prostática benigna. Basado en

la andrógeno dependencia del desarrollo del cáncer prostático, se ha intentado probar que el uso de esta familia de fármacos podría reducir la incidencia de CP en pacientes de alto riesgo, sin que hasta hoy existan resultados concluyentes, lo que sumado al alto costo de estos medicamentos hacen que su uso en este sentido no esté hoy dentro de la práctica urológica (8).

-Testosterona: Está comprobado que el desarrollo de tumores prostáticos depende de la presencia de testosterona, y por décadas se planteó que a mayor concentración plasmática de esta hormona, existía un riesgo mayor de la ocurrencia de CP, desalentando el uso de tratamientos de sustitución hormonal en pacientes hipogonádicos con factores de riesgo para CP o con antecedente de CP tratado. Sin embargo lo anterior se basaba en evidencia estadísticamente muy débil y hoy se sabe que la concentración plasmática de testosterona no está relacionada ni con la incidencia ni con la agresividad del CP y que para poder prevenir la su aparición mediante la manipulación hormonal, se tendría que mantener niveles de castración desde antes de la pubertad (9, 10).

-Vitaminas y oligoelementos: existen estudios aún en curso que buscan demostrar una relación entre el consumo de Vitamina A, vitamina E y Selenio y una reducción en la incidencia de CP. Se esperan sus conclusiones no antes de 2 años (11).

-Antinflamatorios no esteroideos: existen estudios que sugieren una reducción de la incidencia del CP en pacientes que consumen aspirina diaria desde los 50 años (12).

En resumen, si bien se han identificado muchos factores potencialmente modificables, relacionados con la aparición y desarrollo de tumores malignos en la próstata, no existe aún evidencia de estrategias que logren reducir su incidencia de manera significativa.

DIAGNÓSTICO PRECOZ

Al encontrarnos entonces ante una patología muy frecuente, responsable de la mortalidad de muchos hombres en todo el mundo, y sin herramientas para modificar su ocurrencia, se impone la necesidad de modificar, e idealmente detener su progresión una vez detectada, y para lograr este objetivo, el principal recurso con el que se cuenta hoy en día es el diagnóstico precoz, es decir, detectar a pacientes con CP clínicamente significativo, con enfermedad órgano localizada, y susceptible de ser sometido a un esquema terapéutico con intenciones curativas. Lamentablemente este paciente es totalmente asintomático, por lo que debemos ir en su búsqueda a través de un screening o tamizaje, estrategia que ha demostrado su utilidad en reducir las muertes por CP (3, 13, 14).

Para orientar esta búsqueda hay que enfocar los esfuerzos en los grupos de riesgo (Tabla 2).

A. Tamizaje (15-18)

Una vez identificado el grupo de riesgo se cuenta hoy con muchos méto-

TABLA 2. GRUPOS DE RIESGO Y TAMIZAJE PARA CÁNCER PROSTÁTICO

Variable	Nivel
Edad	Más frecuente desde la quinta década de la vida; ausente en menores de 35 años.
Raza	Acestros africanos: doble incidencia que blancos (asiáticos y nativos de Alaska: factor protector).
Genética	Antecedentes familiares por rama paterna.
Oncogenes	Antecedentes de otras patologías oncológicas.
Dieta	Dieta rica en grasas y pobre en verduras, frutas y cereales.
Otros	PREVENCIÓN, párrafo 2.

Screening for prostate cancer: an updated Cochrane systematic review.

dos para aproximación y confirmación diagnóstica. De ellos los que debemos utilizar en la etapa de tamizaje están extensamente disponibles en toda la red de salud chilena:

• **Tacto rectal:** Parte del examen físico segmentario que todo médico está capacitado para realizar, y que además de informar sobre una aproximación del volumen de la glándula prostática, es capaz de detectar anomalías tales como asimetría, nodulaciones, relación con estructuras vecinas y variaciones en la consistencia de la glándula, que pueden estar asociadas al CP. Si bien el rendimiento de este examen depende de la experiencia y práctica del examinador, es frecuente el hallazgo de lesiones evidentes que permiten iniciar un búsqueda dirigida, estimándose que con sólo esta exploración es factible el diagnóstico de un 65% de los CP en etapas precoces. Este examen cobra particular importancia en el diagnóstico de los tumores más agresivos, que debido a lo indiferenciado de su tejido, no es infrecuente que no exprese un aumento del Antígeno Prostático Específico (APE)

• **Antígeno Prostático Específico:** glicoproteína de síntesis exclusiva por parte de la próstata y utilizado como marcador tumoral en clínica por muchos años, y que presenta una gran sensibilidad (sólo no eleva sus niveles en tumores de alta indiferenciación) y de baja especificidad, ya que existen otras patologías (prostatitis) y condiciones (sonda uretrovesical) que también pueden elevar los niveles. El nivel de APE debe inquietar al médico si sobrepasa el nivel de 4.0 ng/ml, si presenta un aumento significativo sobre el nivel histórico del paciente, o si la densidad del APE (nivel de APE/ volumen próstata en ecotomografía transpélvica) es mayor a 0.15 (ng/ml)/cc de próstata. Ante estas situaciones

es recomendable la derivación del paciente al Urólogo para confirmar la sospecha diagnóstica.

• **Fracción libre APE:** Existen isoformas de esta molécula que el tejido tumoral es incapaz de sintetizar, y estas isoformas se desplazan por el torrente sanguíneo sin estar asociadas a carrier alguno. La relación porcentual de estas formas sobre el total del APE constituye la fracción libre APE, que al presentar niveles inferiores a 16% sugieren un origen neoplásico. Este examen presenta utilidad más en la instancia de la confirmación diagnóstica que en el tamizaje.

• **Otros biomarcadores:** se han desarrollado en los últimos años biomarcadores que buscan mejorar la especificidad y la sensibilidad del APE, así como entregar información respecto a la agresividad y el riesgo de progresión del CP. De ellos el más conocido (y disponible en Chile), y que gradualmente está encontrando su lugar en la práctica clínica es el PCA3, determinación que se realiza en orina, y que no actualmente no tiene papel en el tamizaje.

Las epidemiología nos muestra que se reportan casos entre población menor de 45 años, por lo que existe acuerdo que el tamizaje debe ser considerado ya desde los 40 años de edad (desde los 35 años en pacientes de alto riesgo), y que por las bajas probabilidades de morir de CP debe considerarse su suspensión tras los 75 años. Sin embargo no hay consenso sobre el intervalo, existiendo publicaciones de grupos serios que recomiendan desde el control anual hasta intervalos de 8 años.

B. Confirmación diagnóstica (19, 20)

El especialista dispone de una serie numerosa de recursos para confirmar o descartar el CP en los pacientes previamente seleccionados en el proceso de tamizaje:

• **Tacto rectal:** El examen rectal de la próstata realizado por urólogo, que presente hallazgos sugerentes de CP, cuenta con una especificidad y sensibilidad tan alta, que se le considera una indicación absoluta para realizar una biopsia de próstata.

• **Biopsia de próstata:** Hoy es la única herramienta que nos otorga información definitiva e incuestionable, y un resultado positivo en un análisis anatomopatológico de tejido es un requisito fundamental previo a la aplicación de cualquier esquema terapéutico. Existen diferentes técnicas para la obtención de tejido, siendo la más utilizada hoy en día la biopsia de próstata por sextantes transrectal ecoguiada (Figura 1), que permite anestesiar toda la glándula de forma óptima y obtener muestras de forma estandarizada y reproducible y con un bajo índice de complicaciones, lo que permite lograr un nivel bajo de falsos negativos. Sin embargo sigue siendo un examen invasivo y no exento de complicaciones e incluso de mortalidad, por lo que el resto de los exámenes descritos tienen su utilidad en seleccionar los pacientes con la mayor precisión posible, con el fin de evitar indicación de biopsias innecesarias.

• Imágenes

-**Ecografía transrectal:** Tiene papel como recurso para dirigir la biopsia transrectal. Y aunque se ha descrito que el hallazgo de zonas hipoeconómicas tiene sugiere la presencia de tejido tumoral, esto no se ha comprobado.

-**Ecotomografía pélvica:** Entrega información sobre volumen prostático, información necesaria para el cálculo de la densidad del APE, pero no entrega información imagenológica que nos aproxime de forma directa al diagnóstico de CP.

-**Tomografía axial computada:** Presta utilidad en la etapificación del CP, en especial identificando enfermedad regional.

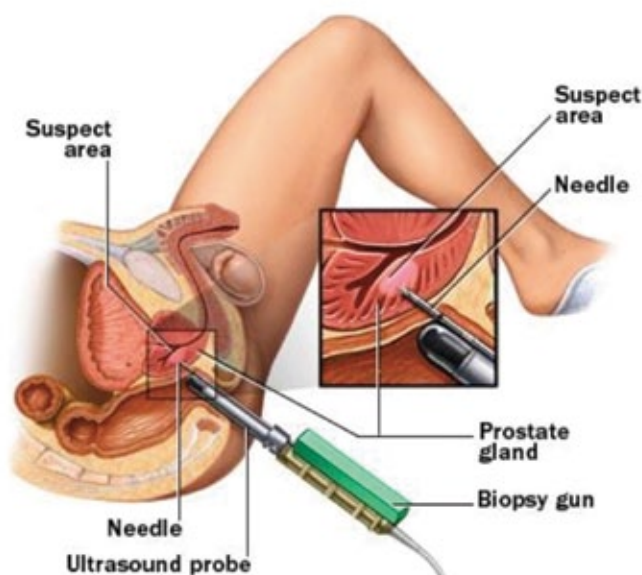


Figura1 Mayo Foundation for medical education and reserch.

-Resonancia magnética (RM) de próstata: examen que permite localizar zonas sospechosas de neoplasia en la próstata, con sensibilidad y especificidad alta, aunque para lograr un rendimiento adecuado, se necesita de un resonador de última generación, de un operador especialmente capacitado, y de un radiólogo altamente capacitado. Existen algunos reportes de prostatectomía radical indicada sólo con RM sugerente con resultados prometedores, aunque hoy este examen presta ayuda dirigiendo la realización de una biopsia transrectal hacia zonas sospechosas. La RM también ha demostrado utilidad en la detección de metástasis óseas por CP.

-Tomografía por emisión de positrones (PET), y PET CT: no presentan utilidad.

- **Medicina nuclear:** El cintigrama óseo es utilizado rutinariamente en la etapificación del CP.

- **Marcadores:** El APE y su fracción libre, así como nuevos marcadores son de ayuda en la selección de pacientes candidatos a biopsia de próstata. Ya se hizo referencia sobre ellos en el punto 3A.

TRATAMIENTO (10, 19)

Una vez realizado el diagnóstico, el plan terapéutico será decidido entre el urólogo, el paciente y, en algunas oportunidades, el radioterapeuta y el oncólogo médico. Las variables a tener en cuenta serán la edad del paciente, las condiciones generales este, la etapificación y la agresividad de la enfermedad. Es decir es una decisión individual.

Las alternativas terapéuticas disponibles actualmente son las siguientes:

Alternativas con intención curativa:

- **Cirugía:** La prostatectomía radical es una cirugía que ofrece un muy buen control oncológico en enfermedad organolocalizada, y que cada vez presenta menos morbilidad y mortalidad, en especial en concepto de continencia urinaria y potencia sexual. Esta técnica se puede realizar abierta retropúbica, laparoscópica y laparoscópica robot asistida, siendo estas dos últimas aproximaciones, técnicas mínimamente invasiva, que presentan algunas ventajas en cuanto a dolor postoperatorio y hospitalización postquirúrgica, aunque no han demostrado ventajas oncológicas ni en la incidencia de complicaciones y morbilidad quirúrgica respecto a la cirugía abierta.

- **Radioterapia (RT):** constituye una muy buena alternativa curativa. Se encuentra disponible en nuestro país la RT externa, idealmente conformal y de intensidad modulada con el fin de reducir la toxicidad y efectos adversos (rectitis y cistitis actínica) que se puede indicar como alternativa curativa primaria o como tratamiento de rescate; también se dispone de la braquiterapia, mediante el implante de semillas radioactivas (yodo 125) en la glándula prostática, procedimiento de muy buen rendimiento en pacientes bien seleccionados, y con muy bajos índices de morbilidad.

- **Ultrasonido de alta intensidad focalizado (Hi-fu):** método de baja morbilidad, con resultados prometedores en paciente de bajo riesgo, utilizado en Francia, aunque aún no es aprobado por la FDA en Estados Unidos. Se encuentra disponible en Chile.

- **Criocirugía:** Ablación del tejido prostático mediante congelación a -40°C. Utilizado en algunos grupos como alternativa curativa primaria y de rescate. Se le considera aún experimental. No disponible en Chile.

- **Terapias focales:** tratamientos experimentales en fases tempranas de investigación

Alternativas con intención paliativa

- **Hormonoterapia:** El bloqueo hormonal, ya sea quirúrgico (orquiectomía bilateral), central (inhibiendo el eje hipotálamo-hipófisis-gónada a través de análogos LhRh) o periférico (antiandrógenos o estrógenos) produce una detención en la progresión del tejido tumoral y promueve su apoptosis. Esta estrategia terapéutica cumple un rol como adyuvancia tras una cirugía o radioterapia y como tratamiento paliativo en pacientes no candidatos a un tratamiento curativo y enfermedad metastásica.

- **Quimioterapia:** el uso de citotóxicos (docetaxel, mitoxantrona) está reservado para enfermedad avanzada refractaria al tratamiento hormonal.

- **Ketoconazol:** Antifúngico que en dosis altas presenta respuesta en CP hormono-resistentes.

- **Zalendronato:** agente ósteoprotector antiosteoclástico. Se utiliza en CP metastático para prevenir fracturas patológicas y corregir la eventual aparición de hipercalcemia.

- **Otros:** existen otros agentes como la estramustina, la ciclofosfamida y el carboplatino, de uso limitado en clínica y dirigidos a CP avanzado como esquema paliativo de tercera línea.

CONCLUSIÓN

El CP es una enfermedad muy frecuente, segunda causa de mortalidad por cáncer en hombres chilenos, y oligosintomática en sus etapas iniciales. Dado los pobres resultados en esquemas preventivos, es importante buscar y encontrar esta enfermedad, que esta "al alcance de la mano del médico", en etapas precoces, con el fin de lograr reducir, mediante la utilización de los numerosos recursos curativos disponibles, una reducción en la alta mortalidad que esta patología presenta en la actualidad.

Es vital entonces, para lograr este objetivo, desarrollar políticas públicas y privadas de difusión con el fin de crear una concientización de parte de médicos y pacientes sobre los alcances de esta enfermedad, y la importancia de su búsqueda en la población masculina de nuestro país.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Belén Fernández, Carolina Pascual y José Ángel García. El Cáncer de próstata en la actualidad. PSICOONCOLOGÍA. Vol. 1, Núms. 2-3, 2004, pp. 181-190.
2. Granado de la Orden S , Saá Requejo C, Quintás Viqueira A. Situación epidemiológica del cáncer de próstata en España, ACTAS UROLÓGICAS ESPAÑOLAS JUNIO 2006, 575-582.
3. Paulo Sérgio Carneiro, María da Conceicao, Renata Costa Santa rosa. Prácticas de diagnóstico precoces de cancer de próstata entere professorer da Facultad de Medicina– UFMG. Rev Assoc Med Bras 2004; 50(3): 272-5
4. U.S. Cancer Statistics Working Group. United States Cancer Statistics: 1999-2004 Incidence and Mortality Web-based Report. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention and National Cancer Institute; 2007. Available at: www.cdc.gov/uscs.
5. DEIS (Departamento de Estadísticas e información de Salud). Estadísticas en Salud en Chile, 2008. deis.minsal.cl/deis/indicadores/indi2008.pdf
6. Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez AD, Murray CJ, Ezzati M. Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. Comparative Risk Assessment collaborating group (Cancers). Lancet. 2005 Nov 19;366(9499):1784-93.
7. Giovannucci E. A review of epidemiologic studies of tomatoes, lycopene, and prostate cancer. Exp Biol Med . 2002; 227:852-9
8. Lucia MS, Epstein JI, Goodman PJ, et al. Finasteride and high-grade prostate cancer in the Prostate Cancer Prevention Trial. J Natl Cancer Inst 99(18):1375-83, 2007
9. Huggins C, Stevens RE Jr, Hodges CV. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. Arch Surg 1941; 43: 209-223
10. Morgentaler A. Testosterone substitutive treatment and prostate cancer. Urol Clin N Am 34 (2007) 555 - 563
11. Dennert G, Zwahlen M, Brinkman M, Vinceti M, Zeegers MP, Horneber M. Selenium for preventing cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2011 May 11;5:
12. Nelson JE, Harris RE. Inverse association of prostate cancer and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): results of a case-control study. Oncol Rep. 2000 Jan-Feb;7(1):169-70.
13. Horner MJ, Ries LAG, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Howlander N, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2006, National Cancer Institute. Bethesda, MD, based on November 2008
14. U.S. Mortality Files, National Center for Health Statistics, CDC. www.cdc.gov/nchs/deaths.htm
15. Djavan B. Screening for prostate cancer: practical analysis of the ESRPC and PLCO trials. Eur Urol. 2011;59(3):365-9. Epub 2010 Dec
16. Roobol MJ, Roobol DW, Schröder FH. Is additional testing necessary in men with prostate-specific antigen levels of 1.0 ng/mL or less in a population-based screening setting?. (ERSPC, section Rotterdam). Urology 2005 ;65(2):343-6.
17. Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt TJ. Screening for prostate cancer: an updated Cochrane systematic review. BJU Int. 2011 Mar.
18. Djulbegovic, Rebecca J Beyth, Molly M Neuberger. Screening for prostate cancer: systematic review and metaanalysis of randomised controlled trials. BMJ 010;341:c4543.
19. A. Heidenreich (chairman), M. Bolla, S. Joniau, M.D. Mason, V. Matveev, N. Mottet, H-P. Schmid, T.H. et al. Guidelines on Prostate Cancer, European Association of Urology 2011.
20. Martino P, Scattoni V, Galosi AB, Consonni P, Trombetta C, Palazzo S, et al. Role of imaging and biopsy to assess local recurrence after definitive treatment for prostate carcinoma (surgery, radiotherapy, cryotherapy, HIFU). Urol. 2011 May

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

EPIDEMIOLOGÍA DEL MELANOMA CUTÁNEO EN CHILE

EPIDEMIOLOGY OF CUTANEOUS MELANOMA IN CHILE

DR. FAUSTINO ALONSO T. (1).

1. MAGÍSTER EN SALUD PÚBLICA. DIVISIÓN EPIDEMIOLOGÍA, ESCUELA DE SALUD PÚBLICA, FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD DE CHILE.

Email: falonso@med.uchile.cl

RESUMEN

El melanoma es un cáncer que afecta principalmente a la piel. La Organización Mundial de la Salud estima que las cifras de incidencia y mortalidad anual son 2,8 y 0,6 por 100.000 habitantes, respectivamente. El presente trabajo pretendió revisar la información científica publicada sobre incidencia y sobrevida, y analizar la mortalidad (desde 1983 al 2008). La tasa de incidencia estandarizada estimada para el año 2008 fue 2,2, ese mismo año la tasa de mortalidad estandarizada fue 0,65. Entre 1983 y 2008 la tasa de mortalidad promedio fue 0,77, observándose un 25% de aumento, estadísticamente significativo. En cuanto a sobrevida, solo hay trabajos locales donde se observa que ésta oscila entre 100% y 33% a los 5 años de acuerdo al nivel de Clark y estadio TNM. En general, hay escasa información sobre la epidemiología del melanoma en Chile. Se requieren más estudios y focalizar las estrategias en la prevención.

Palabras clave: Melanoma; Chile, incidencia, mortalidad; sobrevida.

SUMMARY

Melanoma affects mainly the skin. The World health Organization estimates that standardized incidence and mortality rates are 2.8 and 0.6 per 100.000 inhabitants respectively. This study reviewed the published scientific information regarding incidence and survival and analyzed mortality data from 1983 to 2008. 2008 standardized incidence rate was 2.2 per 100.000 inhabitants and standardized mortality rate for the same year was 0.65. Mean

mortality rate from 1983 to 2008 was 0.77. A 25% increase was found. Regarding survival, only local data is available and it ranged from 100% to 33% according to Clark Level and TNM classification. Melanoma epidemiology information is scarce in Chile. More studies are needed and prevention strategies must be implemented.

Key words: Melanoma; Chile, mortality; incidence; survival.

INTRODUCCIÓN

Los tumores malignos que afectan a la piel pueden originarse en cualquiera de sus capas: epidermis, dermis e hipodermis. Sin embargo, es en la primera donde se desarrollan más frecuentemente (1).

Usualmente el cáncer de piel se clasifica en melanoma (CPM) y no melanoma (CPNM), con distintos orígenes celulares. También son diferentes en cuanto a patogenia, manifestaciones clínicas, tratamiento, evolución y sobrevida, entre otras características (2, 3).

Aunque alrededor del 95% de los casos de melanoma se ubican en la piel (principalmente en la epidermis), también es posible encontrar formas primarias en otras localizaciones como el ojo, los pulmones, el tracto gastrointestinal y genitourinario, y en diversas mucosas (4).

En el ámbito de la epidemiología, a nivel mundial la Organización Mundial de la Salud (OMS), a través del proyecto Globocan, estima que el 2008 se diagnosticaron 199.627 casos nuevos de melanoma, lo que se traduce en una tasa de incidencia cruda de 3 casos por cada 100.000 habitantes y una tasa de incidencia estandarizada por población mundial de 2,8 casos por 100.000 habitantes (5). A su vez, la fuente recién

mencionada estimó, para el mismo año, 46.372 defunciones por melanoma, lo que equivale a una tasa de mortalidad cruda de 0,7 muertes por cada 100.000 habitantes (tasa de mortalidad estandarizada de 0,6 muertes por 100.000 habitantes).

El estudio de la epidemiología del melanoma permite orientar los esfuerzos de estrategias de prevención, tratamiento y seguimiento, con el fin de destinar los recursos necesarios para controlar esta enfermedad. Por lo anterior, este artículo pretende describir la epidemiología del melanoma en Chile en cuanto a incidencia, mortalidad y sobrevida.

METODOLOGÍA:

El presente artículo describe la incidencia, mortalidad y sobrevida por melanoma, estructurándose sobre la base de una revisión de la literatura y del análisis de las bases de datos oficiales de mortalidad del Ministerio de Salud de Chile.

Respecto a incidencia y sobrevida, los datos presentados provienen de una revisión que utilizó como estrategia la búsqueda de información a través de descriptores de asunto, palabras del título y referencias cruzadas. Se utilizó como descriptores de asunto y palabras del título los términos "Melanoma" y "Chile", realizándose las búsquedas en PubMed (6) y LILACS(7). Sólo se seleccionaron aquellos estudios relacionados con los objetivos de este estudio y aquellos en los cuales era posible estimar una tasa de incidencia, ya que la población expuesta era conocida.

Respecto a la mortalidad, el trabajo que reporta cifras más antiguas disponibles, utiliza información sobre las defunciones del cáncer de piel diferenciado en melanoma del no melanoma desde 1982 (8). Dado que se cuenta con las bases de defunciones desde 1983 hasta el 2008 y que los objetivos planteados para la sección de mortalidad de este artículo son distintos a los que subyacen al trabajo recién mencionado y los que se han publicado anteriormente (9-12), se realizaron análisis nuevos. Estos análisis utilizaron como fuente de información las bases de defunciones de Chile (entre los años ya mencionados) obtenidas del Departamento de Estadísticas e Información en Salud del Ministerio de Chile. Se seleccionaron todas aquellas defunciones cuya causa básica de muerte fue cáncer de piel melanoma, código 172 de la novena versión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) y código C43 de la décima versión. Cabe señalar que ambas clasificaciones son equivalentes.

Se obtuvo información sobre el año de defunción, edad, sexo, región de residencia y calidad de quien certifica. Se calcularon tasas crudas utilizando las proyecciones de población del Instituto Nacional de Estadísticas de Chile (13). Para el cálculo de tasas crudas regionales sólo se utilizó la población de 1990 al 2008, dada la dificultad de utilizar proyecciones a nivel regional anteriores al periodo descrito por provenir de censos distintos. Además, se calculó tasas estandarizadas por edad y sexo según método directo utilizando como población estándar la de la OMS del año 2000 (14). Para evaluar la tendencia temporal se utilizó un modelo de regresión de Prais-Winsten (PW) que considera la posible correlación de primer gra-

do de los errores en series temporales (es decir que una observación a un tiempo "t", está afectada por una observación a un tiempo "t-1" y afecta a la observación "t+1") (15). Previamente se comprobó los supuestos que se asocian a dicho modelo de regresión.

Se elaboraron mapas para graficar la tasa de mortalidad estandarizada del periodo según región. Respecto a las regiones creadas durante el periodo de estudio, sus datos fueron asignados a las regiones de la cual provenía, por ende, se agrupó la XIV región a la X y la XV a la I. Para establecer las categorías de las tasas, se utilizaron como puntos de cortes los cuantiles de la distribución de éstas, los cuales se correlacionaron con los distintos tonos de rojo (desde el más claro para las menores tasas, hasta el tono más oscuro para las tasas más altas).

Los análisis estadísticos fueron realizados con el software STATA 10.1 (16) y se consideró un nivel de significancia estadística de 5%. Los mapas fueron elaborados usando el software ArcView 3.3 (17).

INCIDENCIA

Lamentablemente, Chile carece actualmente de un registro nacional de cáncer que incluya a toda la población. Los esfuerzos de registros nacionales previos en 1959 - 1961 y 1969 - 1970 no lograron persistir en el tiempo (18).

En la actualidad existen dos registros poblacionales integrados a la International Agency for Research on Cancer (IARC, institución que forma parte de la Organización Mundial de la Salud, que "coordina y realiza investigación en cáncer") (19); estos son: el registro de la Región de los Ríos (ex registro provincia de Valdivia) y el registro de la Región de Antofagasta. Junto a los anteriores, existen otros registros en proceso de integración a la IARC: la VIII Región tiene dos registros poblacionales en las provincias de Concepción y Biobío y además existe un registro Nacional de Cáncer Infantil. Estos registros de cáncer constituyen sistemas de vigilancia epidemiológica mixtos, es decir que utilizan la vigilancia pasiva y activa. La primera se alimenta de fuentes de información existentes como los certificados de defunción y bases de egresos hospitalarios, mientras que la segunda lo hace, tal como dice su nombre, recopila información a través de la búsqueda activa de ésta en fichas clínicas, reportes histológicos, etc. Cabe mencionar que dichos registros incluyen tanto al sector público, como privado.

El informe actual de la IARC sobre Chile sólo utiliza la información generada por el registro de Valdivia, en conjunción con información de mortalidad y otros registros regionales, para estimar la incidencia (20). La última cifra publicada por este organismo corresponde al año 2008, estimando 434 casos nuevos a nivel nacional (53% hombres) y una tasa cruda de 2,6 casos por 100.000 habitantes y estandarizada de 2,2 (21).

Además de la información sobre incidencia proveniente de los registros mencionados anteriormente, existen artículos en revistas científicas que

han estudiado la incidencia del melanoma cutáneo en ciertas áreas geográficas de Chile.

La Tabla 1 presenta tasas de incidencia por 100.000 habitantes según localidad y periodo estudiado. De acuerdo a la disponibilidad de infor-

TABLA 1. INFORMACIÓN SOBRE TASAS DE INCIDENCIA DE CÁNCER DE PIEL MELANOMA EN CHILE. TASAS POR 100.000 HABITANTES

Localidad	Periodo (años)	Tasa de incidencia por 100.000 habitantes	Porcentaje que representa el melanoma del total de cáncer de piel	Descripción de la edad (años)	Consideraciones
Chile (nacional) (49)	1959-1961	Hombres: 0,6 (1,0*) Mujeres: 0,7(0,9*)	27,5%		Registro de cobertura nacional. *Tasa estandarizada por población mundial.
Hospitales públicos Región Metropolitana (50)	1992	1,6			Estudio a partir de registros histológicos. Tasas no estandarizadas. Población objetivo 2,5 millones de habitantes. (5 hospitales públicos).
Hospitales públicos Región Metropolitana (50)	1995	3,52			
Hospitales públicos Región Metropolitana (51)	1992 - 1998	2,87 (1,79 - 4,38)	11,8%		Estudio a partir de registros histológicos. Promedio tasas no estandarizadas. (4 hospitales públicos).
Registro IARC provincia de Valdivia (49)	1998 - 2002	Hombres: 1,8 Mujeres: 3,5	15,3%		Tasa cruda de la misma magnitud que la estandarizada por población mundial.
Hospital Regional de Valdivia (52)	1995 - 2000	1,8			Estudio a partir de registros histológicos de hospital público. Tasa no estandarizada.
Región de Coquimbo (29)	1997-2003	0,99			Estudio a partir de registros histológicos en hospitales públicos de IV Región. Tasas no estandarizadas. Denominador población censo 2002. No ajusta por el porcentaje de la población que se atiende en sector público.
Servicio de Salud de Aconcagua (53)	1999 - 2001	0 - 1,32 (0,75**)	4%	Promedio: 67,8	Estudio a partir de registros histológicos del sector público. **Promedio del periodo, calculada a partir de los datos presentados. Tasas no estandarizadas
Provincia de Ñuble (54)	1987	0,55***	7,3%		Estudio a partir de registros histológicos del sector público y privado. ***Cifra calculada a partir de los datos presentados. Tasa no estandarizada

mación, para ciertos estudios, se presenta una descripción de la edad y el porcentaje que representa el melanoma del total de casos de cáncer de piel.

Afortunadamente la certificación histológica para el cáncer de piel es muy alta (97,4% en el registro poblacional de cáncer de Valdivia (22)). Este dato, aunque aislado, ayuda a validar la información que no es obtenida a partir de sistemas de vigilancia mixtos, ya que la posible subestimación generada en estudios que sólo basan sus datos en los registros histológicos podría tener un impacto de baja magnitud en las cifras de incidencia.

Por otro lado, las potenciales limitaciones en las estimaciones que no provienen de sistemas mixtos de vigilancia reside en la cobertura que tienen los registros histológicos y las dificultades que se plantean al momento de determinar la población expuesta en un país como Chile en el que coexiste un seguro de salud público con uno privado. Incluso es necesario considerar, por ejemplo, que entre 10 a 17% de la población (periodo 1990 a 2009) se atendía en forma particular (23).

MORTALIDAD

En cuanto a información de mortalidad, se dispone de información desde el nivel comunal al nacional.

Entre 1983 y 2008 se registraron 2917 defunciones por Melanoma, equivalentes al 55,17% de todas las defunciones por cáncer de piel del periodo. Los hombres representaron 52,11%.

Respecto a la edad en las defunciones, la mediana fue 64, (percentil 25-75: 50-75 años). Las mujeres eran 3 años mayor (mediana: 61 vs. 64 años).

En cuanto a quién extendía el certificado de defunción, 99,83% de las defunciones por melanoma fueron certificadas por médicos.

La tasa de mortalidad estandarizada promedio para el periodo fue 0,77 + 0,11 muertes por 100.000 habitantes (para el 2008, mismo año de la última cifra de incidencia disponible, la tasa de mortalidad estandarizada fue 0,65). La Figura 1 muestra la evolución de las tasas estandarizadas. El análisis mediante la regresión de PW evidencia un incremento de las tasas estadísticamente significativo, aunque de baja magnitud. Dicho modelo estadístico mostró un aumento de 0,007 muertes por cada 100.000 habitantes en la tasa anual (IC 95%: 0,0007 - 0,013), lo que se traduce en un incremento relativo de 25,4% en todo el periodo (26 años).

La Figura 2 muestra las tasas de mortalidad estandarizadas por edad, agrupadas en cuantiles. Las tasas más altas se registraron en la XII y VII región (1,01 y 0,95 muertes por 100.000 habitantes respectivamente). Mientras que las tasas menores se registraron en la XI y I Región (0,38 y 0,46 muertes por 100.000 habitantes).

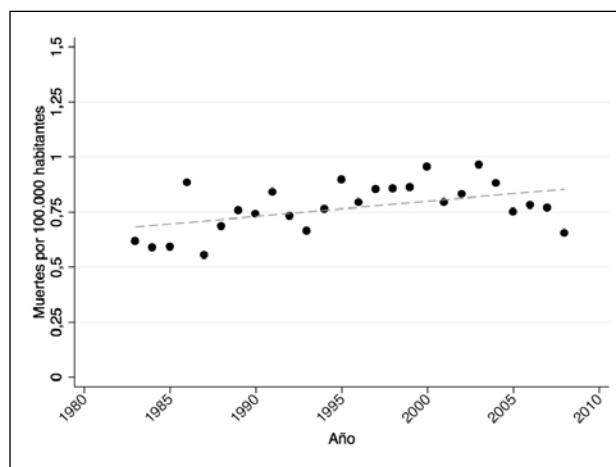


Figura 1. Evolución de las tasas de mortalidad por melanoma estandarizadas por edad y sexo en Chile 1983 - 2008.

Los círculos representan la tasa de mortalidad anual estandarizada por edad y sexo de acuerdo a la población de la OMS año 2000.

La línea segmentada corresponde a los valores predichos de las tasas de mortalidad mediante la regresión de Prais-Winsten.

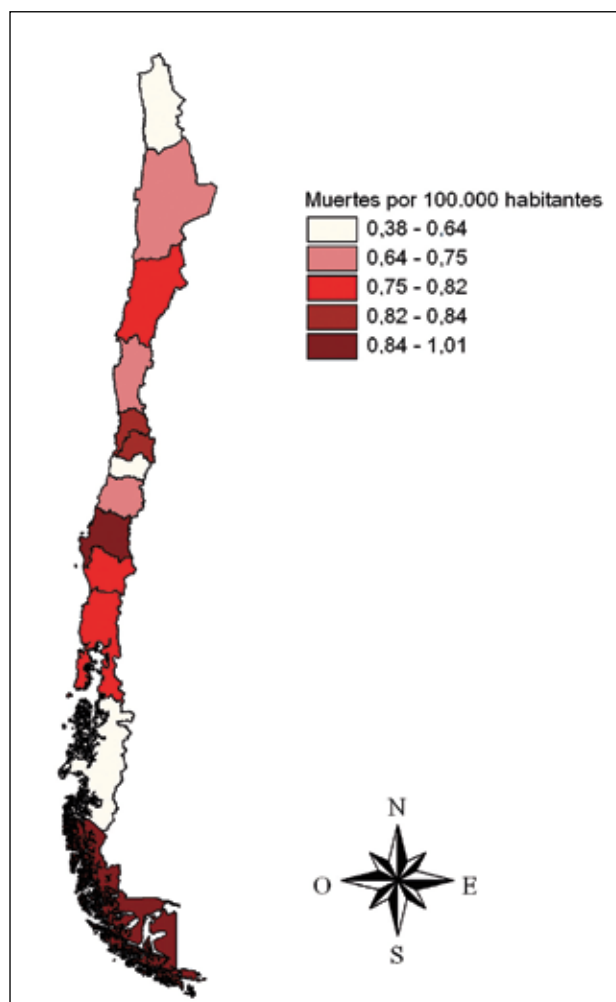


Figura 2. Tasas de mortalidad por melanoma estandarizadas por edad y sexo según regiones, Chile 1990 - 2008.

Entre las fortalezas de las cifras de defunción destaca que las bases de defunciones tienen una cobertura y completitud de 100% (24) y su calidad ha mejorado a lo largo del tiempo (25). Sin embargo, también existen limitaciones, las cuales radican principalmente en la calidad de la certificación. Aunque no existen evidencias a nivel nacional, estudios internacionales discuten, desde hace mucho tiempo, la capacidad del certificado de defunción como real causa de muerte (26-28), lo que genera la necesidad de estudios nacionales que los validen.

SOBREVIDA

A conocimiento del autor de este artículo, existen dos estudios en Chile que presentan información sobre sobrevida, ambos en población usuaria del servicio público.

El primer trabajo reportado corresponde a un estudio en la IV Región de Chile (29) con un seguimiento a 7 años y el segundo, de Temuco (30) y con un tamaño muestral mayor, que realizó un seguimiento a 13 años. La Tabla 2 presenta la información de sobrevida a cinco años de ambos estudios según nivel de Clark y clasificación clínica.

Sólo el estudio de Temuco presenta datos sobre sobrevida a 10 años. Sin embargo, no reporta datos numéricos de la sobrevida según clasificación TNM. Dicha información se presenta en un gráfico del cual no es posible extraer, en forma precisa, los valores numéricos.

Los estudios de sobrevida son probablemente los que generan mayor dificultad en su ejecución, al compararlos con los anteriormente evaluados. La pérdida de seguimiento de los pacientes, puede introducir un

sesgo que siempre debe ser evaluado. Además es necesario evaluar la real causa de muertes y los posibles riesgos competitivos que pudieran modificar los hallazgos. Por otro lado, las metodologías de los estudios recién analizados son distintas y sólo los resultados en términos de Clasificación de Clark (31) son comparables, ya que la clasificación TNM utilizada es distinta en ambos estudios.

COMENTARIOS Y DESAFÍOS

El presente artículo pretendió sistematizar la información disponible sobre epidemiología del melanoma en Chile en cuanto a incidencia y sobrevida y actualizar la información sobre mortalidad. Las comparaciones de las cifras con estudios internacionales exceden a la presente revisión y pueden hallarse en los artículos citados.

Si bien el presente artículo no pretendió revisar los factores de riesgo asociados al desarrollo de CPM, es necesario tenerlos en cuenta al momento de plantear posibles hipótesis que expliquen, en parte, la epidemiología de este cáncer. Una forma útil de clasificar los factores de riesgo es según la posibilidad de modificarlos. Entre los factores no modificables podemos mencionar el fototipo de Fitzpatrick, el sexo, la edad y ciertas enfermedades genéticas, entre otras (32-36). Mientras que los modificables se refieren principalmente a exposiciones ambientales y conductas que modifican dichas exposiciones (37-41). Entre los factores de riesgo modificables, la exposición a radiación ultravioleta, especialmente la intermitente, es el factor prevenible más mencionado para melanoma (42-45). El informe de Carga de Enfermedad debido a radiación ultravioleta, menciona que estudios han estimado que la RUV es responsable de 79% a 96% de los casos de melanoma (46, 47).

TABLA 2. SOBREVIDA A 5 AÑOS DE PACIENTES CON MELANOMA EN CIERTAS LOCALIDADES DE CHILE

Localidad	Clasificación	Sobrevida a 5 años
IV Región (29)	Nivel de Clark	• I y II • III • IV y V
	Estadio TNM	• 100% • 68% • 54%
Temuco (30)	Estadio TNM	• 100% • 73% • 66% • 40% • 33%
	Nivel de Clark	• IA y IB • IIA • IIB • III • IV
Temuco (30)	Nivel de Clark	• 95,2% • 71% • 42%
	Estadio TNM	• I y II • III y IV • V

La sobrevida de los pacientes con melanoma depende en forma importante de la prontitud del diagnóstico y las intervenciones realizadas. La clasificación TNM (48) clasifica a los pacientes de acuerdo a características clínicas e histopatológicas que se asocian fuertemente con la sobrevida, apoyando decisiones de conductas terapéuticas. En nuestro país, el acceso a atención de salud es desigual entre aquellos se atienden en el sistema público vs. el privado. Esto genera inequidades que se reflejan fácilmente en la oportunidad de diagnóstico y por ende el pronóstico de los pacientes, siendo las personas de más bajos ingresos las que tienen peor acceso.

A pesar de la escasa información disponible, cabe destacar el gran esfuerzo que han hecho los investigadores al realizar y publicar en revistas científicas los estudios analizados en este artículo. También es necesario difundir la información generada en los registros de cáncer poblacionales, no sólo a nivel institucional, sino que a todos los profesionales del área de la salud y la población general.

Por otro lado, el aporte al conocimiento de esta enfermedad en nuestro país debe ser sostenido en el tiempo. La utilización de metodologías de investigación novedosas y análisis estadísticos adecuados y/o avanza-

dos, permitirán extraer conclusiones con mayor peso en evidencia y facilitará la difusión de los resultados. Esto generará información que podrá apoyar sólidamente las acciones que podamos tomar, tanto a nivel de

nuestros pacientes como de iniciativas colectivas. Dichas acciones deben orientarse principalmente al control de esta enfermedad, la cuál debería ser considerada con un alto potencial de ser prevenida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bolognia J, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology*. London ; New York: Mosby, 2007.
2. Cabrera HN, Gatti CF. *Dermatología De Gatti-Cardama*. Buenos Aires: Editorial El Ateneo, 2003.
3. Habif TP. *Clinical Dermatology*. 4 ed: Mosby, 2004.
4. Hussein MR. Extracutaneous malignant melanomas. *Cancer Invest*. 2008 Jun;26(5):516-34.
5. Ferlay J, Shin H, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin D. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 International Agency for Research on Cancer; 2010, 2008.
6. Health Nlo. PubMed. U.S. National Library of Medicine 2011.
7. LILACS. Biblioteca Virtual en Salud, BIREME, 2010.
8. Szot Meza J. Evolución de la mortalidad por cáncer de piel en Chile: 1980 - 2000. *Revista Chilena de Dermatología*. 2003;19(3):173-7.
9. Alonso FT, Garmendia ML, Bogado ME. Increased skin cancer mortality in Chile beyond the effect of ageing: Temporal analysis 1990 to 2005. *Acta Derm Venereol*. 2010 Mar;90(2):141-6.
10. Valdés R, Martic A, Muñoz O, López C, Valdivia G. Tendencias de la mortalidad por cáncer de piel en Chile, 1987-1998. *Revista Chilena de Salud Pública*. 2002;6(1):21-6.
11. Zemelman V, Garmendia ML, Kirschbaum A. Malignant melanoma mortality rates in Chile (1988-98). *Int J Dermatol*. 2002;41:99-103.
12. Zemelman V, Kirschbaum A. Mortality from malignant melanoma in Chile, 1986-95. *Br J Dermatol*. 1998 Dec;139(6):1111-2.
13. Instituto Nacional de Estadística de Chile. Proyecciones de población de Chile: 1990 - 2025. Gobierno de Chile, 2002.
14. Ahmad OB, Boschi-Pinto C, Lopez AD, Murray CJ, Lozano R, Inoue M. Age standardization of rates: a new WHO standard. Ginebra: OMS, 2001.
15. Prais SJ, Winsten. CB. *Trend Estimators and Serial Correlation*. Cowles Commission Discussion Paper No 383. Chicago, 1954.
16. StataCorp. *Stata Statistical Software: Release 10*. College Station. TX: StataCorp LP, 2007.
17. Environmental System Research Institute Inc. ArcView 3.3. In: ESRI, ed. Redlands, CA, USA, 1992 - 1999.
18. International Agency for Research on Cancer. *Cancer Incidence in Five Continents*. In: Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB, eds. Lyon, France: IARC Scientific Publications, 2002.
19. IARC - International Agency for Research on Cancer. 2011 Disponible en: <http://www.iarc.fr/> (Consultado el 1 de enero 2011).
20. International Agency for Research on Cancer. *Globocan 2008: About data sources and methods*. 2010 1 de enero de 2011 Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/method/method.asp?country=152> (Consultado el 1 de enero de 2011).
21. Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, et al., eds. *Cancer Incidence in Five Continents Vol. IX*. Lyon: IARC, 2007.
22. Bertran E, Jofré AM, Flores ME. Registro Poblacional del Cancer Provincia de Valdivia Informe Quinquenio 1998-2002. In: Servicio de Salud de Valdivia RPDcIdPdV, ed. Valdivia: Ministerio de Salud, 2004.
23. Fondo Nacional de Salud, Ministerio de Salud de Chile. *Estadísticas demográficas*. 2010, 18 de agosto de 2010 Disponible en: http://fon.fonasa.cl/prontus_fonasa/site/artic/20070112/asocfile/01___demografia_pagina_web__18_08_2010_jav.xls (Consultado el 09 de diciembre de 2010).
24. Mathers C. Counting the dead and what they died from: an assessment of the global status of cause of death data. *Bull WHO*. 2005;83(3):171-7c.
25. Nunez FM, Icaza NM. Calidad de las estadísticas de mortalidad en Chile, 1997-2003. *Rev Med Chil*. 2006 Sep;134(9):1191-6.
26. Weinstock MA, Reynes JF. Validation of cause-of-death certification for outpatient cancers: the contrasting cases of melanoma and mycosis fungoides. *Am J Epidemiol*. 1998 Dec 15;148(12):1184-6.
27. Percy C, Stanek E, 3rd, Gloeckler L. Accuracy of cancer death certificates and its effect on cancer mortality statistics. *Am J Public Health*. 1981 Mar;71(3):242-50.
28. Moriyama IM, Baum WS, Haenszel WM, Mattison BF. Inquiry into diagnostic evidence supporting medical certifications of death. *Am J Public Health Nations Health*. 1958 Oct;48(10):1376-87.
29. Iribarren O, Sepúlveda M, Hidalgo J, Madariaga J. Estudio epidemiológico de melanoma maligno en IV Región de Chile. *Cuad Cir*. 2005;19:33-8.
30. Bellolio E, San Martín A, Quiñiñir L, Orellana J, Tapia O, Rifo P, et al. Evaluación de factores histológicos pronósticos de sobrevida en melanoma maligno cutáneo, seguimiento de 13 años. *Rev Chilena de Cirugía*. 2010;62(4):331-8.
31. Clark WH, Jr., From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res*. 1969 Mar;29(3):705-27.
32. Miller A, Mihm M. Melanoma (Mechanism of disease). *New Engl J Med*. 2006;355(1):51-65.
33. Miller JG, Mac Neil S. Gender and cutaneous melanoma. *Br J Dermatol*. 1997 May;136(5):657-65.
34. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer*. 2005 Jan;41(1):28-44.
35. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer*. 2005 Sep;41(14):2040-59.
36. Erdei E, Torres SM. A new understanding in the epidemiology of melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2010 Nov;10(11):1811-23.
37. Baudouin C, Charveron M, Tarroux R, Gall Y. Environmental pollutants and

skin cancer. *Cell Biol Toxicol.* 2002;18(5):341-8.

38. Lens MB, Dawes M. Global perspectives of contemporary epidemiological trends of cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol.* 2004 Feb;150(2):179-85.

39. Mukhtar H, Bickers DR. Environmental skin cancer: mechanisms, models and human relevance. *Cancer Res.* 1993 Jul 15;53(14):3439-42.

40. Perez-Gomez B, Pollan M, Gustavsson P, Plato N, Aragones N, Lopez-Abente G. Cutaneous melanoma: hints from occupational risks by anatomic site in Swedish men. *Occup Environ Med.* 2004 Feb;61(2):117-26.

41. Tucker MA, Goldstein AM. Melanoma etiology: where are we? *Oncogene.* 2003 May 19;22(20):3042-52.

42. Elwood JM. Melanoma and sun exposure: contrasts between intermittent and chronic exposure. *World J Surg.* 1992 Mar-Apr;16(2):157-65.

43. Elwood JM. Melanoma and sun exposure. *Semin Oncol.* 1996 Dec;23(6):650-66.

44. Elwood JM, Jopson J. Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. *Int J Cancer.* 1997 Oct 9;73(2):198-203.

45. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer.* 2005 Jan;41(1):45-60.

46. Lucas R, McMichael T, Smith W, Armstrong B. Solar Ultraviolet Radiation: Global burden of disease from solar ultraviolet radiation. Geneva: World Health Organization; 2006.

47. Guide to skin cancer prevention launched. *Bull WHO.* 2002;80(9):764.

48. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol.* 2009 Dec 20;27(36):6199-206.

49. International Agency for Research on Cancer. Cancer Incidence in V continents I - IX - Online Analysis - Table by cancer. 2010 20 de mayor de 2010 Disponible en: <http://ci5.iarc.fr/Ci5i-ix/ci5i-ix.htm> (Consultado el 07 de enero 2011).

50. Zemelman V, Roa J, Muñoz P, Garmendia M, Honeyman J. Tasas de incidencia Anuales de cáncer cutáneo en hospitales públicos de Santiago, Chile, década 1992-2001. III Congreso Ibero Latinoamericano de Dermatólogos; 2003; Buenos Aires, Argentina; 2003.

51. Zemelman V, Roa J, Díaz C, Araya I, Zamalloa G, Faúndez E. Aumento de la incidencia de cáncer cutáneo en hospitales públicos de la Región Metropolitana 1992-1998. *Revista Chilena de Dermatología* 2001;17:180-5.

52. Moreno MI, Lopehandía J. Cáncer de Piel en Valdivia entre los años 1995 y 2000. *Revista Chilena de Dermatología.* 2007;23(3):184-6.

53. Zemelman DV, Silva O C, Tamblay N N. Tasas de incidencia y caracterización de tumores cutáneos en el Servicio de Salud Aconcagua (1999-2001). *Rev chil dermatol.* 2002;18(4):281-4.

54. Torres Ramírez M, Domke Meindl H. Estudio de incidencia de cáncer de piel y mucosas en provincia de Ñuble año 1987. *Dermatología (Santiago de Chile).* 1989;5(1):10-3.

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

ESTRATEGIAS DE DETECCIÓN PRECOZ DE MELANOMA CUTÁNEO

STRATEGIES FOR EARLY DETECTION OF CUTANEOUS MELANOMA

DR. RODRIGO SCHWARTZ A. (1), DR. GUSTAVO VIAL C. (2), DR. RICARDO SCHWARTZ J. (1)

1. DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGÍA. CLÍNICA LAS CONDES.

2. DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA. CLÍNICA LAS CONDES.

Email:rschwartz@clc.cl

RESUMEN

La incidencia y mortalidad del melanoma cutáneo en Chile ha presentado un aumento sostenido en las últimas décadas. El conocimiento de que la exposición excesiva a la irradiación ultravioleta es un importante factor de riesgo modificable para desarrollar melanoma cutáneo, ha permitido disminuir, en algunos países, la incidencia del melanoma cutáneo con campañas de educación y políticas que disminuyan la exposición solar. Una vez producida la enfermedad, el principal factor determinante de su pronóstico es la precocidad del diagnóstico. Las estrategias de detección precoz constituyen la intervención de mayor relevancia para la población. Estas estrategias pueden ser dirigidas a la población general o a poblaciones específicas de alto riesgo de melanoma como, por ejemplo, miembros de familias con melanoma hereditario.

El conocimiento y la correcta aplicación de estas técnicas diagnósticas tiene un efecto significativo sobre la sobrevida y la morbilidad asociada al tratamiento del melanoma cutáneo. El objetivo del presente trabajo es entregar una breve síntesis de las estrategias de detección precoz que han demostrado ser de utilidad en la prevención primaria y secundaria de melanoma maligno.

Palabras clave: Melanoma; Chile, incidencia, mortalidad; sobrevida.

SUMMARY

The incidence and mortality of malignant melanoma in Chile has increased over the last decades. Current knowledge regarding ultraviolet radiation exposure as a modifiable risk factor to develop melanoma, has enabled a decrease in the incidence of melanoma in some countries that have applied population based education strategies against sun exposure. Once melanoma has developed, early diagnosis is the main factor determining its prognosis, strategies focused on early detection are the most important intervention over the population. These strategies can be directed towards the general population or focused over specific populations sharing high risk of malignant melanoma: for example, family members with familial melanomas.

The knowledge and correct usage of these diagnostic methods has a significant effect on mortality and morbidity related to the treatment of cutaneous melanoma.

Our objective is to give a brief synthesis of early detection strategies that have demonstrated to be useful in primary and secondary prevention of melanoma.

Key words: Dermoscopy; diagnosis, differential; early diagnosis; humans; melanoma/*diagnosis/epidemiology/pathology; microscopy, confocal; patient education as topic; photography; risk factors; self-examination.

INTRODUCCIÓN

La tasa de mortalidad de melanoma en Chile es de 1.1 por 100.000 habitantes en hombres y de 0.8 por 100.000 habitantes en mujeres, observándose variaciones significativas a lo largo del país, con las tasas de mortalidad más alta en la XII y VIII región.

La incidencia es de 2.9 por 100.000 en hombres y de 3.2 por 100.000 en mujeres, con las mismas variaciones regionales.

Se ha observado, en los últimos años, un aumento en la mortalidad e incidencia en hombres y mujeres, sin una disminución de los tumores detectados en etapas tardías de la enfermedad. Además, hay diferencias socioeconómicas significativas. En estudio de muestras obtenidas en la población atendida en el sistema privado el 75% eran melanomas in situ, en contraste con la del sistema público en la que solo el 25% eran melanomas in situ.

El melanoma cutáneo reúne las condiciones para una efectiva prevención primaria y secundaria. La exposición a la luz ultravioleta es el principal factor de riesgo modificable con campañas de educación y políticas que promuevan la protección a la exposición solar. Por otro lado, la detección precoz es favorecida por: a) una larga fase presintomática, b) métodos de detección sensible, específicos y de muy baja morbilidad, c) un tratamiento efectivo de la enfermedad en las etapas tempranas, y d) un mejor resultado oncológico y menores secuelas secundarias al tratamiento cuando la enfermedad es detectada en su etapa inicial. La relación costo-efectividad mejora significativamente cuando se selecciona para los programas de detección precoz, a poblaciones de alto riesgo, que en el caso del melanoma cutáneo son claramente identificables.

ESTRATEGIAS ORIENTADAS A LA POBLACIÓN GENERAL

Las estrategias de detección precoz en melanoma maligno pueden ser orientadas a la población general o a población específica de alto riesgo. En el primer caso, se ha observado que las campañas educativas tendrían un efecto beneficioso en la población ya que aumentan la conciencia del problema y promueven el uso de medidas preventivas universales (1). Incluso en algunos países se han atribuido a estas campañas, las mejoras observadas en los índices de mortalidad e incidencia (2).

En relación a la información que se entrega al paciente en estas campañas, existe acuerdo en que serían la enseñanza del ABCDE (Asimetría, Borde irregular, más de dos Colores, Diámetro mayor a 6mm. y Evolución en el tiempo) y la técnica del autoexamen cutáneo las que tendrían un mayor impacto en la detección precoz (3-5). Aunque El ABCDE ha demostrado tener sensibilidades y especificidades variables, 57% - 90% y 59% - 90%, respectivamente, se recomienda ampliamente su uso por su simpleza y buena concordancia interobservador (3, 4). En relación a la educación en autoexamen, se ha visto que aumenta la pesquisa de melanomas delgados y disminuiría la mortalidad de éste (6). La recomendación general es que el autoexamen sea realizado mensualmente e idealmente, con apoyo fotográfico digital (7).

Otra estrategia que se ha aplicado sobre la población general son los programas de pesquisa precoz. El objetivo de éstos es realizar un examen cutáneo completo sobre toda una población determinada, sin preselección de individuos. Este tipo de estrategia no ha demostrado ser útil en disminuir la mortalidad o morbilidad en consecuencia, no sería recomendable su implementación en grandes poblaciones blanco (8).

En contraste, existe un amplio consenso en que las estrategias de detección precoz de melanoma si son muy útiles cuando se aplican en población específica de alto riesgo (Tabla 1).

EXAMEN CUTÁNEO COMPLETO

El examen completo de la superficie cutánea es la instancia más relevante en la detección precoz del melanoma. Su relevancia radica en el hecho de que más de un 50% de los melanomas diagnosticados no son el motivo de consulta del paciente (9). Es un método simple, rápido y con alta sensibilidad (89-97%) cuando es realizado por expertos (9-11). Estudios realizados con dermatólogos han demostrado que la mayoría

TABLA 1. FACTORES DE RIESGO PARA MELANOMA MALIGNO CUTÁNEO

Factor de Riesgo	RR	REF.
Miembro de familia con melanoma hereditario	35-70	(49)
Melanoma personal previo	8.5	(49)
Nº de nevi comunes (101-120)	6.89	(50)
Nº de nevi atípicos (5)	6.36	(50)
Presencia de cáncer no melanoma o lesión premaligna	4.28	(51)
Pelo rojizo (vs oscuro)	3.64	(51)
Nº de nevi atípicos (3)	3.03	(50)
Historia de quemadura solar (ampollar)	2-3	(52)
Nº de nevi comunes (41-60)	2.24	(50)
Alta densidad de efélides (vs baja densidad)	2.10	(51)
Fototipos I (vs IV)	2.09	(51)
Pelo rubio (vs oscuro)	1.96	(51)
Historia Familiar de 1er grado*	1.74	(51)
Ojos azules (vs oscuros)	1.47	(51)
Nº de nevi atípicos (1)	1.45	(50)
Nº de nevi comunes (0-15)	1	(50)
RR: Riesgo relativo, *1 o más casos.		

de los melanomas detectados tienen índices de Breslow menores a 750 micras en comparación a las lesiones detectadas por médicos no dermatólogos (12). Además, dentro del grupo de los dermatólogos, se ha demostrado que la capacidad diagnóstica es dependiente de los años de experiencia y la frecuencia de lesiones pigmentadas observadas en la práctica diaria (11).

Se han descrito dos claves de gran utilidad al momento de realizar un examen cutáneo completo: el patrón personal de los nevi (13) y el signo del "patio feo" (14, 15). El primero es especialmente útil en aquellos pacientes con múltiples nevi atípicos y consiste en encontrar el patrón morfológico más repetitivo en los nevi del paciente. Dado que los nevi que comparten este patrón personal tendrían menos riesgo de corresponder a un melanoma, se logra disminuir el universo de nevi potencialmente sospechosos (13).

El signo del "patio feo" es aquella lesión que destaca por ser diferente al resto de los nevi del paciente. Normalmente es una lesión clínicamente atípica dentro de un pool de lesiones "típicas", sin embargo, también puede corresponder a aquel nevus de aspecto "normal o típico" en el contexto de múltiples nevi atípicos (14, 15).

DERMATOSCOPIA

La dermatoscopia es una técnica diagnóstica que consiste en la visualización de lesiones cutáneas mediante su amplificación con un instrumento óptico y una interface líquida (dermatoscopia con contacto) o con filtros de luz polarizada (dermatoscopia sin contacto). Mediante la eliminación del brillo de la superficie cutánea se logra visualizar estructuras más profundas e invisibles para el ojo desnudo (Figura 1a y b). Existe un consenso internacional sobre la nomenclatura aceptada para describir el conjunto de atributos morfológicos observables (16).

En la última década se ha estudiado exhaustivamente la utilidad de este método para el diagnóstico de melanoma. En general, se ha concluido que la dermatoscopia mejora la sensibilidad del diagnóstico de lesiones melanocíticas en aproximadamente un 20% (17, 18), mejora el índice benigno/maligno de lesiones sospechosas extirpadas y disminuye el número de biopsias innecesarias (17). Sin embargo, es relevante destacar que la utilidad de la técnica es altamente dependiente de la experiencia del operador. Esto fue demostrado en un estudio en que se observó que en dermatólogos con 5 años de experiencia en dermatoscopia, la sensibilidad fue de 92% para detectar melanomas versus un 62% en aquellos sin experiencia (19).

Con el fin de estandarizar la técnica, se han propuesto múltiples algoritmos diagnósticos (análisis de patrones, CASH, ABCD, "7 point checklist", entre otros) con sensibilidades y especificidades variables (20, 21), cuya utilidad mayor se aprecia en el ámbito de los estudios clínicos más que en la práctica clínica diaria.

Si bien la técnica tiene una gran utilidad en la práctica, se debe conside-

rar que hay un subgrupo de melanomas que al no presentar características demoscópicas sugerentes, no son detectables con este método (22).

SEGUIMIENTO DERMATOSCÓPICO DIGITAL (SDD)

Una técnica derivada de la anterior, el SDD, consiste en el registro digital de las imágenes dermatoscópicas de lesiones melanocíticas sospechosas y su posterior comparación en un intervalo de tiempo determinado. La principal ventaja del SDD es que permite detectar cambios sutiles en la morfología de lesiones y de esta manera seleccionar mejor aquellas en que es realmente necesario realizar una biopsia. Hay múltiples estudios que han reportado que el SDD implica una mejoría adicional de la sensibilidad de la dermatoscopia en la detección del melanoma (23, 24). En la práctica, el SDD es utilizado en lesiones con atipia clínica leve en pacientes con alguno de los factores de riesgo de melanoma, previamente mencionado.

MAPEO CORPORAL TOTAL (MCT)

El MCT consiste en el registro fotográfico de toda la superficie cutánea de un individuo. El procedimiento se realiza según un protocolo que estandariza las posiciones corporales adecuadas, y mantiene condiciones de luz, fondo y distancia repetibles. El conjunto de imágenes obtenidas se utiliza como una referencia al momento de examinar al paciente en controles futuros. Estudios que han evaluado la utilidad del método han reportado que su principal utilidad sería mejorar la detección de lesiones nuevas y lesiones con cambios morfológicos significativos, disminuir el número de biopsias innecesarias y aumentar la probabilidad de detectar melanomas en estadios más precoces (25-27). El MCT es de mayor utilidad en pacientes con nevi atípicos múltiples o en pacientes con nevi múltiples y riesgo de melanoma.

MICROSCOPIA CONFOCAL DE REFLECTANCIA (MCR)

El MCR es un instrumento no invasivo que permite la visualización in vivo de la morfología de la piel hasta un nivel celular. Mediante un láser de baja energía, se obtienen cortes virtuales horizontales de la piel hasta una profundidad máxima de 350 a 400 micrones (Figura 1c y d). Aunque se creó hace varias décadas sólo en los últimos años se ha ido incorporando y masificando su uso en el ambiente clínico. Se han publicado múltiples estudios en que se observa una excelente correlación con la dermatoscopia y con la histología convencional.

Su sensibilidad para el diagnóstico de melanoma varía entre 92% y 97% y su especificidad entre un 70% y 90% (28-30). Además, se ha reportado que cuando se agrega a la dermatoscopia, permite una mejoría adicional en la sensibilidad de ésta (28). En la práctica, la mayor utilidad del MCR es en lesiones con atipia clínica leve en que se requiere información adicional para evaluar la real necesidad del estudio histopatológico.

En base a la experiencia de los autores, consideran importante desta-

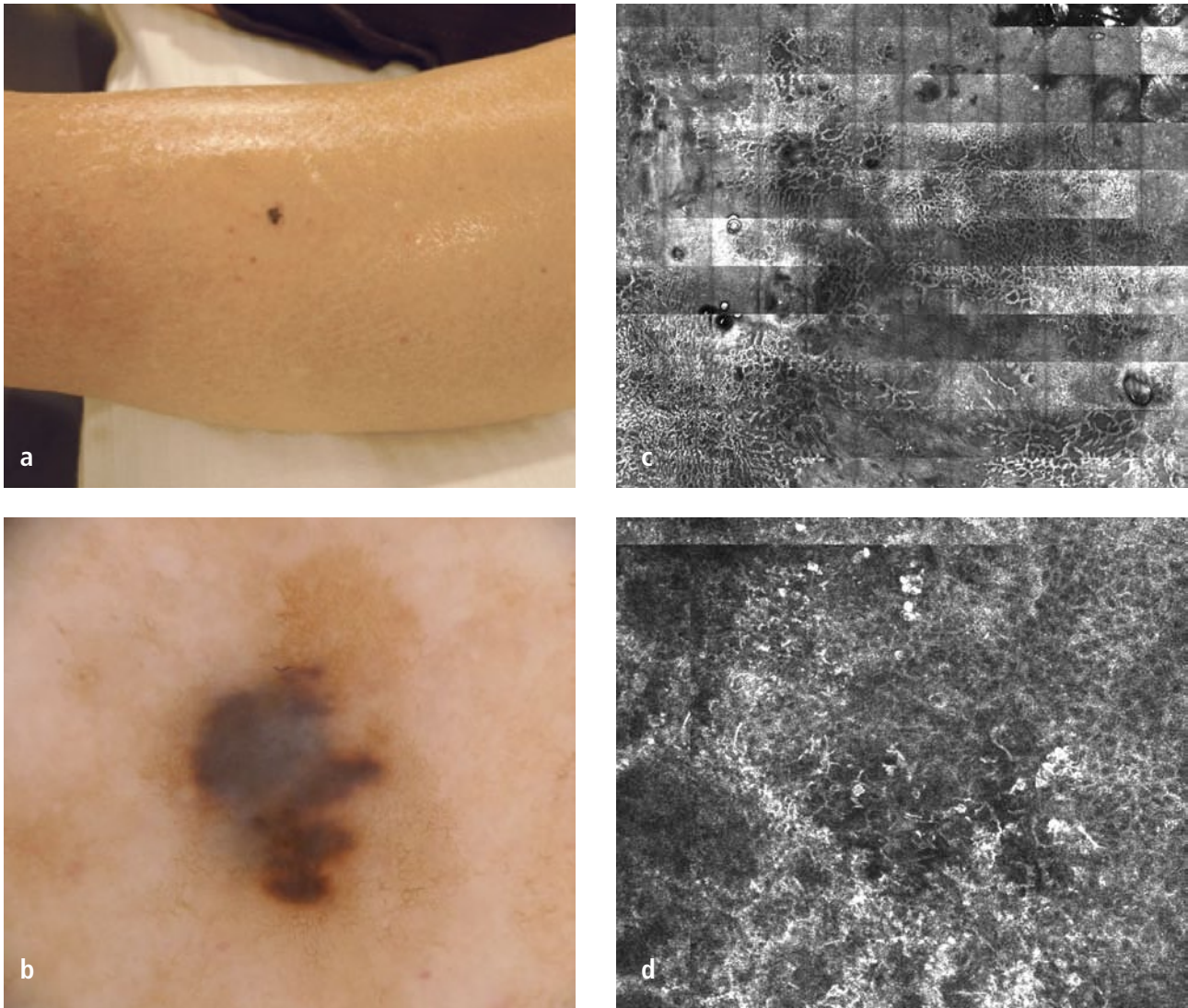


Figura 1. (a) Imagen clínica de melanoma maligno, (b) Dermatoscopia, Microscopía confocal panorámica, (c) Microscopía confocal en zona de atipia celular severa.

car que ninguna de estas técnicas es capaz de entregar un diagnóstico definitivo y que el gold standard sigue correspondiendo al estudio histológico de las lesiones.

Otro aspecto relevante a mencionar es que la utilización de cada una de estas técnicas diagnósticas debe ser evaluada caso a caso ya que son múltiples los escenarios clínicos en que la detección precoz del melanoma es el objetivo. Por ejemplo, nos enfrentamos frecuentemente a pacientes con múltiples nevi atípicos, a pacientes con múltiples nevi no atípicos, pacientes con antecedentes personales de melanoma y múltiples excisiones previas de nevi benignos, pacientes con historia familiar de melanoma pero sin factores de riesgos personales, pacientes pediátricos, pacientes muy ansiosos o "melanofóbicos", entre otras. Cada caso requiere un abordaje particular, analizando los pro y contras de utilizar una u otra tecnología de apoyo al diagnóstico.

MELANOMA FAMILIAR

La etiología del melanoma familiar depende de la interacción entre factores ambientales y genéticos. La concentración familiar de casos de melanoma se observa en cuatro grupos: 1) Melanomas que corresponden a casos esporádicos que por azar o hábitos de exposición solar compartidos ocurren en una misma familia, 2) Melanomas de causa genética desconocida, 3) Melanomas asociados con variantes alélicas en genes de baja susceptibilidad y, 4) Melanomas que se originan debido a mutaciones en genes de alta susceptibilidad y penetrancia. Se estima que 5 a 10% de los casos de melanoma cutáneo ocurre en familias con predisposición genética (31). El patrón de susceptibilidad genética es consistente con herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta. La penetrancia es afectada significativamente por la edad, factores ambientales (grado de exposición solar, localización geográfica) y la presencia de otros genes que moderan la respuesta a la exposición solar (32).

Se han identificado cuatro genes que predisponen al melanoma cutáneo, tres de ellos de alta penetrancia (CDKN2A, p14, y CDK4) y uno de baja penetrancia (MC1R). El gen en el que con mayor frecuencia se observan mutaciones en el melanoma familiar es el CDKN2A. Hay factores que predicen significativamente la presencia de mutación en este gen: mayor número de pacientes con melanoma en la familia, diagnóstico de la enfermedad a edad temprana, ocurrencia de múltiples melanomas primarios en un individuo y la historia de cáncer de páncreas en la familia (33). Se ha observado una mayor incidencia de cáncer de páncreas en miembros de familias con mutación en el gen CDKN2A. La asociación en un paciente de melanoma con cáncer de páncreas es prácticamente diagnóstica de mutación en el gen CDKN2A (34, 35).

En los estudios epidemiológicos se observa un riesgo mayor de desarrollar un melanoma en los familiares de los casos (36) con o sin mutación demostrada. El riesgo de melanoma aumenta entre 30 a 70 veces en personas con historia familiar de melanoma en relación a la población general. En los familiares de primer grado el riesgo acumulado a los 80 años de haber desarrollado melanoma es de 6%. Y en los familiares de los casos de melanoma diagnosticados antes de los 50 años, el riesgo acumulado a los 80 años es de 10%. Si además de una fuerte historia familiar de melanoma tiene nevi displásicos, el riesgo de desarrollar melanoma durante su vida puede llegar al 80%. En los portadores de mutaciones que pertenecen a familias CDKN2A (+) la penetrancia es en promedio de 30% a los 50 años y 67% a los 80 años.

La incidencia de un segundo melanoma es significativamente mayor en pacientes con historia familiar de melanoma, con tasas a 1 y 5 años de 8.3% y 19.1% respectivamente, comparado con 5.1% y 10.3% en pacientes sin historia familiar para melanoma (37). Después de un segundo melanoma la incidencia de un tercer melanoma casi se triplica. La incidencia de un tercer melanoma a 1 y 5 años desde la fecha del segundo melanoma es de 15.6 % y 30.9 % (37).

Existe acuerdo que los miembros de familias con melanoma deben ser invitados a participar en programas preventivos. Para detectar familias con predisposición genética se deben buscar antecedentes familiares en todos los casos de reciente diagnóstico, y luego verificar los antecedentes de melanoma y otros cánceres con los informes de estudios histopatológicos. Una vez confirmada la información, confeccionar un pedigrí con ayuda del paciente y mantenerlo actualizado anualmente. Se recomienda que los familiares sean examinados y las lesiones sospechosas biopsiadas cuando corresponda, según los métodos diagnósticos comentados. Además, se debe entregar información oral y escrita sobre cómo protegerse de la irradiación solar y cómo conducir un autoexamen. Se debe ofrecer una evaluación médica semestral no sólo a los pacientes portadores de nevi atípicos, sino que a todos los familiares de primer grado de cada caso dentro de la familia. Los niños deben ser examinados por primera vez a los 10 años o antes si está clínicamente indicado. La vigilancia se debe acentuar en la pubertad y durante el embarazo.

El test genético se recomienda en la actualidad sólo para investigación. Hay variados argumentos en contra del uso rutinario del test genético: a) en muchas familias con varios miembros afectados no se puede detectar ninguna de las mutaciones conocidas, b) el riesgo de melanoma y otros cánceres en individuos con mutaciones constitucionales esta todavía insuficientemente caracterizado, haciendo imprecisas las implicancias de un test positivo, c) dado que los no portadores de mutaciones en familias CDKN2A positivas también pueden tener nevi displásicos y desarrollar melanomas, un test negativo puede debilitar las necesarias actividades preventivas en este grupo de individuos d) finalmente, en ausencia de un método de screening validado para cáncer de páncreas, un test positivo tiene muy poco impacto en el manejo de estas familias (32).

En familias con predisposición a desarrollar melanoma cutáneo, con una buena educación y un seguimiento estricto, se puede disminuir la incidencia de la enfermedad, detectar precozmente los casos y mejorar su pronóstico. Esto fue recientemente demostrado en un estudio de 14 años de seguimiento de 280 familias con predisposición a desarrollar melanomas (2.080 individuos). De 1.912 lesiones cutáneas biopsiadas durante el seguimiento, 41 eran melanomas. De estos, 15 (37%) era melanoma in situ y 26 (63%) invasores. El espesor promedio de los invasores fue de 0.5 mm. Estas características pronósticas se comparaban favorablemente con las de población general. Por otro lado, la incidencia de melanoma en estas familias, fue menor durante el período de seguimiento (38).

IMPACTO DEL DIAGNÓSTICO PRECOZ

El diagnóstico precoz del melanoma maligno tiene implicancias favorables en cuanto a mejor sobrevida y menor morbilidad relacionada con el manejo quirúrgico de la lesión, que hasta hoy es el pilar en el tratamiento y que ofrece los mejores resultados terapéuticos.

Hay una serie de factores clínicos e histológicos asociados al pronóstico y por ende a la sobrevida, algunos modificables con pesquisa precoz y otros no.

Hay factores pronósticos clínicos, como la edad al diagnóstico, sexo, localización anatómica, mediciones bioquímicas, como la lactato deshidrogenada sérica (LDH) y factores pronósticos histológicos presentes en la lesión como son: el grosor o índice de Breslow, niveles de profundidad de Clark, presencia de ulceración, estadio ganglionar, tipo de tumor, angiogénesis, invasión vascular, tasa mitótica, índice mitótico, etc.

Cada uno de ellos en forma individual y la integración de ellos, permiten determinar el pronóstico en un paciente determinado.

FACTORES PRONÓSTICOS HISTOLÓGICOS:

En la clasificación de Clark, la estadificación de la lesión primaria está relacionada con el nivel anatómico de invasión en la dermis y tejido subcutáneo y es así que la sobrevida a 10 años bajo este parámetro es

de 99%, 96%, 90%, 67% y 26% para los niveles de I a V respectivamente (39).

La medición del grosor en profundidad vertical, o índice de Breslow, es una variable continua y más precisa y actualmente el indicador local de pronóstico más importante aunque integrado con el nivel de Clark (Figura 2) (Figura 3).

La ulceración está relacionada con agresividad inherente del propio tumor u otros factores como el apoyo angiogénico y conlleva mal pronóstico, especialmente cuando es mayor de 3 mm. de ancho y en análisis multivariantes ofrece información pronóstica significativa en todos los melanomas invasivos (40).

La tasa mitótica se correlaciona de manera directa con el pronóstico. Kopf demostró en lesiones de entre 1,5 y 2,49 mm. de Breslow una supervivencia global a 5 años de 84,1% pero en un subgrupo con índice mitótico de 19 o superior está era sólo del 57,6% (41).

En relación al tipo histológico, el valor pronóstico va en relación a sus diferentes fases de crecimiento ya sea superficial o profunda en un análisis univariable, sin embargo la diferencia pronóstica se explica más por el grosor y por su localización anatómica. Una excepción posible a esto es el poco frecuente melanoma desmoplásico neurotrópico en que la posibilidad en estos de recidiva local, es francamente mayor (42).

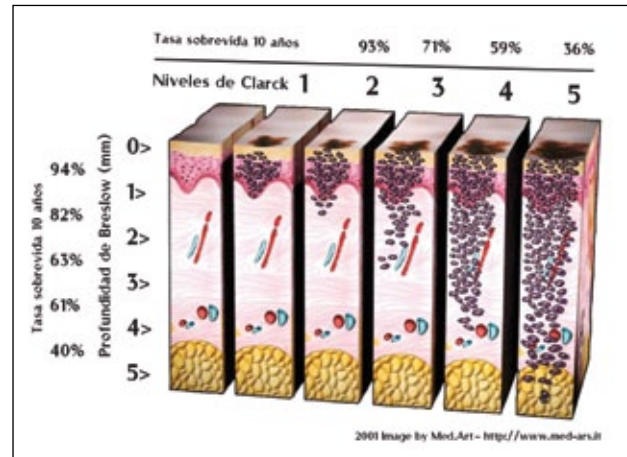


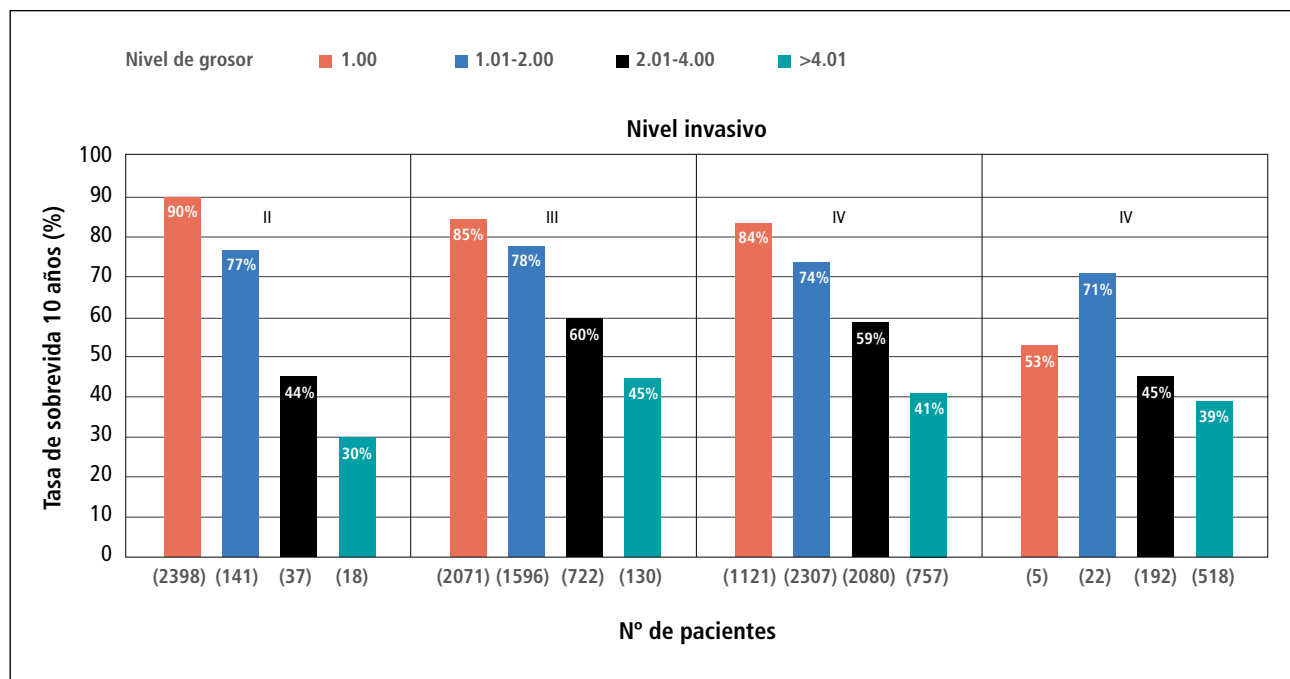
Figura 2. Dr.Horvath Bela; Melanoblog. www.med-ars.it.

El compromiso linfonodal es el factor pronóstico más relevante en la supervivencia y mayor aun dependiendo de la carga tumoral ya sea micro o macroscópica y del número de ellos comprometidos, lo que se refleja en la estadificación de la enfermedad y sus índices de supervivencia.

FACTORES PRONÓSTICOS CLÍNICOS

La localización del tumor en cabeza, cuello y tronco tienen un riesgo relativo de fallo local y a distancia de 1,34 en comparación con las

FIGURA 3. GROSOR DE BREWSLOW, NIVEL DE CLARK Y SOBREVIVENCIA EN MELANOMA MALIGNO



Extraído de Balch CM y col "Cutaneous Melanoma". Cuarta edición St. Louis, Quality Medical Publishing, 2003.

lesiones de extremidades y en estas, las axiales y acrales (manos y pies) son aún de peor pronóstico.

La edad y el género son de escasa relevancia, sin embargo, las mujeres tienen un pronóstico a largo plazo mejor.

El nivel sérico de la LDH es un factor pronóstico independiente, especialmente en enfermedad metastásica, que confiere un riesgo relativo de muerte de 1,89.

ETAPIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD Y MANEJO LOCOREGIONAL

Para un mejor entendimiento y manejo unificado, la clasificación clínica sobre Melanoma Maligno del Comité Americano Conjunto sobre Cáncer (AJCC) está claramente establecida mediante el modelo TNM (tumor - linfonodos - metástasis), de la que se definen las distintas etapas o estadíos (43) en que la etapa al diagnóstico determina la probabilidad de sobrevida a través de los años (Figura 4).

La etapificación real se inicia con un adecuado estudio histológico de la lesión sospechosa a la pesquisa clínica, al examen dermatológico y/o la tecnología de apoyo, y para esto, la biopsia debe contener el grosor necesario para su estudio integral, lo que es considerado el procedimiento quirúrgico inicial.

La toma de una muestra por rasurado de la piel (shave biopsy) puede no representar el adecuado escenario de la situación, fundamentalmente por la mala evaluación de la profundidad, por lo que lo pertinente es efectuar inicialmente una biopsia excisional conteniendo toda la lesión, idealmente con un margen de al menos 2 mm de piel normal y en profundidad hasta el estrato de la fascia muscular, en que en el caso de le-

siones pigmentadas pequeñas y de bajo grado de sospecha, esta biopsia puede ser tanto diagnóstica como terapéutica.

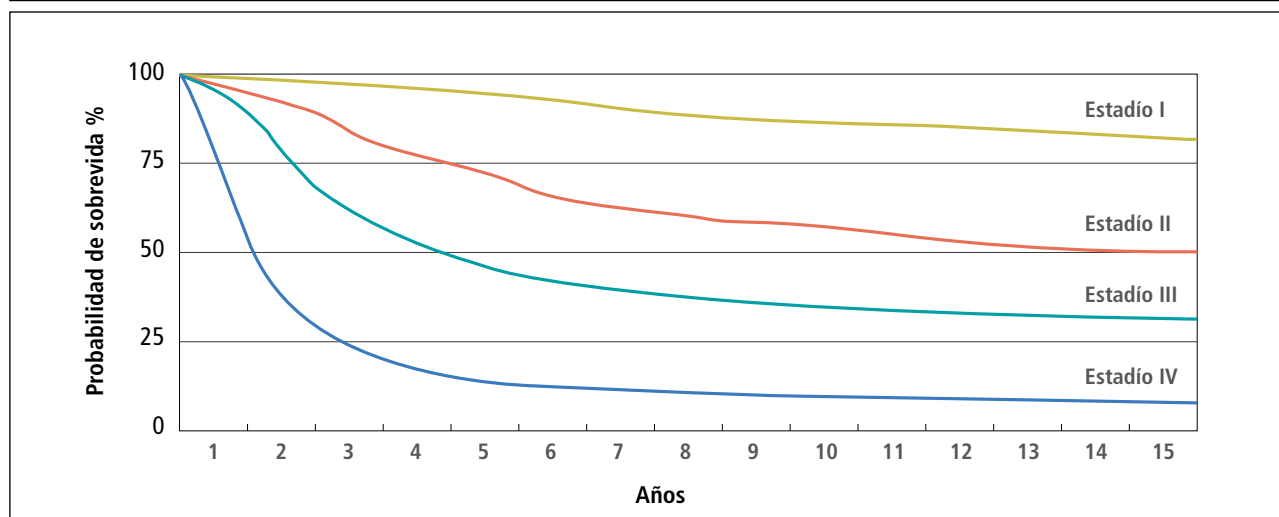
Si la lesión no es susceptible de una biopsia excisional, ya sea por su ubicación anatómica o por su tamaño, es factible una biopsia incisional o una en sacabocado (punch biopsy), que aunque en rigor, no son representativas de la lesión total, no aumentan el riesgo de recurrencia o metástasis en caso de confirmarse un melanoma maligno.

Es importante considerar que en cualquiera de las circunstancias en que se efectúe una incisión, ésta se debe realizar siguiendo las líneas de tensión o líneas de Langer (Figura 5) a nivel cutáneo, lo cual es oncológicamente adecuado, considerando la posibilidad de requerir una ampliación o un estudio regional ganglionar posteriormente, lo que puede influir en disminuir los riesgos y complicaciones, o sea, la morbilidad inherente al tratamiento.

El primer punto a considerar en la cirugía del melanoma maligno es el margen necesario y adecuado de su extirpación definitiva.

Hay numerosos ensayos clínicos prospectivos y randomizados que respaldan las recomendaciones actuales de los márgenes quirúrgicos adecuados en la lesión primaria al igual que la evaluación ganglionar (44). A mediados del siglo XIX, el cirujano británico William Norris, reconoció la importancia de extirpar no sólo la lesión sino que partes aparentemente sanas a su alrededor. Es así que durante mucho tiempo se recomendaban márgenes quirúrgicos muy amplios, sin embargo, distintos estudios han acotado esta fundamental conducta quirúrgica y han demostrado que no hay diferencias estadísticas significativas tanto en recurrencia local, metástasis a distancia y sobrevida global con un manejo menos agresivo de la resección con estas recomendaciones.

FIGURA 4. PROBABILIDAD DE SOBREVIDA (%) SEGÚN ESTADÍO CLÍNICO DEL MELANOMA MALIGNO



Extraído de Balch CM y col "Cutaneous Melanoma". Cuarta edición St. Louis, Quality Medical Publishing, 2003.

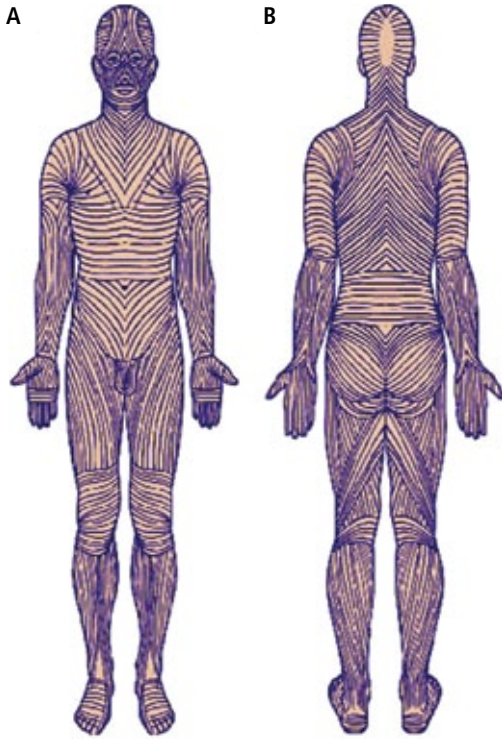


Figura 5. Líneas de Langer. (A) cara anterior, (B) cara posterior. Extraído de *Dorland's illustrated medical dictionary*. 31 edición. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007.

Con el respaldo de las guías de la National Comprehensive Cancer Network (45) estas recomendaciones son: 0,5 cm. de margen para lesiones in situ, 1 cm. para lesiones < de 1mm. de profundidad, 2 cm entre 1,01 y 4mm y margen mayor o igual a 2 cm. en lesiones > a 4 mm, las cuales pueden ser modificadas para adecuarse a consideraciones anatómicas o estéticas individuales.

El otro punto importante en la etapificación de la enfermedad es el estado ganglionar, lo que tiene implicancia en la sobrevida y en el manejo quirúrgico y por consecuencia en la mayor morbilidad relativa.

La biopsia del linfonodo centinela (BLC) ha reemplazado la disección ganglionar electiva (DGE) especialmente ante la sospecha de compromi-

so regional ganglionar en pacientes con examen clínico negativo, permitiendo una mejor etapificación y evaluación pronóstica.

Aunque la DGE fue muy recomendada hasta fines del siglo pasado en melanomas de etapa intermedia, hay múltiples estudios prospectivos que no han demostrado beneficios en sobrevida ante una disección ganglionar además de una morbilidad importante propia del procedimiento como complicaciones locales de la zona operatoria, parestesias y el temido linfedema (46).

El criterio de selección para BLC se basa en que su positividad es solo 1% en lesiones menores a 0,8 mm, 8% en menores de 1,5 mm, 23% entre 1,51 y 3,9 mm, y 36% sobre 4 mm. de profundidad (47), al igual que otras numerosas publicaciones con similares resultados y que confirman el peor pronóstico de su positividad.

Como se ha mencionado reiteradamente el diagnóstico precoz de un melanoma maligno no solo tiene impacto en la sobrevida sino que también en la morbilidad asociada al manejo quirúrgico tanto de la lesión cutánea de base como del manejo regional cuando es necesario. La morbilidad asociada a la BLC es baja en relación a la disección ganglionar completa (DGC), siendo de 13,8% versus 65,5% ($p < 0,000001$). Las principales complicaciones a corto plazo de la BLC son la reacción alérgica al azul patente utilizado en su visualización, hematomas o infección de herida operatoria y principalmente el seroma que ocurre en el 7% de los casos, mientras que a largo plazo son el tatuaje cutáneo persistente de la aplicación del azul patente, déficit funcionales y dolor, todas ellas en menos del 1% de los casos.

Con la DGC ocurren complicaciones a corto y largo plazo del orden del 50% de los casos siendo principalmente los déficit funcionales, neuralgias e inflamación, lo cual es aun mayor en caso de DGC a nivel inguinal ($p = 0.0015$) (48).

CONCLUSIÓN

El melanoma maligno constituye un modelo ideal donde aplicar estrategias y avances tecnológicos orientados al diagnóstico precoz. El impacto de estas medidas sobre la sobrevida y morbilidad es especialmente evidente en este tipo de cáncer de piel.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Chiarello SE. Every day is melanoma Monday. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 649.
- Tryggvadottir L, Gislum M, Hakulinen T et al. Trends in the survival of patients diagnosed with malignant melanoma of the skin in the Nordic countries 1964-2003 followed up to the end of 2006. *Acta Oncol* 2010; 49: 665-672.
- Thomas L, Tranchand P, Berard F et al. Semiological value of ABCDE criteria in the diagnosis of cutaneous pigmented tumors. *Dermatology* 1998; 197: 11-17.
- Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS et al. Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria. *JAMA* 2004; 292: 2771-2776.
- Berwick M, Begg CB, Fine JA et al. Screening for cutaneous melanoma by skin self-examination. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 17-23.
- Carli P, De Giorgi V, Palli D et al. Dermatologist detection and skin self-examination are associated with thinner melanomas: results from a survey of

the Italian Multidisciplinary Group on Melanoma. *Arch Dermatol* 2003; 139: 607-612.

7. Oliveria SA, Chau D, Christos PJ et al. Diagnostic accuracy of patients in performing skin self-examination and the impact of photography. *Arch Dermatol* 2004; 140: 57-62.

8. Wolff T, Tai E, Miller T. Screening for skin cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009; 150: 194-198.

9. Kantor J, Kantor DE. Routine dermatologist-performed full-body skin examination and early melanoma detection. *Arch Dermatol* 2009; 145: 873-876.

10. Brochez L, Verhaeghe E, Bleyen L, Naeyaert JM. Diagnostic ability of general practitioners and dermatologists in discriminating pigmented skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 979-986.

11. Goodson AG, Grossman D. Strategies for early melanoma detection: Approaches to the patient with nevi. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 719-735; quiz 736-718.

12. Fisher NM, Schaffer JV, Berwick M, Bolognia JL. Breslow depth of cutaneous melanoma: impact of factors related to surveillance of the skin, including prior skin biopsies and family history of melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 393-406.

13. Bolognia JL. Too many moles. *Arch Dermatol* 2006; 142: 508.

14. Scope A, Dusza SW, Halpern AC et al. The "ugly duckling" sign: agreement between observers. *Arch Dermatol* 2008; 144: 58-64.

15. Grob JJ, Bonerandi JJ. The 'ugly duckling' sign: identification of the common characteristics of nevi in an individual as a basis for melanoma screening. *Arch Dermatol* 1998; 134: 103-104.

16. Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the Internet. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 679-693.

17. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol* 2002; 3: 159-165.

18. Bafounta ML, Beauchet A, Aegerter P, Saiag P. Is dermoscopy (epiluminescence microscopy) useful for the diagnosis of melanoma? Results of a meta-analysis using techniques adapted to the evaluation of diagnostic tests. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1343-1350.

19. Piccolo D, Ferrari A, Peris K et al. Dermoscopic diagnosis by a trained clinician vs. a clinician with minimal dermoscopy training vs. computer-aided diagnosis of 341 pigmented skin lesions: a comparative study. *Br J Dermatol* 2002; 147: 481-486.

20. Annessi G, Bono R, Sampogna F et al. Sensitivity, specificity, and diagnostic accuracy of three dermoscopic algorithmic methods in the diagnosis of doubtful melanocytic lesions: the importance of light brown structureless areas in differentiating atypical melanocytic nevi from thin melanomas. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 759-767.

21. Dolianitis C, Kelly J, Wolfe R, Simpson P. Comparative performance of 4 dermoscopic algorithms by nonexperts for the diagnosis of melanocytic lesions. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1008-1014.

22. Carli P, Massi D, de Giorgi V, Giannotti B. Clinically and dermoscopically featureless melanoma: when prevention fails. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 957-959.

23. Haenssle HA, Krueger U, Vente C et al. Results from an observational trial:

digital epiluminescence microscopy follow-up of atypical nevi increases the sensitivity and the chance of success of conventional dermoscopy in detecting melanoma. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 980-985.

24. Menzies SW, Gutenev A, Avramidis M et al. Short-term digital surface microscopic monitoring of atypical or changing melanocytic lesions. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1583-1589.

25. Goodson AG, Florell SR, Hyde M et al. Comparative analysis of total body and dermoscopic photographic monitoring of nevi in similar patient populations at risk for cutaneous melanoma. *Dermatol Surg* 2010; 36: 1087-1098.

26. Feit NE, Dusza SW, Marghoob AA. Melanomas detected with the aid of total cutaneous photography. *Br J Dermatol* 2004; 150: 706-714.

27. Banky JP, Kelly JW, English DR et al. Incidence of new and changed nevi and melanomas detected using baseline images and dermoscopy in patients at high risk for melanoma. *Arch Dermatol* 2005; 141: 998-1006.

28. Langley RG, Walsh N, Sutherland AE et al. The diagnostic accuracy of in vivo confocal scanning laser microscopy compared to dermoscopy of benign and malignant melanocytic lesions: a prospective study. *Dermatology* 2007; 215: 365-372.

29. Pellacani G, Guitera P, Longo C et al. The impact of in vivo reflectance confocal microscopy for the diagnostic accuracy of melanoma and equivocal melanocytic lesions. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 2759-2765.

30. Gerger A, Hofmann-Wellenhof R, Langsenlehner U et al. In vivo confocal laser scanning microscopy of melanocytic skin tumours: diagnostic applicability using unselected tumour images. *Br J Dermatol* 2008; 158: 329-333.

31. Hansson J. Familial melanoma. *Surg Clin North Am* 2008; 88: 897-916, viii.

32. Santillan AA, Cherpelis BS, Glass LF, Sondak VK. Management of familial melanoma and nonmelanoma skin cancer syndromes. *Surg Oncol Clin N Am* 2009; 18: 73-98, viii.

33. Goldstein AM, Chan M, Harland M et al. Features associated with germline CDKN2A mutations: a GenoMEL study of melanoma-prone families from three continents. *J Med Genet* 2007; 44: 99-106.

34. Borg A, Sandberg T, Nilsson K et al. High frequency of multiple melanomas and breast and pancreas carcinomas in CDKN2A mutation-positive melanoma families. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1260-1266.

35. Lynch HT, Brand RE, Hogg D et al. Phenotypic variation in eight extended CDKN2A germline mutation familial atypical multiple mole melanoma-pancreatic carcinoma-prone families: the familial atypical mole melanoma-pancreatic carcinoma syndrome. *Cancer* 2002; 94: 84-96.

36. Newton Bishop JA, Gruis NA. Genetics: what advice for patients who present with a family history of melanoma? *Semin Oncol* 2007; 34: 452-459.

37. Ferrone CR, Ben Porat L, Panageas KS et al. Clinicopathological features of and risk factors for multiple primary melanomas. *JAMA* 2005; 294: 1647-1654.

38. Hansson J, Bergenmar M, Hofer PA et al. Monitoring of kindreds with hereditary predisposition for cutaneous melanoma and dysplastic nevus syndrome: results of a Swedish preventive program. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2819-2824.

39. Clark WH, Jr., From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res* 1969; 29: 705-727.

40. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3622-3634.
41. Kopf AW, Gross DF, Rogers GS et al. Prognostic index for malignant melanoma. *Cancer* 1987; 59: 1236-1241.
42. Carlson JA, Dickersin GR, Sober AJ, Barnhill RL. Desmoplastic neurotropic melanoma. A clinicopathologic analysis of 28 cases. *Cancer* 1995; 75: 478-494.
43. Greene F. *AJCC Cancer Staging Manual*. Springer 2002.
44. Faries MB, Morton DL. Surgery and sentinel lymph node biopsy. *Semin Oncol* 2007; 34: 498-508.
45. NCCN. *NCCN clinical practice guidelines in oncology: Cutaneous melanoma clinical guidelines*. In Edition 2010.
46. Doben AR, MacGillivray DC. Current concepts in cutaneous melanoma: malignant melanoma. *Surg Clin North Am* 2009; 89: 713-725.
47. Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. Management of cutaneous melanoma. *N Engl J Med* 2004; 351: 998-1012.
48. Kretschmer L, Thoms KM, Peeters S et al. Postoperative morbidity of lymph node excision for cutaneous melanoma-sentinel lymphonodectomy versus complete regional lymph node dissection. *Melanoma Res* 2008; 18: 16-21.
49. Goldstein AM, Tucker MA. Genetic epidemiology of familial melanoma. *Dermatol Clin* 1995; 13: 605-612.
50. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer* 2005; 41: 28-44.
51. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer* 2005; 41: 2040-2059.
52. Bliss JM, Ford D, Swerdlow AJ et al. Risk of cutaneous melanoma associated with pigmentation characteristics and freckling: systematic overview of 10 case-control studies. The International Melanoma Analysis Group (IMAGE). *Int J Cancer* 1995; 62: 367-376.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.



PyloPac[®]

**Primer Pack Aprobado en Chile
para erradicar HP**

**7 Días Costo Efectivo
en Erradicación**

Cómodo y Didáctico

Amplio Respaldo Clínico

Único Bioequivalente



EFICACIA • SEGURIDAD • ECONOMÍA • COMODIDAD

DIAGNÓSTICO PRECOZ DEL CÁNCER GÁSTRICO

ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN SECUNDARIA Y DIFICULTADES DEL DIAGNÓSTICO DE LESIONES PRECOCES

EARLY DIAGNOSTIC OF GASTRIC CANCER. ESTRATEGIES OF SECONDARY PREVENTION AND DIFFICULTIES TO DETECT EARLY LESIONS

DR. ALFONSO CALVO B. (1)

1. SERVICIO DE CIRUGÍA Y UNIDAD DE ENDOSCOPIA TERAPÉUTICA. HOSPITAL DR. SÓTERO DEL RÍO.

2. UNIDAD DE ENDOSCOPIA. CRS SAN RAFAEL. LA FLORIDA. S.S.M.S.O.

Email: acalvobelmar@yahoo.es

RESUMEN

El cáncer gástrico persiste como un problema importante de salud pública a nivel mundial. En Chile es la primera causa de mortalidad por tumores malignos. En 1962 se definió el concepto de cáncer gástrico precoz, pasando a ser una enfermedad curable si era pesquisado en estas etapas, con sobrevivencia de 90% o más a 5 años. La estrategia implementada en Japón para detectarlo en etapas precoces fue a través de estudios masivos en población presuntamente asintomática. Esta estrategia ha sido exitosa en los cánceres detectados en etapa precoz pero con alto costo y bajo rendimiento, no aplicable en países en desarrollo con alto riesgo. La endoscopia ha desplazado a la radiología en el estudio de las enfermedades del tubo digestivo. Otra forma de enfrentar el problema en países en desarrollo con alto riesgo, es focalizar la endoscopia en sujetos sintomáticos. Desde 1996 se desarrolla un programa de detección de cáncer gástrico mediante esta última estrategia en la comuna de La Florida, Región Metropolitana. Se presenta un análisis preliminar de 12 años de este programa y se comentan las dificultades para un diagnóstico precoz.

Palabras clave: Cáncer gástrico precoz, estudios masivos, diagnóstico, prevención secundaria.

SUMMARY

Gastric cancer continues to be an important worldwide public health problem. In Chile, it is the first cause of mortality by malignant tumors. In 1962 the concept of early gastric cancer was defined; it became a curable disease if detected at this

stage, with a five year survival rate of at least 90%. The strategy implemented in Japan for early detection was through mass survey in asymptomatic population. This strategy was successful in the proportion of cancers detected at an early stage but with high cost and low efficiency, not feasible in developing countries with high risk. Endoscopy has displaced radiology as a way of assessment of digestive tube diseases. Another approach to this problem in developing countries is focusing the endoscopy in symptomatic patients. Since 1996 a gastric detection program has been in place based on this strategy in the municipality of La Florida, in Santiago. A preliminary analysis of 12 years of this program is presented and the difficulties for early diagnosis are discussed.

Key words: Early gastric cancer, mass survey, diagnosis, secondary prevention.

INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico sigue siendo un problema de salud pública a nivel mundial. La incidencia no presenta un patrón geográfico consistente habiendo diferencias importantes entre países y dentro de un mismo país, cuyas causas no han sido aclaradas aún cuando se han planteado algunas hipótesis dentro de las cuales destacan factores raciales y nivel socioeconómico. A pesar de la declinación en las tasas de mortalidad en el siglo pasado, principalmente en los países desarrollados, actualmente es una importante causa de muertes por tumores malignos en países de Asia del Este, Europa Central y del Este y América Latina. A nivel mundial persiste como la segunda causa de muerte con cifras de fallecidos anualmente

sobre 700.000 para ambos sexos (1-3). Chile ocuparía el 5º lugar a nivel mundial entre 50 países seleccionados, en el periodo 1986-1988 (4). La tasa de mortalidad en Chile había venido declinando hasta la década de los 80 y desde esa fecha se estabilizó en cifras de alrededor 20 por 100.000 habitantes (5), representando la primera causa de muerte por tumores malignos para ambos sexos y en los hombres, y la tercera causa en mujeres y en números absolutos alrededor de 3000 muertes anuales. Como en otras partes del mundo también en nuestro país presenta importantes variaciones geográficas, con las mayores tasas de mortalidad en la VII, VIII, IX y X región y las menores, en las regiones extremas, con diferencias además en comunas de una misma región (6).

Es el doble más frecuente en el hombre que en la mujer, observación para la cual no ha habido una hipótesis clara. Aún cuando puede presentarse a cualquier edad, su frecuencia bajo los 40 años es muy baja, desde esta edad, comienza a aumentar alcanzando su mayor incidencia en el grupo entre los 60 y 80 años.

En la mayoría de los pacientes el diagnóstico es tardío estimándose la sobrevida a 5 años en alrededor de 20%. Un estudio reciente basado en registro poblacional de cáncer, muestra que la realidad nacional es aún peor, con sobrevida de 12,3% a 5 años, confirmando un estudio previo de una serie hospitalaria (12,2%) (7, 8).

Este sombrío pronóstico ha significado que la búsqueda de estrategias preventivas sean de vital importancia, por un lado identificar aquellos factores de riesgo que permitan una intervención que impida el desarrollo del cáncer, denominada prevención primaria y por otro lado identificar los grupos de mayor riesgo y definir las modalidades de investigación para un diagnóstico y tratamiento precoz, denominada prevención secundaria, cuyos objetivos son incrementar el número de pacientes pesquisados en etapa precoz, mejorar la sobrevida y disminuir la tasa de mortalidad, con métodos diagnósticos y tratamientos que tengan los menores riesgos.

PREVENCIÓN SECUNDARIA

La sobrevida del cáncer gástrico está dada por la profundidad de la lesión, el compromiso ganglionar y la presencia de metástasis. La mayor parte de los pacientes son diagnosticados tardíamente, alrededor de un 40% de pacientes ya están diseminados al momento del diagnóstico y otro porcentaje importante, con lesiones avanzadas, en que a pesar de cirugías radicales, la mayoría fallecen por persistencia y progresión de la enfermedad.

El año 1962 la Sociedad Japonesa de Endoscopia Gastroenterológica estableció el concepto de cáncer gástrico incipiente, que era aquel cáncer cuya profundidad estaba limitada a la mucosa o hasta la submucosa, independiente del compromiso ganglionar, definiendo además las características macroscópicas de estas lesiones precoces, que fueron clasificadas en protruidas, superficiales, a su vez subdivididas en tres, y ulceradas, lo que dio origen a lo que se conoce como Clasificación Japonesa de Cáncer Gástrico Incipiente, diferenciándola de la clasificación de Borrmann utilizada

para el cáncer gástrico avanzado. Al definir las características macroscópicas de estas lesiones iniciales era posible un diagnóstico y tratamiento precoz, y pasaba a ser una enfermedad curable.

PESQUISA DE CÁNCER GÁSTRICO MEDIANTE ESTUDIOS MASIVOS

Como una forma de hacer una pesquisa precoz en Japón se comienzan a realizar estudios masivos en población presuntamente asintomática, ya que se pensaba que en etapas precoces los pacientes no tenían síntomas. Los exámenes mayoritariamente son realizados por unidades móviles con equipamiento para realizar radiología contrastada miniaturizada, lo cual permite seleccionar pacientes con lesiones sospechosas y de ahí se derivan a radiología con técnicas de doble contraste y luego a endoscopia y biopsia. Este programa ha tenido bastante éxito en la pesquisa precoz. En 1993 cerca de 6 millones de personas fueron investigadas por estudio masivo, representando alrededor de un 14% de la población sobre 40 años. La tasa de detección de cáncer fue de 0,11% con un 60% de cánceres diagnosticados en etapa precoz. El costo para detectar un cáncer fue de alrededor de 5 millones de Yens y 10 millones para detectar un cáncer en etapa precoz (9). Este programa ha sido muy importante en el desarrollo del conocimiento de esta patología y también en los avances tecnológicos. Sin embargo se trata de un programa de alto costo y bajo rendimiento, imposible de llevar a cabo en países en desarrollo, con alto riesgo y por otro lado la adhesión de la población a este tipo de programas ha sido bajo.

Corea del Sur, con altas tasas de mortalidad por esta causa desde 1999, ha implementado como parte de un plan estratégico de control de cáncer, similar estrategia a la de Japón. Las personas son invitadas a participar en este programa ofreciéndoles la alternativa de radiología o endoscopia, destacando la misma situación de Japón, con bajos porcentajes de adhesión a este tipo de programas. Los factores relacionados con los bajos porcentajes de participación en programas de detección de cáncer gástrico en Corea estarían asociados a nivel de ingresos, nivel educacional, consumo de alcohol y tabaco y actitud de las personas frente a planes preventivos de salud (10).

En Chile en 1976, Hoffenberg desarrolla por primera vez un programa de detección en voluntarios sanos de una industria de la Región Metropolitana, encontrando 2 casos en 849 sujetos con un rendimiento de 0,23% (11). En 1978, Llorens inicia un programa de detección masivo, pesquisando 261 casos hasta 1986, con un rendimiento de 0,43% y 14,7% de incipientes en el grupo asintomático y un rendimiento mayor 1,27% pero con menor porcentaje de incipientes, 11% , en el grupo sintomático (12).

PESQUISA DE CÁNCER GÁSTRICO EN PACIENTES SINTOMÁTICOS MEDIANTE ENDOSCOPIA

La endoscopia con los importantes avances tecnológicos que ha tenido en los últimos años, mejorando notablemente las imágenes, ha desplazado a la radiología en el examen del tubo digestivo, siendo actualmente el método de elección en el estudio de la patología digestiva.

Es países occidentales se han incrementado en forma importante las unidades de endoscopia y endoscopistas, esto sin embargo, no ha significado una mayor pesquisa de cánceres en etapa precoz. Ni el acceso libre a las unidades de endoscopia de pacientes derivados desde la atención primaria ni la evaluación previa por gastroenterólogos ha permitido mejorar las tasas de diagnóstico precoz.

Desde el punto de vista de la sintomatología, aún cuando las etapas precoces no tienen síntomas específicos, desde hace muchos años se sabe que alrededor de un 50% de los pacientes sometidos a estudios masivos, no eran realmente asintomáticos y presentaban algún tipo de molestias digestivas (13). Por otro lado se sabe que cánceres en etapa precoz pueden tener ciclos de ulceración y cicatrización y que el uso de medicación antiulcerosa podría retardar el diagnóstico (14,15). En consecuencia existe un porcentaje de cánceres incipientes que podrían pesquisarse en etapa precoz en pacientes sintomáticos.

PESQUISA DE CÁNCER EN PACIENTES SINTOMÁTICOS EN COMUNA DE LA FLORIDA (COMUNICACIÓN PRELIMINAR)

Hallissey desarrolló un programa de detección mediante endoscopia en pacientes con dispepsia sobre 40 años y obtuvo un rendimiento de un caso cada 47 endoscopías (2%) con 26% de detección precoz y un 63% de resecabilidad (16).

RESULTADOS PRELIMINARES

Desde 1996 se desarrolla un programa de detección de cáncer gástrico mediante endoscopia en personas sintomáticas de 40 años y más, en la comuna de La Florida, Santiago. Los primeros cuatro años de este programa mostraban un rendimiento de 1,7%, mayor en los hombres (4,5%) que en las mujeres (0,7%). Un 20% de las lesiones fueron pesquisadas en etapa precoz y un 60,8% de los pacientes fueron resecados (17).

Una modificación en el programa a partir del año 2001 y concordado con los médicos de la atención primaria, ha sido el cambio de la tradicional hoja de interconsulta por una nueva hoja de derivación que permite unificar el interrogatorio gastroenterológico y una mejor selección de los pacientes a nivel primario, y en la unidad de endoscopia, mejorar la gestión en el otorgamiento de horas, priorizando adecuadamente las solicitudes, siendo las más prioritarias las de aquellos pacientes que nunca han sido sometidos a endoscopia.

Un análisis preliminar y resumen de 12 años, desde la implementación de este programa, confirma que la población derivada para endoscopia sigue siendo preferentemente del sexo femenino (70%). Se corrobora el buen rendimiento endoscópico en la detección de cáncer en pacientes sintomáticos, mejorando incluso a lo publicado anteriormente, tanto en hombre como en mujeres, como para ambos sexos. La detección de cáncer incipiente llega a un 32,5%, siendo superior en las mujeres que en los hombres, tanto en relación al total de cánceres diagnosticados, como porcentaje de los pacientes resecados, 40,3% y 47,5%, con una resecabilidad en las mujeres de un 76,6%, confirmando que, a pesar que el

rendimiento en la detección de cáncer es más bajo en las mujeres que en los hombres, la consulta sería más precoz. La sobrevida a 5 años de todos los casos diagnosticados ha sido de 41,5%, siendo mayor en las mujeres que en los hombres (Tabla 1) (18), casi 4 veces a la sobrevida del registro poblacional de Valdivia (12,3%) (7) y superior, aún cuando no son comparables por tratarse de poblaciones diferentes, a la última serie quirúrgica publicada en Chile (33%)(19).

Se puede concluir que la estrategia utilizada en pacientes sintomáticos logra un buen rendimiento en la detección de cáncer, con porcentajes de cánceres incipientes aceptables, especialmente en las mujeres en que los resultados se acercan a los obtenidos por los estudios masivos y que mejora definitivamente la sobrevida. La respuesta de sí, este programa de prevención secundaria ha logrado disminuir la tasa de mortalidad en la comuna, se desconoce.

En el año 2006 el cáncer gástrico fue incorporado en el plan AUGE, con una estrategia similar, que permitió implementar en todo el país la tecnología requerida y el financiamiento para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes en plazos definidos, además de asegurar la identificación de los portadores de *Helicobacter pylori* mediante test de Ureasa y su erradicación, desconociéndose hasta la fecha, los resultados de la implementación de este estrategia a nivel nacional.

TABLA 1. PROGRAMA DE PESQUISA CÁNCER GÁSTRICO COMUNA DE LA FLORIDA PERIODO 1996-2008 (DATOS PRELIMINARES)

	Hombres (%)	Mujeres (%)	Total (%)
Rendimiento endoscópico en detección de cáncer	5,2	1,1	2,3
Incipientes / Total de cánceres	28,7	40,3	32,5
	Frec. absoluta 45/157	Frec. absoluta 31/77	Frec. absoluta 76/234
Resecabilidad	63,0	76,6	67,5
Incipientes / Total de resecados La diferencia absoluta de los ca incipientes pesquisados y los que se resecaron son 9. Estos no fueron a resección porque tenían contraindicación médica y rechazaron el tratamiento.	39,4	47,5	42,4
	Frec. absoluta 39/99	Frec. absoluta 28/59	Frec. absoluta 67/158
Sobrevida a 5 años	35,9	52,8	42,5

DIFICULTADES DEL DIAGNÓSTICO

Del conocimiento y experiencia adquirida en el desarrollo de este programa se podría concluir que habría al menos tres factores que dificultan el diagnóstico:

-de los pacientes: una forma de comprender la importancia de las latencias entre el inicio del cáncer, aparición de síntomas y el diagnóstico y tratamiento del paciente, es conocer la historia natural del cáncer gástrico. Tsukuma estudia pacientes con diagnóstico de cáncer incipientes que por alguna razón no fueron operados o la cirugía fue postergada, concluyendo que a los 44 meses el 50% de los pacientes había progresado a avanzados (20). Kohli estudia el aumento del volumen tumoral y estima que el tiempo de duplicación tumoral en los incipientes va de 1,6 a 9,5 años y en los avanzados de 69 a 305 días (21). Como conclusión se puede decir que tanto en los avanzados como incipientes habría tumores de crecimiento lento y otros de crecimiento más agresivo.

Un estudio reciente chileno ha mostrado que muchos pacientes tuvieron largos periodos sintomáticos antes de confirmarse el diagnóstico (22), ratificando los hallazgos del registro de Valdivia (7). Una explicación para esta latencia entre la aparición de síntomas y la consulta, podrían ser factores similares a la baja adhesión en los programas de pesquisa desarrollados en Corea como son, bajo nivel socioeconómico, baja escolaridad, alcoholismo y tabaquismo, todos factores de riesgo asociados a cáncer gástrico (10). El éxito de este programa en las mujeres estaría dado además, por la cultura de estas a una mayor receptividad hacia los programas de prevención y control. Por lo tanto un importante avance sería crear conciencia en la población, especialmente masculina, mediante campañas de educación, a consultar precozmente frente a una dispepsia o epigastralgia de intensidad variable que dure más de 15 días y no recibir medicación o automedicarse con drogas antiulcerosa sin tener un diagnóstico endoscópico. Por otro lado las unidades de endoscopia debieran, especialmente las del sector público, mejorar la gestión de sus unidades y lograr seleccionar y priorizar aquellos pacientes que requieren con más urgencia un examen endoscópico.

-calidad de la endoscopia: el diagnóstico de las lesiones precoces es un desafío para el endoscopista ya que son lesiones sutiles y fácilmente no detectadas. El valor del diagnóstico endoscópico descansa en la acuciosidad del endoscopista en observar en detalle las diversas zonas anatómicas y poder detectar cualquier irregularidad de la mucosa. El uso de tinción durante el examen endoscópico ha sido un complemento importante en la detección de estas irregularidades y definir con más precisión el lugar para la toma de biopsia. Los avances tecnológicos desde los equipos de fibra hacia videoendoscopios electrónicos han mejorado ostensiblemente la visión de la mucosa proporcionando imágenes de alta resolución. A pesar del enorme conocimiento acumulado y los importantes avances tecnológicos, estudios realizados en Japón han demostrado que el porcentaje de falsos negativos puede llegar a un 19% (23). Se puede suponer que estas cifras debieran ser mayores en Occidente aún cuando no hay trabajos similares que lo avalen. Uno de los factores que puede influir, es que la mucosa gástrica, a diferencia de otras mucosas del

tubo digestivo, presenta muchos cambios inflamatorios e histológicos a través del tiempo, como consecuencia de la alimentación, el consumo de sustancias irritantes, medicamentos, infecciones bacterianas y virales, lo que dificulta el diagnóstico endoscópico.

Otra dificultad está dada por **las características macroscópicas** de las lesiones precoces, algunas como el tipo I y III según la clasificación japonesa son de fácil visualización, aún cuando en este último caso, el diagnóstico diferencial con una úlcera péptica solo es posible mediante el estudio histológico. El tipo IIc definido como semejante a una cicatriz por la convergencia de pliegues, es relativamente fácil de visualizar, pero en algunos casos esta convergencia es muy tenue (Figura 1) o en otros casos y solo se observa un área deprimida (Figura 2). El tipo IIa y especialmente el IIb, son las lesiones que presentan las mayores dificultades de identificar, el primero por ser una lesión plana levemente solevantada (Figura 3) y el segundo por ser plana y solo destaca un cambio de coloración localizado de la mucosa (Figura 4). En estas lesiones la sospecha es mayor

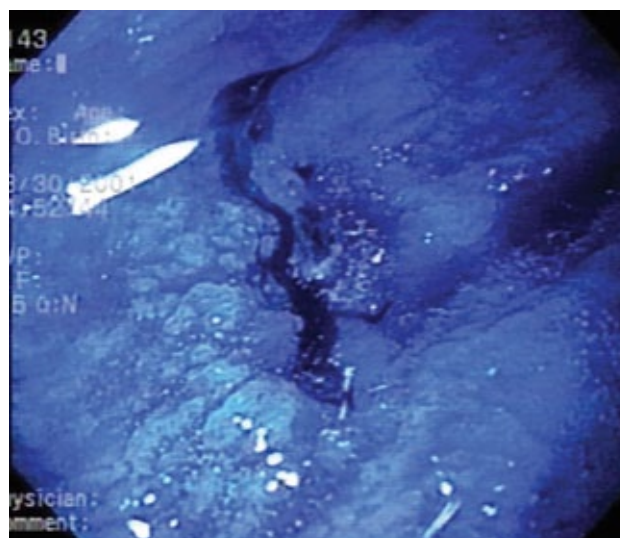


Figura 1. II c antral (sin y con tinción de Indigo carmin).

cuando además del cambio de color, se observan puntos rojos y/o puntos erosivos (Figura 5).



Figura 2. Il c angular (sin convergencia de pliegues).

Un tercer factor se refiere a la **localización de las lesiones**. A pesar que con los modernos endoscopios es posible no tener zonas ciegas, existen áreas que presentan mayores dificultades. En nuestra serie pudimos determinar que tanto los avanzados como incipientes se originan mayoritariamente en el cuerpo gástrico (16). Un análisis más detallado y con un mayor número de casos en etapa precoz, ya que en los avanzados por el diámetro de las lesiones es difícil precisar el lugar anatómico de origen, hemos podido establecer que existirían áreas de la mucosa gástrica con mayor riesgo de desarrollar cáncer. Estas áreas corresponderían en primer lugar, a la mitad superior del cuerpo gástrico; un 50% de las lesiones diagnosticadas estaban localizadas en esta zona, predominando la cara posterior y en segundo lugar la curvatura menor. El segundo lugar anatómico como área de riesgo sería la zona angular; un 24 % de las lesiones estaban ubicadas en el ángulo, curvatura menor y ambas caras (Tabla 2) (datos no publicados).

-biopsia endoscópica: la confirmación diagnóstica de la sospecha de cáncer es mediante el estudio histológico. Una limitación importante de la biopsia endoscópica es el tamaño de la muestra. En lesiones precoces, no siempre hay correspondencia entre la visión endoscópica y los hallazgos histológicos, existiendo casos con heterogeneidad dentro de la muestra, con atipias celulares y glandulares de diferente grado. Sin embargo el

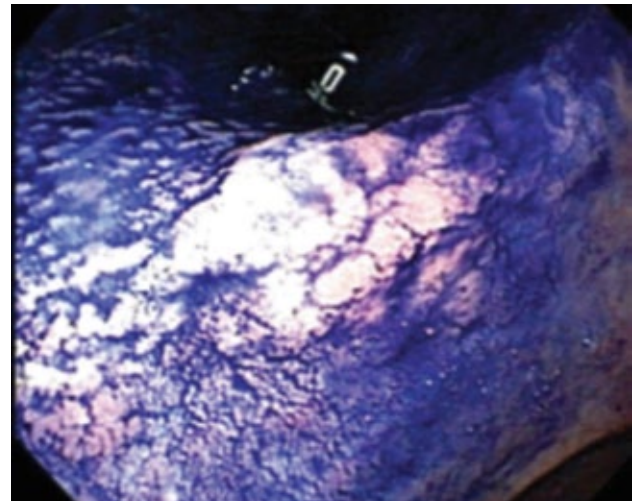


Figura 3. Il a (sin y con tinción de Indigo carmín).

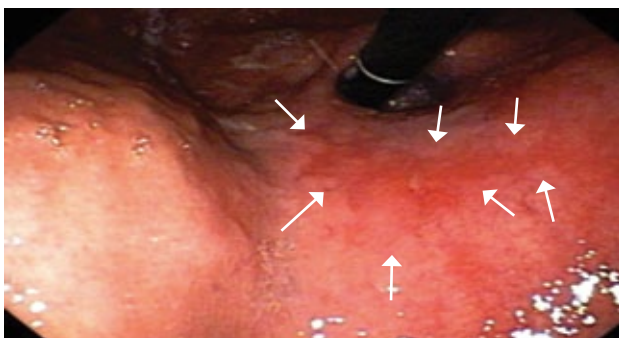


Figura 4. Il b curvatura menor corporal subcardial.



Figura 5. Il b curvatura menor corporal.

TABLA 2. DISTRIBUCIÓN SEGÚN LOCALIZACIÓN ANATÓMICA. 1996-2006 N=62(*)

	Píloro	Antro	Ángulo	Cuerpo ½ inf.	Cuerpo ½ sup.	Fondo	Cardias	Total
	2					1	2	5
Cara anterior		2	3	2				5
Curvatura menor			9		11			22
Cara posterior			3		20			26
Curvatura mayor		4		4				5
TOTAL	2	6	15	6	31	1	2	63 (**)

(**) 3 pacientes con doble foco

(*) 2 pacientes con GST previa no se consideran

punto de mayor discusión es el criterio utilizado para el diagnóstico histológico de cáncer gástrico y la interpretación de lesiones borderline. Como una forma de aclarar y objetivar estas diferencias fueron invitados a Tokio ocho reconocidos patólogos de EE.UU., Europa y Japón a una reunión donde cada uno debía analizar 35 muestras histológicas obtenidas de biopsias o resecciones endoscópicas debiendo fundamentar las razones del diagnóstico de cada lesión. Las muestras incluían desde epitelio reactivo hasta lesiones definitivamente cancerosas. Los resultados se muestran en la Tabla 3, donde se puede apreciar que salvo para el diagnóstico de epitelio reactivo, donde existe concordancia entre patólogos occidentales y japoneses, en el resto de las lesiones las diferencias son marcadas, solo un 20% de las lesiones fueron definitivamente cáncer para los patólogos

occidentales contra un 80% de los patólogos japoneses. Para los patólogos japoneses bastaría para el diagnóstico de cáncer solo las alteraciones celulares, en cambio para los patólogos occidentales además de las alteraciones celulares, debieran haber cambios en la estructura glandular.

Pero además existirían diferencias entre patólogos con una misma escuela, diferencias que son más marcadas entre los patólogos occidentales corroborando las dificultades del diagnóstico de estas lesiones iniciales.

Las dificultades en la interpretación de la biopsia se confirman al analizar la serie de incipientes diagnosticadas en el programa. Hubo correlación entre la sospecha endoscópica y la confirmación histológica en el 62,3%;

TABLA 3. DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO: VARIACIONES INTEROBSERVADORES

DIAGNÓSTICO	Criterio Occidental				Criterio Japonés					
	KL	RR	PS	TOTAL	MS	MI	YK	TS	HW	TOTAL
Epitelio Reactivo	2	3	1	6 (6%)	1	2	3	3	2	11 (6%)
DBG/Adenoma	3	8	9	20 (19%)	1	1	1	1	1	5 (3%)
DAG/Adenoma	14	8	17	39 (37%)	1	1	2	2	1	7 (4%)
Sospecha de Ca	7	7	5	19 (18%)	0	4	5	3	0	12 (7%)
Definitivamente Ca	9	9	3	21 (20%)	32	27	24	26	31	140 (80%)
TOTAL	35	35	35	105 (100%)	35	35	35	35	35	175 (100%)

Lancet 1997; 349: 1725-1729.

el resto requirió 2 o más estudios adicionales para confirmar el diagnóstico. Por otro lado en un 8% el diagnóstico fue hecho por el estudio histológico frente a una lesión presuntamente benigna (Tabla 4) (datos no publicados).

Como consecuencia de esto se ha propuesto una clasificación para la biopsia endoscópica que debiera ser incluida en el informe de la biopsia y permitiría al endoscopista definir que pacientes deben controlarse endoscópicamente hasta tener un diagnóstico preciso (24).

La relación entre patólogos y endoscopistas debiera ser de una estrecha

colaboración y tener reuniones conjuntas especialmente de los casos de difícil interpretación y de aquellos pacientes con diagnóstico definitivo de cáncer incipientes en los cuales se plantean tratamientos menos agresivos, donde una parte importante de la decisión es el resultado histológico.

Por último los conocimientos que se entregan en las escuelas de medicina, tanto en pre como postgrado, debieran poner énfasis en la prevención secundaria como así mismo en la prevención primaria. A nivel poblacional fomentar campañas publicitarias que permitan educar en medidas preventivas.

TABLA 4. CONCORDANCIA ENDOSCOPIA-HISTOLOGÍA EN CÁNCER GÁSTRICO INCIPIENTE. PERÍODO 1996-2006 (62)

Endoscopia	Diagnóstico Histológico						
Lesión Sospechosa (57)	CA	Displasia Intensa	Displasia Moderada	Atipias	Adenoma	Gastritis Cronica	Metaplasia
1ª Endoscopia	38	5	4	7	1	2	
2ª Endoscopia	14	2	2				1
3ª Endoscopia	2	2	1				
4ª Endoscopia	2	1					
5ª Endoscopia		1					
6ª Endoscopia	1						
LESIÓN BENIGNA (5)	5						

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Pisani P, Parkin D, Bray F, Ferlay J. Estimates of the Worldwide Mortality From 25 Cancers in 1990. *Int. j. Cancer*; 1999; 83: 18-29.
- Kamangar F, Dores G, Anderson W. Patterns of Cancer Incidence, Mortality, and Prevalence Across Five Continents: Defining Priorities to Reduce Cancer Disparities in Different Geographic Regions of the World. *J. Clin. Oncology* 2006; 24:2137-2150.
- Ferlay J, Shin H, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin D. Estimates of Worldwide burden of cancer in 2008: Globocan 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893- 2917.
- Muir C, Harvey A. Cancer of the stomach: overview. Sugimura T and Sasako M. *Gastric Cancer . United States. Oxford University Press.*1997. 3-21
- Serra I, Baéz S, Serra J, Calvo A, Decinti E. Evolución epidemiológica reciente del cáncer gástrico en Chile y el mundo. *Rev Chil Cir* 1997; 129:749-755.
- Icaza G, Nuñez L, Torres F, Díaz N, Varela D. Distribución geográfica de mortalidad por tumores malignos de estómago, tráquea, bronquios y pulmón, Chile 1997-2004. *Rev Med Chile* 2007; 135:1397-1405.
- Heise K, Bertran E, Andia M, Ferrecio C. Incidence and survival of stomach cancer in a high risk population of Chile. *World J Gastroenterol* 2009;15: 1854-1862.
- Cenitagoya G, Bergh C, Klinger J. A Prospective Study of Gastric Cancer. *Dig Surg* 1998;15:317-322.
- Oshima A. Secondary Prevention: screening methods in high incidence areas. Sugimura T and Sasako M. *Gastric Cancer . United States. Oxford University Press.*1997. 199-212.
- Kwon Y, Lim H, Lee K, Cho B, Park M, Son K and Park S. Factors associated with use of gastric cancer screening services in Korea. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3653 - 3659.
- Hoffenberg P, Bahamondes G, López H, Cozzi V, Rufin F, Dávila M et al. Pesquisa endoscópica de lesiones gástricas en voluntarios aparentemente sanos. *Rev Med Chile* 1978;106:586-590.
- Llorens P. Gastric Cancer Mass Survey in Chile. *Semin Surg Oncol.* 1991, 7: 339-343.
- Maruyama M, Kimura K. Early Gastric carcinoma presenting as dyspepsia. Val Heatley R, Moncur P. *Dyspepsia: The Clinical Consequences.* U.K. Blackwell Science Ltd. 2000; 175-186.
- Sakita T, Oguro Y, Takasu S, Fukutomi H, Miwa T, Yoshimori M. Observations on the healing of ulcerations in Early Gastric Cancer. *Gastroenterology* 1971;60:835-843
- Griffin SM, Raimes SA. Proton pump inhibitors may mask early gastric cancer. *BMJ* 1998; 317: 1606-1607.
- Hallissey M, Allum W, Jewkes A, Ellis D, Fielding J. Early detection of gastric

cancer. *BMJ* 1990; 301: 513-515.

17. Calvo A, Pruyas M, Nilsen E, Verdugo P. Pesquisa poblacional de cáncer gástrico en pacientes sintomáticos digestivos, período 1996-2000 *Rev Med Chile* 2001;129:749-755.

18. Calvo A, Galleguillos B, Baèz S, Díaz A, Pruyas M, Nilsen E, et al. Results of a Population-Based Gastric Cancer Screening Program Conducted in Chile 1996-2008. *Digestive Disease Week 2011, Abstract Su 1161*.

19. García C, Benavides C, Apablaza S, Rubilar P, Covacevich R, Peñaloza P, Guerra J, Horwitz B, Domancic P, Bustamante M, Romero C. Resultados del tratamiento quirúrgico del cáncer gástrico. Análisis de 423 casos. *Rev Med Chile* 2007;135: 687-695.

20. Tsukuma H, Oshima A, Narahara H, Morii T. Natural history of early gastric cancer: a non-concurrent, long term, follow up study. *Gut* 2000; 47: 618-621.

21. Kholi Y, Kawai K, Fujita S. Analytical Studies on Growth of Human Gastric Cancer. *J Clin Gastroenterol* 1981;3:129-133.

22. Muller B, De La Fuente H, Barajas O, Cardemil B, Vila A, Mordojovich E, et al. Registro de evaluación de tratamiento de cáncer gástrico en Chile (REGATE): Características clínicas basales de 523 pacientes. *Rev Chi Cir* 2011; 63:147-153.

23. Hosokawa O, Tsuda S, Kidani E, Watanabe K, Tanigawa Y, Shirasaki S et al. Diagnosis of Gastric Cancer up to three years after negative upper Gastrointestinal Endoscopy. *Endoscopy* 1998; 30 :669-674.

24. Japanese Research Society for Gastric Cancer. Part III Group. Classification of Gastric Biopsy Specimens. Japanese Classification of Gastric Carcinoma. First English Edition 1995. Japon. Ed Kanehara&CO., Ltd. Tokyo.

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

EN SALUD, HAY MEJORES FORMAS DE AHORRAR.

Instala un dispensador Elite y ahorra en costo, no en calidad.



Sabanillas · Toallas de papel · Papel Higiénico

Servilletas de papel blancas · Servilletas de papel impresas · Jabones

Instalación y entrega de dispensadores sin costo. (*)

40% de ahorro en Papel Higiénico y un 25% en Toallas de Papel (**)
Servicio y productos especializados · Amplia red de distribuidores en todo Chile.



www.elite-empresas.cl (2) 366-6460

(*) Dispensadores en comodato, sin costo, asociados a la compra y uso exclusivo de productos Elite.

(**) En base a estudio externo realizado por centro de estudios CORPA S.A. en 20 empresas de distintos tamaños y rubros, comparando el consumo de papel entre productos Elite para Empresas y rollos comunes.

CÁNCER DE LA VESÍCULA BILIAR: ESTUDIOS NECESARIOS PARA EL DISEÑO DE ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN Y DIAGNÓSTICO PRECOZ

GALLBLADDER CANCER: NECESSARY STUDIES TO DESIGN STRATEGIES FOR
PREVENTION AND EARLY DIAGNOSIS

DR. JUAN CARLOS ROA S. (1), DRA. CATERINA FERRECCIO R. (2), DR. JUAN FRANCISCO MIQUEL P. (3)

1. DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA, LABORATORIO DE PATOLOGÍA MOLECULAR. FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD DE LA FRONTERA.

2. DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA, PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE.

3. DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGÍA. PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE.

Email: jcroa@ufro.cl

FINANCIADO POR FONDECYT GRANT N° 1090171 A JCR; FONDECYT 1080325 Y CONICYT/BMBF N° 170-2009 A JFM.

RESUMEN

Chile tiene la mayor tasa de incidencia de cáncer de vesícula biliar (CVB) en el mundo (> 30 por 100.000). Siendo la principal causa de muerte por cáncer entre las mujeres chilenas.

Para diseñar estrategias de prevención y diagnóstico precoz del CVB hay que entender los factores etiológicos del proceso carcinogénico vesicular. Hay consenso que para el desarrollo de este cáncer concurren factores -genéticos, hormonales, infecciones crónicas, e inflamaciones crónicas asociadas a litiasis vesicular; y también que este cáncer ocurre en condiciones de pobreza. Desafortunadamente es insuficiente el conocimiento sobre la carcinogénesis vesicular, sobre el mecanismo de acción de los factores de riesgo clásicos y sobre cuáles son relevantes en la iniciación y promoción del CVB. En este artículo centramos la discusión en la litiasis vesicular, considerado el principal factor de riesgo del CVB. Se analiza las estrategias de prevención y control y se discuten los programas actuales. Finalmente se presentan dos estudios sobre factores de riesgo y de susceptibilidad

para CVB que están siendo implementados en Chile.

Palabras clave: Cáncer de la vesícula biliar; litiasis, susceptibilidad genética; factores etiológicos: prevención y detección precoz.

SUMMARY

Chile has the highest gallbladder cancer (GBC) incidence rate in the world (>30 per 100,000 person-years) and is the leading cause of cancer deaths among Chilean women.

To design strategies of prevention and early diagnosis of GBC we must understand the etiological factors of the gallbladder carcinogenic process; There is consensus that in the development of this cancer concurs genetic and hormonal factors, infection, and chronic inflammation associated with lithiasis; and that is strongly associated with poverty conditions; But unfortunately there is not enough information about this process or how the classic

risk factors associated play a role in its development. There is also no information on which are important in the initiation and promotion of GBC. In this article we focus the discussion in gallstones, considered the main risk factor for GBC. We analyze some strategies of prevention and control and discuss some aspects of the current program. Finally we will point out two studies on risk factors and genetic susceptibility to GBC that are being implemented in Chile.

Key words: Gallbladder cancer; gallstones, genetic susceptibilities; etiological factors. Prevention and early detection.

MAGNITUD DEL PROBLEMA DEL CVB

El cáncer de la vesícula biliar (CVB) representa el 3% de los tumores malignos a nivel mundial y ocupa el quinto lugar de frecuencia entre las neoplasias malignas del tracto digestivo, después de los cánceres de estómago, colon, recto y esófago (1). Afecta a las mujeres 2 a 6 veces más que a los hombres y su incidencia aumenta progresivamente con la edad en ambos sexos (2-6). Las tasas de incidencia de CVB varían considerablemente por ubicación geográfica y origen étnico. En general, son más altas en países sudamericanos como Chile, Ecuador, Colombia y Uruguay; Europa oriental, en la República Checa, Eslovaquia y Polonia; Corea, India, China y la población Hispana en Estados Unidos (7).

Chile tiene la mayor tasa de incidencia de CVB en el mundo (> 30 por 100.000 hab.). Siendo la principal causa de muerte por cáncer entre las mujeres de chilenas y la cuarta causa de muerte por cáncer en los hombres después del cáncer de estómago, próstata y pulmón. A pesar del avance de la medicina y la cirugía sigue siendo un cáncer altamente letal en Chile con sobrevidas globales no superiores al 10% a cinco años, independientemente del lugar de atención (8, 9).

Por ello, es necesario diseñar estrategias de prevención y diagnóstico precoz del cáncer de vesícula biliar, lo que requiere entender los factores etiológicos del proceso carcinogénico vesicular. Desafortunadamente no hay suficiente información sobre este proceso ni sobre cómo actúan los factores de riesgo clásicos asociados a esta enfermedad (obesidad, hormonales, genéticos, litiasis, inflamación e infección crónica); tampoco hay información sobre cuáles son relevantes en la iniciación y cuáles en la promoción del cáncer de la vesícula biliar.

OBJETIVOS DEL ARTÍCULO

A continuación haremos una reseña del principal factor de riesgo conocido asociado al cáncer vesicular, la litiasis vesicular. Discutiremos algunas consideraciones que podrían ser útiles en los programas actuales y futuros, enfocados en la prevención y el diagnósti-

co precoz del CVB. Para finalizar haremos mención a dos estudios sobre factores de riesgo y de susceptibilidad para CVB que están siendo implementados en Chile. Estos estudios se suman a reportes previos sobre caracterización epidemiológica y molecular de este tumor.

LA LITIASIS VESICULAR

Magnitud del problema

La presencia de cálculos biliares es el principal factor de riesgo identificado para el CVB (10). En los Estados Unidos, alrededor de 10-15% de los hombres y 20-25% de las mujeres con más de 50 años tienen cálculos biliares, pero el riesgo de desarrollar cáncer de vesícula biliar absoluto es muy bajo (9-10). En Chile se ha comunicado que la prevalencia de cálculos biliares en las mujeres mayores de 50 años es de 60%, dos veces más alto que en la mayoría de las poblaciones (11). La prevalencia de los cálculos biliares es significativamente mayor en la población Mapuche, que en la población Hispana (12). La mayoría de cálculos biliares en la población chilena son cálculos de colesterol, relacionadas muy probablemente con susceptibilidad genética y factores de estilo de vida, en particular con algún tipo de dieta (no bien definida), con desarrollo de resistencia insulínica y sobrepeso/obesidad. En diversos estudios la presencia de cálculos biliares asociados a CVB se han reportado en un 60-95% de los casos (7). Estudios realizados en los países occidentales, que tienden a tener tasas más bajas de incidencia de CVB, han demostrado que los cálculos de colesterol representan aproximadamente el 80% a 90% de todos los cálculos en el mundo occidental (13, 14). En un estudio reciente en Shanghai, se estimó que el 80% (95% CI 75-84%) de los cánceres de la vesícula biliar puede atribuirse a cálculos biliares (10) y que estos cálculos generaban un riesgo 24 veces mayor a desarrollar cáncer de la vesícula biliar (10).

MECANISMO DE LA CARCINOGENESIS ASOCIADA A LITIASIS VESICULAR

Aunque los cálculos biliares sistemáticamente se han vinculado al cáncer de la vesícula biliar, no están claros los mecanismos subyacentes involucrados. No obstante se ha sugerido que la inflamación crónica generada por la presencia de cálculos biliares y bilis litogénica, desempeña un papel importante en la carcinogénesis biliar. El estrés oxidativo generado por la liberación de radicales libres, con las consiguientes alteraciones epigenéticas y potencial inactivación de mecanismos reparadores del ADN, con la subsiguiente acumulación de alteraciones genéticas, son una buena alternativa para explicar el proceso carcinogénico de la vesícula biliar (15). Más aun, en el estudio realizado en Shanghai en el año 2005, se mostró que la historia de inflamación de la vesícula biliar se asoció con mayor riesgo de CVB (16), mientras que el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se asoció a una reducción del riesgo (17). Algunas variantes de genes implicados en la inflamación, incluyendo PTGS2, IL8 y IL10, se han asociado también con mayor riesgo de cáncer de vías biliares (18). Al

igual que la obesidad, el síndrome metabólico se asoció con un mayor riesgo de desarrollar CVB (16, 19).

GENES ASOCIADOS A LITIASIS

El campo de la epidemiología genética ha evolucionado rápidamente en los últimos años, actualmente se estima que aproximadamente entre un 25 a 50% del riesgo de desarrollar colelitiasis puede estar genéticamente determinado (20). La enfermedad litiasica por cálculos de colesterol (y por ende CVB) es sin duda multifactorial y existen subgrupos de pacientes con diferentes mecanismos patogénicos. Así, se han identificado alteraciones monogénicas de rara ocurrencia en la población que generan elevado riesgo a desarrollar litiasis vesicular (genes ABCB4, ABCB11, CYP7A1, ApoB). Sin embargo, al igual que otras enfermedades metabólicas complejas, los determinantes genéticos de la enfermedad litiasica (y CVB) son probablemente multigénicos (21, 22). Mediante estudios de GWAS ("genome-wide association studies"), utilizando cohortes expandidas de casos y controles y técnicas de tamizaje genómico total, se han podido identificar las primeras determinantes genéticas de la litiasis vesicular (20, 23, 24). Una variante genética única en el primer exón del gen ABCG8, denominada ABCG8-D19H, se asocia con un riesgo 3 y 7 veces mayor para la presencia de litiasis, cuando un sujeto es heterocigoto u homocigoto para esta variante, respectivamente. Esto ocurre tanto en poblaciones alemanas, chilenas, del este de Europa y Asiáticas (20, 23). Este hallazgo es coherente con los mecanismos patogénicos de la enfermedad, ya que se sabe que el gen ABCG8 se expresa en la membrana canalicular de los hepatocitos y en el intestino delgado y actúa en forma combinada con otro gen homólogo ABCG5, facilitando la secreción de colesterol hacia la bilis o hacia el lumen intestinal (25). Se postula que esta variante de riesgo ABCG819H generaría una ganancia de función de la proteína, incrementando en forma sostenida la secreción biliar de colesterol, favoreciendo de esta forma la generación de litiasis biliar de colesterol (20, 23).

GENES ASOCIADOS A CVB

Es importante destacar que en estudios más recientes, esta misma variante ha demostrado estar asociada también a mayor riesgo de CVB, lo más probable, que sea en el contexto de litiasis vesicular. Esto ha sido sugerido en estudios de India y Asia, como también en un relevante estudio en población Danesa (26-28). En este último estudio se sugiere que esta única variante pudiera ser responsable de al menos el 25% de la incidencia de CVB. Estos hallazgos permiten ser optimistas en relación a la utilidad práctica de conocer la presencia de una variable de riesgo en poblaciones o grupos susceptibles, donde sería posible focalizar esfuerzos de prevención primaria por ejemplo con priorización de colecistectomía preventiva a aquellas personas con una variante de riesgo.

Un segundo estudio relevante recientemente publicado, demostró que la variante genética que determina síndrome de Gilbert se asocia

a niveles de bilirrubina plasmática, UGT1A1, es una determinante de riesgo para litiasis vesicular de colesterol en el hombre, pero no en la mujer (población alemana y replicada en cohorte chilena y Argentina) (29). Por ahora desconocemos si esta variante se asocia a riesgo de CVB. Recientemente, una cantidad creciente de estudios genéticos han sugerido que el riesgo de CVB puede estar vinculado a variantes genéticas en genes involucrados en vías de inflamación, reparación del ADN, metabolismo de los lípidos y señalización de hormonas sexuales (18). Específicamente, la variante Ex10 + 837TC (rs5275) en PTGS2 (30), el gen que codifica la enzima ciclooxigenasa-2 (COX-2), que participa en respuestas inflamatorias relacionadas con prostaglandina, se asoció con mayor riesgo de desarrollar CVB. También se ha encontrado un mayor riesgo de CVB con variantes del gen del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), para el cáncer de las vías biliares con un haplotipo de IL8RB y para los cálculos biliares con IL8, IL8RB, RNASEL y variantes NOS2 (18). Sin embargo estos estudios se realizaron con grupos pequeños de casos y requieren ser replicados para confirmar su relevancia en el riesgo de desarrollar CVB.

LITIASIS Y CVB

El 2 a 3% de los pacientes con colelitiasis sintomática en Chile tiene CVB al momento de la colecistectomía (3, 31, 32). Cuando los cálculos son únicos, la presencia de un cálculo vesicular grande, >3cm, comparados con aquellos <1cm, incrementa en 9 veces el riesgo a desarrollar CVB. En el contexto de colelitiasis múltiple, recientemente se ha demostrado que, el volumen de los cálculos y no el tamaño, se correlaciona con riesgo de CVB. Así, volúmenes de cálculos de 6, 8 y 10 ml confieren riesgo mayor para CVB de 5, 7 y 11 veces respectivamente (33). Tanto el tamaño como el volumen de los cálculos con seguridad representan indicadores del tiempo de evolución de la enfermedad vesicular en los pacientes. Cabe destacar que en Chile, a diferencia de países desarrollados, el 75% de los casos la enfermedad se asocia a cálculos múltiples (12). El grosor de la pared vesicular como variable independiente no parece asociarse a CVB, pero sí algunos otros aspectos ecográficos específicos de la pared vesicular (34). Esta información es relevante, ya que su evaluación sistemática durante los estudios diagnósticos ecográficos permitiría identificar a pacientes litiasicos de mayor riesgo para CVB. Sin embargo, el análisis de estas variables no son incluidas en los estudios ecográficos de rutina en la práctica médica actual.

PREVENCIÓN DEL CVB: ROL DE LA COLECISTECTOMÍA EN COLELITIASIS

En teoría el CVB es completamente prevenible mediante colecistectomía oportuna electiva en individuos de alto riesgo (portadores de colelitiasis en riesgo de CVB). El MINSAL ha reconocido el problema y por ello a fines del año 2007 incluyó dentro del programa GES-AUGE (Garantías Explícitas en Salud) la colecistectomía priorizada para pacientes con colelitiasis sintomáticas y en edades de 35 a 49 años.

(http://www.gobiernodechile.cl/plan_auge/que_garantiza31.asp).

Sin embargo, esta costosa intervención genera tensión en los sistemas de salud y esta estrategia no necesariamente logrará el objetivo de disminuir en forma significativa las tasas de mortalidad por CVB en la mujer chilena.

Se ha estimado que en Chile existen en la actualidad más de 1.200.000 personas con colelitiasis. Un 50% de ellas son o serán sintomáticas en algún momento de sus vidas y requerirán de una colecistectomía (32). Si consideramos que 2 a 3% de los pacientes con colelitiasis sintomática tienen o desarrollarán CVB (3, 35), debemos esperar 12000 a 18000 personas con CVB en los próximos años. Es importante destacar que desconocemos cual es el riesgo de CVB en los sujetos con colelitiasis asintomática en nuestro medio y por lo tanto, cual es la conducta que debemos tener con ellos. Casi toda la información disponible hasta la fecha proviene de estudios en casos sintomáticos. Si pensamos que el proceso inflamatorio es un evento importante en la carcinogénesis, se podría asumir que la ausencia de sintomatología va acompañada de menor inflamación, debido a menor cantidad de episodios agudos que conllevan por tanto, menor daño epitelial y menor intensidad en los procesos de reparación tisular y regeneración epitelial que en los casos sintomáticos y por tanto a menor riesgo carcinogénico. En países desarrollados las evidencias clínicas y guías clínicas son claras en sugerir una conducta expectante en personas con colelitiasis asintomática (21), pero esta conducta es aún controversial en países como el nuestro con elevadas tasas de mortalidad por CVB (36, 37). Es evidente que en este contexto, los sistemas de salud pública en países con esta realidad epidemiológica no pueden proyectar efectuar decenas de miles de colecistectomías anualmente. Con las tasas actuales de colecistectomías en Chile de ~30.000 por año (32) (www.minsal.cl), se estima que se evitan entre 300 y 900 CVB anualmente. Incrementando en 12.500 las colecistectomías anuales en pacientes con colelitiasis sintomática no seleccionados, se evitarían ~150 casos adicionales de CVB, sin un impacto mayor en las tasas de mortalidad por CVB (38, 39). Se ha estimado que sería necesario incrementar en al menos 3 a 4 veces el número de colecistectomías que se efectúan en Chile anualmente para llevar las tasas de mortalidad por este cáncer a estándares aceptables. Es una realidad que las tasas de colecistectomías actuales en Chile están por debajo de estándares internacionalmente aceptados, y que para alcanzar estándares europeos por ejemplo, se requeriría incrementar en 2 veces las tasas de colecistectomías. Las tasas de colecistectomías no se han modificado sustancialmente en las 2 décadas pasadas, lo que no sorprende dado que el programa GES actual, no está destinado específicamente a incrementar las tasas de colecistectomías sino que a priorizarlas en un grupo etario específico. Tampoco está orientado al grupo donde es esperable la mayor tasa de casos de cánceres en etapas incipientes, que son justamente las mujeres mayores de 50 años. En la opinión de los autores, se avanzaría en forma más eficiente en la prevención del CVB en Chile, reconociendo factores de riesgo adicionales específicos, fáciles de evaluar en la población y factibles de implementar como exámenes de tamizaje para priorizar en forma más

eficiente las intervenciones (colecistectomía electiva-dirigida) y ampliando la edad a lo menos hasta los 69 años de edad para disminuir las tasas de mortalidad por CVB en Chile.

NUEVOS ESTUDIOS ORIENTADOS A IDENTIFICAR MARCADORES DE RIESGO DE CVB EN CHILE

Iniciativa Chile-NCI: En junio de 2009 Chile y el NCI (Nacional Cancer Institute, US) firmaron una carta de intención que estableciera las bases de cooperación entre Chile y Estados Unidos para el estudio de cánceres prioritarios en nuestra población.

(<http://www.cancer.gov/aboutnci/ncicancerbulletin/archive/2009/063009/page5>).

Los factores etiológicos del CVB en Chile y el desarrollo de estrategias de prevención son una de las prioridades de esta Asociación. Como resultado de esta iniciativa, en diciembre de 2009, el NCI a través de su oficina de estudio del cáncer para América Latina, en conjunto con el Gobierno de Chile, organizaron un taller de CVB en Chile para revisar el estado actual de esta enfermedad en nuestro país. Como resultado de este taller se propuso avanzar en el desarrollo de un estudio epidemiológico multidisciplinario a gran escala con el objetivo de avanzar en el entendimiento de la etiología de la enfermedad y esclarecer las razones de las actuales altas tasas de cáncer CVB en Chile, especialmente en las mujeres. Se espera que los datos epidemiológicos que se generen permitan identificar algunos factores de riesgo adicionales que se incluirán en estrategias específicas para la detección precoz y prevención.

Inicialmente se ha aprobado un estudio piloto que comenzará en septiembre de este año, el cual está liderado por CF para estudiar la factibilidad técnica en la aplicación de los instrumentos que se aplicarían en el estudio y el índice de reclutamiento de pacientes en 4 centros seleccionados en la Región Metropolitana y II, VIII, IX regiones. Los resultados del estudio piloto tendrían un impacto crítico sobre la decisión del NCI para apoyar el desarrollo de un estudio a gran escala en Chile que tendría gran visibilidad y alto impacto y requeriría recursos substanciales del NCI y del gobierno de Chile. Si los fondos son otorgados, se incluirán 7 centros adicionales a lo largo de Chile para completar en un periodo de 5 años el reclutamiento de 4000 pacientes con CVB con sus respectivos controles.

Iniciativa Chile-Alemania: En el año 2009 se comenzó a implementar un estudio a nivel nacional tendiente a identificar determinantes genéticos de litiasis vesicular y CVB en la población chilena. Esta iniciativa ha sido posible gracias a la estrecha colaboración con la Universidad de Kiel, Alemania (Dr. Jochen Hampe), y la lidera JFM. Junto a este grupo en Alemania se ha participado en la identificación de los primeros determinantes de colelitiasis (ABCG8d19H y UGT1A1) (23, 29). Hasta la fecha se ha logrado avanzar con el reclutamiento sistemático de sujetos controles alitiásicos, litiásicos y con CVB en algunos centros de

Santiago y en Temuco (UFRO). Sin embargo estos estudios requieren la inclusión de al menos 2000 casos (y respectivos controles) por lo que requiere un apoyo económico mayor, lo que es difícil de obtener en nuestro medio por carencia de fondos concursables locales para este tipo de iniciativas. En el año 2010 se generó una oportunidad valiosa al generarse por primera vez, un concurso bilateral CONICYT y DFG (Deutsche Forschungs Gemeinschaft, de Alemania). Hemos aprovechado esta oportunidad y un proyecto concreto está en etapa de evaluación para su financiamiento. En esta iniciativa se han sumado investigadores de diferentes regiones del país (Región de Los Ríos, IX, VIII, VII y RM). Seremos informados del resultado de este concurso en julio del presente año, y estamos optimistas. El objetivo específico de esta propuesta es identificar determinantes genéticos de CVB privativos de la población chilena, y estudiar si los determinantes genéticos que se identifiquen en nuestra población de mayor riesgo serán replicados en otras poblaciones como Alemania e India (esperamos se sumen otras poblaciones de riesgo). De ser aprobada esta iniciativa, tendremos resultados concretos a fines del 2013, y se aplicarían las últimas tecnologías disponibles para estudios de genómica total (GWAS). La identificación de determinantes genéticos específicas de CVB (además de ABCG19H) permitiría junto a variables clínicas, generar un índice de riesgo que sería evaluado como estrategia de identificación de casos de alto riesgo en la población para efectuar intervenciones de prevención primaria de CVB más efectivas (colecistectomía dirigida).

Como se puede apreciar, las iniciativas con NCI y Alemania son complementarias y confluyen para incrementar las posibilidades de concretar a la brevedad posible el desarrollo los estudios necesarios ten-

dientes a avanzar en el conocimiento de los mecanismos patogénicos del CVB en nuestra población.

Estos estudios permitirán además responder adecuadamente la pregunta sobre la importancia de la participación de agentes infecciosos como *Salmonella typhi* y *Helicobacter pylori* en la patogenia del CVB. Además, permitirán identificar factores genéticos y epigenéticos de susceptibilidad a desarrollar esta letal enfermedad, permitiendo valorar el impacto de la presencia de factores clásicamente considerados como factores de riesgo en la carcinogénesis vesicular como son la obesidad, diabetes, síndrome metabólico, factores hormonales y la participación de metales pesados y exposición a carcinógenos que incrementarían el riesgo a desarrollar esta neoplasia.

En síntesis, en la actualidad no existen buenas herramientas que permitan detectar precozmente el CVB siendo la colecistectomía preventiva el único procedimiento capaz de disminuir el número de carcinomas avanzados y la mortalidad por CVB en Chile. Sin embargo esta alternativa es poco eficiente si se aplica en forma no dirigida a la población en países de tan elevada prevalencia de litiasis y CVB como ocurre en Chile. Se requiere con urgencia identificar nuevas herramientas factibles de implementar a gran escala y que sean costo-efectivas, tendientes a identificar dentro de la población, a los grupos o personas específicas del más alto riesgo, para convertir a la colecistectomía preventiva en una política de salud pública efectiva en la prevención del CVB y disminuir pronto la elevada mortalidad por CVB en Chile.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Andia KM, Gederlini GA, Ferreccio RC. Gallbladder cancer: trend and risk distribution in Chile.. *Rev Med Chil.* 2006;134(5):565-74.
2. Dixon E, Vollmer CM, Jr., Sahajpal A, Catral M, Grant D, Doig C, et al. An aggressive surgical approach leads to improved survival in patients with gallbladder cancer: a 12-year study at a North American Center. *Ann Surg.* 2005;241(3):385-94.
3. Lazcano-Ponce EC, Miquel JF, Muñoz N, Herrero R, Ferrecio C, Wistuba, II, et al. Epidemiology and molecular pathology of gallbladder cancer. *CA Cancer J Clin.* 2001;51(6):349-64.
4. Randi G, Franceschi S, La Vecchia C. Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors. *Int J Cancer.* 2006 1;118(7):1591-602.
5. Kiran RP, Pokala N, Dudrick SJ. Incidence pattern and survival for gallbladder cancer over three decades--an analysis of 10301 patients. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(2):827-32.
6. Barakat J, Dunkelberg JC, Ma TY. Changing patterns of gallbladder carcinoma in New Mexico. *Cancer.* 2006 15;106(2):434-40.
7. Hsing AW RA DS, Fraumeni JF, Jr. Biliary Tract Cancer. In: *DSaJF J*, ed. *Epidemiology and Prevention.* New York: Oxford University 2006:787-800.
8. Gabrielli M, Hugo S, Domínguez A, Baez S, Venturelli A, Puga M, et al. Mortality due to gallbladder cancer: retrospective analysis in three Chilean hospitals.. *Rev Med Chil.* 138(11):1357-64.
9. Bertran E, Heise K, Andia ME, Ferreccio C. Gallbladder cancer: incidence and survival in a high-risk area of Chile. *Int J Cancer.* Nov 15;127(10):2446-54.
10. Hsing AW, Gao YT, Han TQ, Rashid A, Sakoda LC, Wang BS, et al. Gallstones and the risk of biliary tract cancer: a population-based study in China. *Br J Cancer.* 2007 Dec 3;97(11):1577-82.
11. Fernandez M, Csendes A, Yarmuch J, Diaz H, Silva J. Management of common bile duct stones: the state of the art in 2000. *Int Surg.* 2003;88(3):159-63.
12. Miquel JF, Covarrubias C, Villaroel L, Mingrone G, Greco AV, Puglielli L, et al. Genetic epidemiology of cholesterol cholelithiasis among Chilean Hispanics, Amerindians, and Maoris. *Gastroenterology.* 1998 Oct;115(4):937-46.
13. Amigo L, Zanlungo S, Mendoza H, Miquel JF, Nervi F. Risk factors and pathogenesis of cholesterol gallstones: state of the art. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 1999;3(6):241-6.

14. Portincasa P, Moschetta A, Calamita G, Margari A, Palasciano G. Pathobiology of cholesterol gallstone disease: from equilibrium ternary phase diagram to agents preventing cholesterol crystallization and stone formation. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord*. 2003;3(1):67-81.
15. Nath G, Gulati AK, Shukla VK. Role of bacteria in carcinogenesis, with special reference to carcinoma of the gallbladder. *World J Gastroenterol*. Nov 21;16(43):5395-404.
16. Andreotti G HA, Liu E, Gao YT, Safaeian M, Rashid A, et al. Medical history and the risk of biliary tract cancers and stones in Shanghai, China: implications for a role of inflammation. *Int J Cancer*. 2011;In press.
17. Liu E, Sakoda LC, Gao YT, Rashid A, Shen MC, Wang BS, et al. Aspirin use and risk of biliary tract cancer: a population-based study in Shanghai, China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(5):1315-8.
18. Hsing AW, Sakoda LC, Rashid A, Andreotti G, Chen J, Wang BS, et al. Variants in inflammation genes and the risk of biliary tract cancers and stones: a population-based study in China. *Cancer Res*. 2008 1;68(15):6442-52.
19. Hsing AW, Sakoda LC, Rashid A, Chen J, Shen MC, Han TQ, et al. Body size and the risk of biliary tract cancer: a population-based study in China. *Br J Cancer*. 2008 2;99(5):811-5.
20. Grunhage F, Acalovschi M, Tirziu S, Walier M, Wienker TF, Ciocan A, et al. Increased gallstone risk in humans conferred by common variant of hepatic ATP-binding cassette transporter for cholesterol. *Hepatology*. 2007;46(3):793-801.
21. Lammert F, Miquel JF. Gallstone disease: From genes to evidence-based therapy. *J Hepatol*. 2008 6.
22. Paigen B, Carey, M.C. Gallstones. In: King RA, Rotter, J.I., Motulsky, A.G., ed. *Genetic basis of common diseases*. New York: Oxford University Press 2002:298-335.
23. Buch S, Schafmayer C, Volzke H, Becker C, Franke A, von Eller-Eberstein H, et al. A genome-wide association scan identifies the hepatic cholesterol transporter ABCG8 as a susceptibility factor for human gallstone disease. *Nat Genet*. 2007;39(8):995-9.
24. Puppala S, Dodd GD, Fowler S, Arya R, Schneider J, Farook VS, et al. A genomewide search finds major susceptibility Loci for gallbladder disease on chromosome 1 in mexican americans. *Am J Hum Genet*. 2006;78(3):377-92.
25. vanBerge-Henegouwen GP, Venneman NG, Portincasa P, Kusters A, van Erpecum KJ, Groen AK. Relevance of hereditary defects in lipid transport proteins for the pathogenesis of cholesterol gallstone disease. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 2004(241):60-9.
26. Stender S, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Sterol transporter adenosine triphosphate-binding cassette transporter G8, gallstones, and biliary cancer in 62,000 individuals from the general population. *Hepatology*;53(2):640-8.
27. Srivastava A, Tulsyan S, Pandey SN, Choudhuri G, Mittal B. Single nucleotide polymorphism in the ABCG8 transporter gene is associated with gallbladder cancer susceptibility. *Liver Int*. 2009;29(6):831-7.
28. Xu HL, Cheng JR, Andreotti G, Gao YT, Rashid A, Wang BS, et al. Cholesterol metabolism gene polymorphisms and the risk of biliary tract cancers and stones: a population-based case-control study in Shanghai, China. *Carcinogenesis*. 32(1):58-62.
29. Buch S, Schafmayer C, Volzke H, Seeger M, Miquel JF, Sookoian SC, et al. Loci from a genome-wide analysis of bilirubin levels are associated with gallstone risk and composition. *Gastroenterology*;139(6):1942-51 e2.
30. Sakoda LC, Gao YT, Chen BE, Chen J, Rosenberg PS, Rashid A, et al. Prostaglandin-endoperoxide synthase 2 (PTGS2) gene polymorphisms and risk of biliary tract cancer and gallstones: a population-based study in Shanghai, China. *Carcinogenesis*. 2006;27(6):1251-6.
31. Wistuba, II, Gazdar AF. Gallbladder cancer: lessons from a rare tumour. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(9):695-706.
32. Perez-Ayuso RM, Hernandez V, Gonzalez B, Carvacho C, Navarrete C, Alvarez M, et al. Natural history of cholelithiasis and incidence of cholecystectomy in an urban and a Mapuche rural area.. *Rev Med Chil*. 2002;130(7):723-30.
33. Roa I, Ibacache G, Roa J, Araya J, de Aretxabala X, Munoz S. Gallstones and gallbladder cancer-volume and weight of gallstones are associated with gallbladder cancer: a case-control study. *J Surg Oncol*. 2006 15;93(8):624-8.
34. Wibbenmeyer LA, Sharafuddin MJ, Wolverson MK, Heiberg EV, Wade TP, Shields JB. Sonographic diagnosis of unsuspected gallbladder cancer: imaging findings in comparison with benign gallbladder conditions. *AJR Am J Roentgenol*. 1995;165(5):1169-74.
35. Roa I, Araya JC, Villaseca M, De Aretxabala X, Riedemann P, Endoh K, et al. Preneoplastic lesions and gallbladder cancer: an estimate of the period required for progression. *Gastroenterology*. 1996;111(1):232-6.
36. Patino JF, Quintero GA. Asymptomatic cholelithiasis revisited. *World J Surg*. 1998;22(11):1119-24.
37. Gupta SK, Shukla VK. Silent gallstones: a therapeutic dilemma. *Trop Gastroenterol*. 2004;25(2):65-8.
38. Chianale J, del Pino G, Nervi F. Increasing gall-bladder cancer mortality rate during the last decade in Chile, a high-risk area. *Int J Cancer*. 1990 15;46(6):1131-3.
39. Chianale J, Valdivia G, del Pino G, Nervi F. Gallbladder cancer mortality in Chile and its relation to cholecystectomy rates. An analysis of the last decade.. *Rev Med Chil*. 1990;118(11):1284-8.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

Zepeda

30 AÑOS DE TRADICIÓN EN SERVICIO



FUJINON
FUJIFILM

José Domingo Cañas 1580 - Ñuñoa - Santiago - Fono 3416606 E-Mail info@zepeda.cl

www.zepeda.cl

ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN Y DETECCIÓN PRECOZ DEL CÁNCER DE COLON Y RECTO EN INDIVIDUOS DE RIESGO PROMEDIO Y ALTO RIESGO

STRATEGIES FOR COLORECTAL CANCER SCREENING AND PREVENTION IN AVERAGE AND HIGH RISK INDIVIDUALS

DR. UDO KRONBERG (1)

1. UNIDAD DE COLOPROCTOLOGÍA, DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, CLÍNICA LAS CONDES.

Email: ukronberg@clc.cl

RESUMEN

En los últimos años, se ha observado un aumento sostenido de la mortalidad por cáncer colorrectal (CCR) en Chile, por lo que su prevención y detección precoz cobra cada vez más importancia. El riesgo de CCR de un individuo asintomático se determina considerando sus antecedentes familiares (AF). Personas sin AF tienen un riesgo promedio que aumenta después de los 50 años de edad, momento en que se sugiere iniciar exámenes preventivos anuales con Test de Sangre Oculta en Deposiciones inmunológico (TSODi), seguido de una colonoscopia al obtener un resultado positivo. Individuos con AF tienen un riesgo elevado y requieren una colonoscopia sin previo TSODi los más tardar a los 40 años. En el caso de una sospecha de un Síndrome de Lynch (SL) por criterios clínicos (Amsterdam/Bethesda) y/o estudio genético, el riesgo es alto lo que justifica una vigilancia estricta con colonoscopia anual a partir de los 25 años.

Palabras clave: Cáncer colorrectal, detección precoz, colonoscopia, test de sangre oculta, pólipos, antecedentes familiares, Síndrome de Lynch.

SUMMARY

Over the past years, a sustained increase of mortality from colorectal cancer (CRC) has been observed in Chile. In this scenario, CRC screening and prevention are gaining more and more importance. Family history (FH) is essential to determine the CRC risk in asymptomatic subjects. Persons without any FH have an average CRC risk which increases after age 50,

moment in which CRC screening should start with a yearly immunological fecal occult blood test (iFOBT), followed by colonoscopy in case of obtaining a positive result. Subjects with FH present an elevated CRC risk, and should undergo colonoscopy without prior iFOBT at age 40 or earlier. If FH suggests the presence of a Lynch Syndrome (LS) by clinical criteria (Amsterdam/Bethesda) and/or genetic testing, the subject is at high risk, and a close surveillance with annual colonoscopies starting at age 25 is warranted.

Key words: Colorectal cancer, screening, colonoscopy, fecal occult blood test, polyps, family history, Lynch Syndrome.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de colon y recto (CCR) es un cáncer frecuente en el mundo, constituyendo la 4ª causa de muerte por cáncer a nivel mundial. En 2008, se le atribuyeron 7,5 millones de las defunciones ocurridas en el mundo, lo que equivale aproximadamente a un 13% de las muertes en ese año (1). La incidencia más alta se observa en países como Australia, Nueva Zelanda y Europa Occidental, con cifras de hasta 41 nuevos casos por 100.000 habitantes por año. Países con baja incidencia se encuentran en África (exceptuando Sudáfrica) y Asia Central, con tasas de incidencia entre 5 y 7 x 100.000 habitantes. Según las cifras de la Organización Mundial de Salud (OMS), los países latinoamericanos se encuentran en un punto intermedio con incidencias estimadas de entre 12 y 14 x 100.000 habitantes (2). Sin embargo, hay que tener en cuenta que en muchos países subdesarrollados no existen buenos registros de salud, razón por la cual hay que considerar las estadísticas de estos países son más bien de carácter referencial.

En Chile no se dispone de un registro nacional de cáncer, por lo que la única forma de acercarse al tema es a través de las estadísticas de mortalidad. Entre 1983 y 2008, la mortalidad por cáncer de colon y recto en Chile se ha prácticamente duplicado, constituyendo actualmente la 4ª causa de muerte por cáncer en el país (3). Si bien se desconocen las causas exactas de este aumento sostenido, surge la sospecha que el desarrollo del país contribuya a esta evolución mediante los cambios en el estilo de vida y de alimentación derivados de este (sedentarismo, obesidad, tabaquismo, consumo elevado de proteínas de origen animal y de grasas saturadas, y la falta de fibra en la dieta) (4).

El CCR se divide en distintos grupos según su ocurrencia en el contexto familiar del paciente. La gran mayoría de los casos se denominan esporádicos, porque no hay antecedentes de otros casos en la misma familia sanguínea del paciente. En aproximadamente un tercio de los casos se observa una coincidencia con otro CCR en algún integrante de la familia, sin corresponder a ningún patrón hereditario formal (CCR familiar). Un número bajo de pacientes se encuentra en un contexto familiar de varios pacientes más con CCR y/o tumores relacionados dentro de un patrón hereditario establecido por criterios clínicos (Amsterdam / Bethesda), ubicando de esta manera al paciente dentro de un grupo sospechoso de un síndrome hereditario como el Cáncer Colorrectal Hereditario No Polipósico (CCHNP), o Síndrome de Lynch (Figura 1).

De la misma manera, el riesgo de un individuo de desarrollar un CCR depende de su historia familiar, en el sentido que un sujeto sin ningún antecedente familiar presenta un riesgo promedio de CCR, mientras individuos con antecedentes familiares (CCR familiar/hereditario), tienen un riesgo elevado de CCR, por lo que la estrategia de detección precoz debe ser diferente de un sujeto de riesgo promedio (ver más adelante).

A diferencia de otros cánceres, el CCR presenta algunas características que lo hacen susceptible a ser prevenido o detectado precozmente en una etapa inicial. El CCR esporádico se desarrolla en la mayoría de los casos a partir de un pólipo adenomatoso en el colon o recto en un plazo de 6 - 8 años, obedeciendo a una secuencia de cambios genéticos en las células comprometidas, que interfieren con la regulación del ciclo celular (secuencia adenoma-carcinoma). Es decir, que el CCR posee con el pólipo una lesión precursora, que es detectable durante un examen endoscópico, y que puede ser extirpado durante el mismo examen, lo que constituye una forma de prevención secundaria del CCR.

PESQUISA EN INDIVIDUOS DE RIESGO PROMEDIO - CÁNCER COLORRECTAL ESPORÁDICO

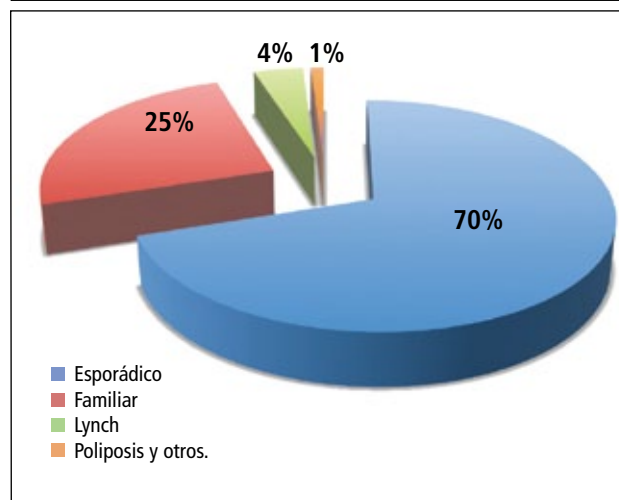
Considerando que la mayoría de los CCR esporádicos se diagnostican en la sexta y séptima década de la vida, y que el desarrollo del CCR a partir del pólipo se demora algo menos de 10 años, los exámenes de pesquisa deberían iniciarse a partir de los 50 años en individuos asintomáticos con riesgo promedio. En individuos de riesgo elevado, como por ejemplo personas con síntomas (rectorragia, cambio del hábito intestinal, dolor

abdominal persistente), o con una historia familiar de CCR, el esquema de exámenes de pesquisa varía, como se analizará más adelante.

Dado que los exámenes de pesquisa se tienen que realizar a una gran cantidad de personas, hay que elegir un examen de primera línea que sea de bajo costo, tenga buena sensibilidad y especificidad, sea fácil de aplicar, sea no invasivo y tenga una buena adherencia (5). Si bien la colonoscopia posee excelente sensibilidad y especificidad para el CCR y sus precursores, no cumple con los criterios para un examen de pesquisa poblacional, básicamente por el alto costo, la baja disponibilidad, el requerimiento de unidades y personal especializado, y el carácter invasivo. Es por ello, que en muchos países del mundo se ha optado por el test de sangre oculta en deposiciones (TSOD) como primer examen de pesquisa en individuos asintomáticos.

En los años 90, el TSOD utilizado fue el test denominado guayaco, basado en la reacción de peroxidasa, la que no es específica para sangre humana. En consecuencia, para obtener resultados confiables hay que respetar restricciones alimentarias (carnes rojas etc.) y de medicamentos (aspirina y otros) en los días previos a la toma de muestra. Sumando a esto el hecho que la obtención de las muestras no es muy amigable, se entiende una adherencia baja a este examen (40 - 50%) (6). En los últimos años se ha implementado un TSOD inmunológico (TSODi), basado en anticuerpos monoclonales contra hemoglobina humana. Este test no requiere ningún tipo de preparación o restricción, por lo que facilita la toma de muestra al paciente. En consecuencia, se ha observado una mejor adherencia al examen (7, 8). En un programa de pesquisa realizado en varias ciudades chilenas entre 2007 y 2009, se observa una adherencia de un 77% aplicando el TSODi en los 6348 individuos estudiados (9), lo que coincide con cifras publicadas a nivel internacional.

FIGURA 1. DISTRIBUCIÓN SEGÚN TIPO DE CÁNCER COLORRECTAL



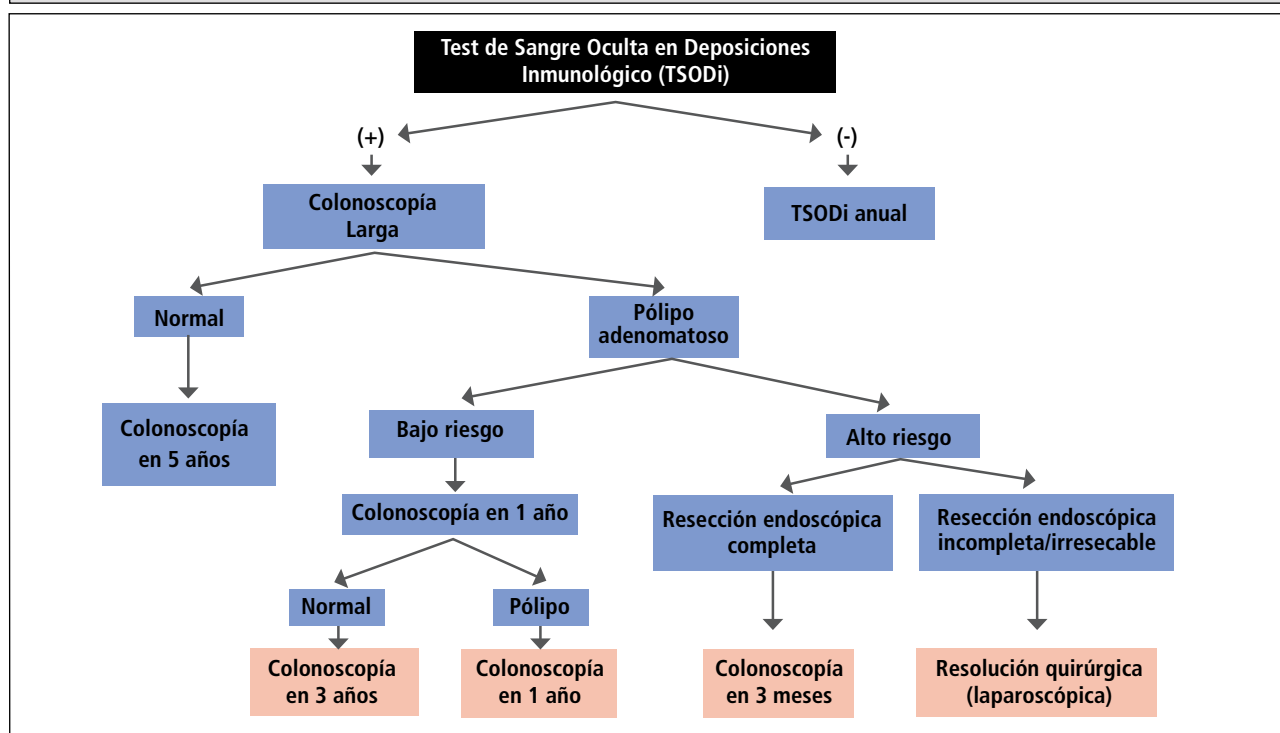
En individuos con TSOD positivo se requiere una colonoscopia por la sospecha de presencia de adenomas de alto riesgo y/o CCR. La colonoscopia representa el "gold standard" para la detección de adenomas y adenocarcinomas de colon y recto, aunque incluso en manos experimentadas se observa una tasa de falsos negativos de 12 - 13% para pólipos de 5-10 mm, y de hasta un 26-28% para pólipos < 5 mm (10,11). La calidad de la colonoscopia depende de varios factores, como el grado de preparación, la experiencia del endoscopista y del personal, la conformación anatómica del paciente, y la duración del examen, entre otros. Si bien la colonoscopia es el examen de elección para detectar y tratar lesiones precoces, siendo un procedimiento invasivo no está exenta del riesgo de complicaciones como la perforación o la hemorragia digestiva, que ocurren aproximadamente en el 0,1% de los procedimientos (12). Para realizar colonoscopias de pesquisa se requiere idealmente un centro endoscópico de alto rendimiento, con procesos estandarizados y indicadores de calidad (por ejemplo una tasa de llegada al ciego > 90%). El examen de elección es la colonoscopia completa, dado que solamente el 70% de las lesiones neoplásicas se encuentran en el colon izquierdo, y una colonoscopia izquierda sin hallazgos puede entregar una falsa sensación de seguridad al paciente y médico tratante (13).

Otros exámenes como la colonoscopia virtual (tomografía axial computada) o el enema baritado no son exámenes de primera elección para la pesquisa de CCR y sus precursores por su rendimiento inferior a la colonoscopia y la falta de opciones diagnósticas y terapéuticas

como la biopsia de pólipos y la polipectomía endoscópica (14). En el caso de no lograr una colonoscopia completa por razones técnicas, la colonoscopia virtual es la opción de segunda línea, teniendo en cuenta que solamente logra visualizar pólipos de tamaño mayor a 5 mm con suficiente sensibilidad y especificidad (15). El enema baritado ofrece un rendimiento incluso algo inferior (16, 17), por lo que en general no se recomienda para la pesquisa de pólipos o CCR, salvo que sea el único examen disponible.

Hay varios trabajos a nivel internacional que han demostrado que utilizando un TSOD seguido de colonoscopia en los pacientes positivos en el marco de programas de pesquisa, se ha logrado disminuir la mortalidad por CCR entre un 13% y un 33% (18). En una revisión comprehensiva reciente de los trabajos más importantes al respecto, se observa una disminución global del riesgo relativo de CCR en un 16%, permitiendo de esta manera evitar 1 de cada 6 muertes por CCR en países con alta incidencia (19, 20). En el caso de pacientes diagnosticados con un cáncer ya establecido, éste se diagnostica en estadios más tempranos en individuos sometidos a programas de pesquisa comparados con grupos controles (21-23). A modo de ejemplo, en EE.UU. se observa que la mortalidad de CCR ha disminuido de 25 a 17 en 100.000 entre los años 1995 y 2005, lo que podría deberse por lo menos parcialmente a la amplia aplicación de programas de pesquisa en ese país (24). Del mismo modo, la incidencia de CCR en EE.UU. ha disminuido de 50 a 34 en 100.000 entre los años 1985 y 2008, probablemente por la con-

FIGURA 2. FLUJOGRAMA ESTRATEGIA DE PESQUISA DE CCR EN INDIVIDUOS DE RIESGO PROMEDIO



secuente extirpación endoscópica de las lesiones precursoras durante las colonoscopias de pesquisa. En la actualidad, el 40% de los CCR diagnosticados en EE.UU. se encuentra en una etapa localizada, la que ofrece una sobrevida de >90% a 5 años (25).

En resumen, el esquema de exámenes de pesquisa para CCR en individuos asintomáticos de riesgo promedio incluiría un TSODi en todo individuo desde los 50 años de edad. En caso de obtener un resultado negativo, se recomienda la repetición del TSODi en forma anual. En caso de detectarse sangre oculta en las deposiciones, se le indica al paciente una colonoscopia completa. En el caso de encontrarse pólipos adenomatosos con displasia de bajo grado en la colonoscopia, se recomienda una nueva colonoscopia de seguimiento al cabo de un año. En caso de detectar adenomas de alto riesgo (componente vellosos, 3 ó más pólipos simultáneos, displasia de alto grado), hay que considerar un tratamiento endoscópico con un seguimiento precoz (1-3 meses) o un tratamiento quirúrgico según sea el caso (Figura 2).

PESQUISA EN INDIVIDUOS DE ALTO RIESGO - CÁNCER COLORRECTAL FAMILIAR Y HEREDITARIO

Como anteriormente mencionado, las estrategias de pesquisa de CCR en individuos familiares de primer grado de un paciente con CCR y/o perteneciente a una familia con características de CCR hereditario di-

fieren de la estrategia para el individuo asintomático sin antecedentes.

El riesgo de un individuo con un familiar de primer grado con CCR es 5-6 veces mayor para adenocarcinoma/adenomas de alto riesgo comparado con la población general, y 2-4 veces mayor para adenomas de cualquier tipo (26, 27). En ese contexto, y teniendo en cuenta el valor predictivo negativo del TSODi, se recomienda realizar la colonoscopia sin previo TSODi a partir de los 40 años, o desde 10 años menor que la edad de diagnóstico en el familiar comprometido (28, 29).

El Síndrome de Lynch (SL) (también denominado Cáncer Colorrectal Hereditario No Polipósico, CCHNP) es la forma hereditaria más frecuente del CCR y consiste en una enfermedad genética autosómica dominante que tiene su origen en mutaciones de genes reparadores de errores de replicación de ADN. Los genes más frecuentemente involucrados son MLH 1 y MSH 2, que representan aproximadamente el 90% de las mutaciones observadas. El 80% de los portadores de mutaciones expresarán la enfermedad durante su vida. El SL no solo causa CCR, sino también involucra otros tipos de cáncer, como el cáncer de endometrio, ovario, urotelio, estómago, intestino delgado, páncreas, y otros. El CCR dentro del SL se caracteriza por presentarse a una edad más joven (promedio 45 años comparado con 69 años en la población general), desarrollarse en forma más rápida (2-3 años comparado con 6-8 años en CCR esporádico), ubicarse más frecuentemente en el colon derecho proximal al ángulo esplénico (70% vs 30%), y mostrar una alta tasa de CCR metacrónicos (aproximadamente 25-30% a 10 años) (30).

TABLA 1. CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO DEL SÍNDROME DE LYNCH

AMSTERDAM II	BETHESDA
• Mínimo 3 individuos diagnosticados con CCR o cánceres asociados	• Diagnóstico de CCR antes de los 50 años de edad
• Uno de ellos es familiar de primer grado de los otros dos	• Presencia de CCR sincrónico, metacrónico o cánceres asociados independiente de la edad de presentación
• Dos generaciones consecutivas comprometidas	• CCR con histología compatible con inestabilidad microsatelital (MSI-high) diagnosticado a edad < 60 años
• Al menos un cáncer diagnosticado antes de los 50 años	• CCR o cáncer asociado diagnosticado en un familiar de primer grado a edad <50 años
• Poliposis Adenomatosa Familiar descartada	• CCR o cáncer asociado diagnosticado en 2 ó más familiares de primer grado, independiente de la edad
• Los tumores deben ser confirmados por un patólogo	

El diagnóstico clínico del SL se basa en los antecedentes familiares, los que se evalúan bajo los criterios de Amsterdam o de Bethesda (Tabla 1). La sospecha clínica se confirma con el estudio genético en el paciente índice. Una vez identificada la mutación, se le puede ofrecer a los familiares asintomáticos el diagnóstico molecular para confirmar o descartar la presencia de ella en cada individuo. Mientras que los no portadores tienen un riesgo de CCR igual a la población general, los portadores deben someterse a un esquema de vigilancia estricta tanto de CCR como de los cánceres extracolónicos asociados al SL. Individuos pertenecientes a familias con SL sin diagnóstico molecular deben considerarse portadores, y en consecuencia someterse a los mismos exámenes que ellos.

En relación a la vigilancia de CCR en los portadores de mutación, las recomendaciones internacionales indican la realización de una colonoscopia anual o bianualmente a partir de los 25 años de edad. El riesgo a 10 años de detectar una lesión durante el seguimiento con este esquema es de 30% para adenomas y de 12% para CCR (31). El riesgo acumulativo a los 60 años para adenoma es de 68% en hombres y 48% en mujeres, mientras el riesgo acumulativo para CCR es de 35% en hombres y 22% en mujeres (32). Otro estudio encontró que el 38% de los CCR detectados durante el seguimiento de portadores de SL se diagnosticaron antes de los 2 años desde la última colonoscopia (33), razón por la cual se recomienda acortar los intervalos de las colonoscopias a un año.

El tumor extracolónico más frecuente es el cáncer de endometrio, que

ocurre en 40 - 60% de las mujeres portadoras de SL. Por esta razón es esencial, incluir en el esquema de vigilancia un examen ginecológico anual con ecografía ginecológica transvaginal a partir de los 30 años. Otros exámenes como de orina, ecografía de las vías urinarias, endoscopia digestiva alta etc., se indican en forma individualizada basado en los antecedentes de este tipo de cáncer en el árbol genealógico de la familia.

El manejo de familias con SL es complejo dado que incluye la confección de la genealogía de la familia, la entrega de información y educación a los familiares, la realización de los estudios genéticos, la consejería genética y la coordinación de la vigilancia de los integrantes comprometidos, entre otros. Idealmente se organiza en torno a un registro de tumores hereditarios, que consiste en un equipo multidisciplinario incluyendo enfermeras, médicos, bioquímicos, consejeros genéticos, psicólogos y otros.

En conclusión se puede decir, que la estrategia de prevención y detección precoz del CCR en individuos asintomáticos depende fundamentalmente de los antecedentes familiares. Una persona asintomática sin antecedentes familiares debiera realizarse un test de sangre oculta inmunológico anualmente a partir de los 50 años de edad, seguido de una colonoscopia en caso de obtener un resultado positivo. Por otro lado, un sujeto con un uno o más familiares con CCR requiere una colonoscopia a los 40 años de edad, ó 10 años antes de la edad del diagnóstico de CCR en su familiar. Si existe la sospecha de un Síndrome de Lynch, se recomienda la identificación de personas en riesgo mediante genealogía y estudio genético, idealmente en el contexto de un registro de tumores hereditarios. Portadores de una mutación requieren una vigilancia estricta desde temprana edad, para la detección precoz tanto del CCR como de cánceres extracolónicos asociados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010; 46: 765-81.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010 15;127(12):2893-917.
3. Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. Departamento de Estadísticas e información en Salud (DEIS). http://163.247.51.54/nuevo/salida/colon_1990_2007.php
4. Fondo Mundial para la Investigación del Cáncer/Instituto Estadounidense de Investigación sobre el Cáncer. Alimentos, nutrición, actividad física, y la prevención del cáncer: una perspectiva mundial. Washington, D.C.: AICR, 2007. <http://www.agamfec.com/pdf/Grupos/nutricion/WCR.pdf>
5. Bond JH. Fecal occult blood tests in occult gastrointestinal bleeding. *Semin Gastrointest Dis*. 1999;10(2):48-52. Review.
6. Zorzi M, Fedato C, Naldoni C, Sassatelli R, Sassoli De' Bianchi P, et al. Screening for colorectal cancer in Italy: 2007 survey. *Epidemiol Prev*. 2009;33(3 Suppl 2):57-74.
7. Federici A, Marinacci C, Mangia M, et al. Is the type of test used for mass colorectal cancer screening a determinant of compliance? A cluster-randomized controlled trial comparing fecal occult blood testing with flexible sigmoidoscopy. *Cancer Detect Prev* 2006; 30: 347-53.
8. Allison JE, Sakoda LC, Levin TR, Tucker JP, Tekawa IS, Cuff T, et al. Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: update on performance characteristics. *J Natl Cancer Inst*. 2007 3;99(19):1462-70.
9. López F, Kronberg U, Zárate AJ, Wielandt AM, Pinto E, Suazo C, y cols. Programa de detección de neoplasias colorrectales en población mayor de 50 años. Manuscrito enviado a *Rev Med Chile*.
10. van Rijn JC, Reitsma JB, Stoker J, Bossuyt PM, van Deventer SJ, Dekker E. Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(2):343-50.
11. Heresbach D, Barrioz T, Lapalus MG, Coumaros D, Bauret P, Potier P, et al. T. Miss rate for colorectal neoplastic polyps: a prospective multicenter study of back-to-back video colonoscopies. *Endoscopy*. 2008;40(4):284-90.
12. Arora G, Mannalithara A, Singh G, Gerson LB, Triadafilopoulos G. Risk of perforation from a colonoscopy in adults: a large population-based study. *Gastrointest Endosc*. 2009;69(3 Pt 2):654-64.
13. Levin TR. Flexible sigmoidoscopy for colorectal cancer screening: valid approach or short-sighted? *Gastroenterol Clin North Am*. 2002;31(4):1015-29, vii.
14. Mergener K. The role of CT colonography in a colorectal cancer screening program. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2010;20(2):367-77.
15. Fenlon HM, Nunes DP, Schroy PC, et al. A comparison of virtual and conventional colonoscopy for the detection of colorectal polyps. *N Engl J Med* 1999; 341: 1496-503.
16. Steine S, Stordahl A, Lunde OC, Loken K, Laerum E. Doublecontrast barium enema versus colonoscopy in the diagnosis of neoplastic disorders: aspects of decision making in general practice. *Fam Pract* 1993; 10: 288-291.
17. Fork FT. Double contrast enema and colonoscopy in polyp detection. *Gut* 1981; 22: 971-977.
18. Mandel JS, Church TR, Ederer F, Bond JH. Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *J Natl Cancer Inst*. 1999 3;91(5):434-7.
19. Hewitson P, Glasziou P, Watson E, Towler B, Irwig L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(6):1541-9.
20. Young GP, St John DJ, Winawer SJ, Rozen P. Choice of fecal occult blood tests for colorectal cancer screening: recommendations based on performance characteristics in population studies: a WHO (World Health Organization) and OMED (World Organization for Digestive Endoscopy) report. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(10):2499-507.

21. Ellul P, Fogden E, Simpson CL, Nickerson CL, McKaig BC, Swarbrick ET, et al. Downstaging of colorectal cancer by the National Bowel Cancer Screening programme in England: first round data from the first centre. *Colorectal Dis.* 2010;12(5):420-2.
22. Steele RJ, McClements PL, Libby G, Black R, Morton C, Birrell J, et al. Results from the first three rounds of the Scottish demonstration pilot of FOBT screening for colorectal cancer. *Gut* 2009; 58: 530-5.
23. Navarro M, Peris M, Binefa G, Vanaclocha M, Losa F, Fernández E. Colorectal cancer in a population with a guaiac-based screening programme. *Med Clin (Barc).* 2009 11;132(13):495-500.
24. Detsky AS. Screening for colon cancer--can we afford colonoscopy? *N Engl J Med.* 2001 23;345(8):607-8.
25. Edwards BK, Ward E, Kohler BA, Ehemann C, Zauber AG, Anderson RN, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. *Cancer* 2010; 116: 544-73.
26. Armelao F, Orlandi PG, Tasini E, Franceschini G, Franch R, Paternolli C, et al. High uptake of colonoscopy in first-degree relatives of patients with colorectal cancer in a healthcare region: a population-based, prospective study. *Endoscopy.* 2010;42(1):15-21.
27. Van der Meulen-de Jong AE, Morreau H, Beex MC, Crobach LF, van Haastert M, ten Hove WR, et al. High detection rate of adenomas in familial colorectal cancer. *Gut.* 2011;60(1):73-6.
28. López-Köstner F, Fullerton DA, Kronberg U, Soto G, Zúñiga A, Argandoña J, y cols. Screening colonoscopy among first degree relatives of patients with colorectal carcinoma. *Rev Med Chil.* 2006;134(8):997-1001.
29. Brenner H, Hoffmeister M, Haug U. Family history and age at initiation of colorectal cancer screening. *Am J Gastroenterol.* 2008 Sep;103(9):2326-31.
30. Lynch HT, Lynch PM, Lanspa SJ, Snyder CL, Lynch JF, Boland CR. Review of the Lynch Syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications. *Clin Genet.* 2009;76(1):1-18.
31. Järvinen HJ, Renkonen-Sinisalo L, Aktán-Collán K, Peltomäki P, Aaltonen LA, Mecklin JP. Ten years after mutation testing for Lynch syndrome: cancer incidence and outcome in mutation-positive and mutation-negative family members. *J Clin Oncol.* 2009 1;27(28):4793-7.
32. Mecklin JP, Aarnio M, Läärä E, Kairaluoma MV, Pylvänäinen K, Peltomäki P, et al. Development of colorectal tumors in colonoscopic surveillance in Lynch syndrome. *Gastroenterology.* 2007;133(4):1093-8.
33. de Jong AE, Nagengast FM, Kleibeuker JH, van de Meeberg PC, van Wijk HJ, et al. What is the appropriate screening protocol in Lynch syndrome? *Fam Cancer.* 2006;5(4):373-8.

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.



Acreditada por
Joint Commission
International



Afiliada a
Johns Hopkins Medicine
International

VII Simposio Multidisciplinario CLC

Prevención y Detección Precoz en Cáncer: Una tarea pendiente

25 - 27 de Agosto de 2011

Auditorio Dr. Mauricio Wainer Norman CLC - Lo Fontecilla 441, Las Condes

Dirigido a:

Médicos generales, internistas, cirujanos de todas las especialidades, becados, enfermeras, y otros profesionales de la salud.

INVITADOS INTERNACIONALES

Mónica Alvarado, MD.
University Southern California, LA, USA

Christine Berg, MD.
NIH/NCI, USA

James W. Church, MD.
The Cleveland Clinic Foundation, USA

Nagi Khouri, MD.
Johns Hopkins Hospital, USA

Edmundo Mauad, MD.
Hospital Barretos, SP, Brasil

Martin Weinstock, MD.
Brown University, USA

Directores

Dr. Francisco López
Dr. Udo Kronberg

Comité organizador

Dr. Juan Carlos Acevedo
Dr. Patricio Burdiles
Dra. May Chomali
Dr. Carlos García
Dr. Cristián Ibarra
Dr. Christian Ramos
Dr. Tulio Rodríguez
Dr. Samuel Sabah
Dr. Gustavo Vial

Organiza

Dirección Académica de Clínica Las Condes

TEMARIO

- Aspectos generales de prevención en oncología
- Experiencias nacionales
- Tumores de la mama
- Tumores ginecológicos
- Melanoma
- Tumores digestivos altos
- Tumores colorrectales
- Tumores del pulmón
- Tumores urológicos

Valores de inscripción

Hasta 31 de julio

Desde 1 de agosto

Médicos	\$40.000	\$50.000
Médicos (un solo día confirmados)	\$30.000	\$40.000
Médicos becados (con certificado del jefe de programa), enfermeras y otros profesionales no médicos	\$20.000	\$30.000

**Estacionamiento
liberado**

Lo Fontecilla 633,
esquina Paul Harris.

Información e inscripciones:

Dirección Académica, Clínica Las Condes - Lo Fontecilla 441, Las Condes.

Teléfono: (56-2) 6103250 - 6103255 - Fax: (56-2) 6103259 - E-mail: da@clc.cl - www.clc.cl/area-academica

Ecco Comunicaciones: La Concepción 81, Oficina 702 - Teléfono: (56-2) 2640785 - Fax: (56-2) 2649471 - Email: ecco@ecco Chile.cl

CÁNCER PULMONAR: PREVENCIÓN Y PESQUISA PRECOZ

LUNG CANCER. SCREENING AND PREVENTION

DR. RODRIGO GIL D., DR. MATÍAS FLORENZANO V, DR. CRISTIÁN IBARRA D, DR. FRANZ BAEHR M, DR. JOSÉ ANTONIO DEL SOLAR H, DR. MARÍA TERESA PARADA C, DR. JUAN CARLOS RODRÍGUEZ D. (1)

1. CENTRO DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS; DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA, CLÍNICA LAS CONDES.

Email:rgil@clc.cl

RESUMEN

El cáncer pulmonar es el más mortal de todos los cánceres. Debido a que la gran mayoría de los cánceres pulmonares son causados por el hábito de fumar, su erradicación es la mejor estrategia de prevención primaria. El diagnóstico del cáncer pulmonar en etapas tempranas mejora significativamente su pronóstico, por lo que ésta es la mejor estrategia de prevención secundaria. Recientemente se ha reportado que un programa de pesquisa de cáncer pulmonar con escáner de tórax (TAC) reduce la mortalidad por cáncer. El objetivo de esta revisión es, en primer lugar, apelar a la evidencia en cuanto al rendimiento de los programas de pesquisa de cáncer pulmonar en poblaciones de alto riesgo, y en segundo lugar, analizar las distintas estrategias que tiene un médico cuando se enfrenta a un paciente a quien se le ha encontrado incidentalmente un nódulo pulmonar.

Palabras clave: Pesquisa de cáncer pulmonar, tabaquismo.

SUMMARY

Lung cancer is a deadly disease. Since this cancer is closely related to tobacco smoke, the best way to avoid this disease is smoking prevention. Unfortunately smoking is a worldwide epidemic and in Chile its prevalence is not decreasing. The second best strategy is an early detection. For the first time there is a report showing that screening with the use of low-dose CT reduces mortality from lung cancer. The prognosis is much better in early stages. The purpose of this publication is to review the evidence about screening of lung cancer, and to analyze the different strategies to deal, in the general practice, with a finding of a lung nodule.

Key words: Lung cancer screening, tobacco.

INTRODUCCIÓN

El cáncer pulmonar es la primera causa de muerte por cáncer en hombres y mujeres en EE.UU., aunque no es el cáncer más frecuente. Esta discordancia se debe, en parte, a que entre el 75 a 80% de los cánceres pulmonares son diagnosticados en etapas tardías de la enfermedad (1). En el mismo país, entre los años 1979 y 1998 la mortalidad por cáncer pulmonar en hombres disminuyó en 11,8%, mientras que en mujeres aumentó en 63,3%, probablemente por los cambios en el hábito tabáquico. En los países en desarrollo la mortalidad por cáncer pulmonar va en aumento, en Chile por ejemplo, entre 1989 y 1999, ha aumentado en 57% en mujeres y 26% en hombres, siendo actualmente, la segunda causa de muerte de todos los cánceres (2).

PREVENCIÓN DEL CÁNCER PULMONAR

Prevención primaria: como el tabaquismo es un hábito adquirido y es la causa del cáncer pulmonar en el 90% de los casos, la suspensión del hábito de fumar prácticamente eliminaría este tipo de cáncer, además de otras enfermedades de alta prevalencia y morbi mortalidad como las enfermedades cardiovasculares y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Ésta es sin duda la mejor estrategia de prevención del cáncer pulmonar.

En EE.UU. la prevalencia de tabaquismo ha disminuido en hombres y mujeres entre 1975 y 2006 (3). Sin embargo, en Chile la prevalencia sigue siendo muy alta y no muestra declinación. El consumo diario se mantiene alrededor de 30% entre 2006 y 2008 (4). Además, como el riesgo de cáncer se mantiene alto varios años después de dejar de fumar (5), esta estrategia va a tener un importante tiempo de latencia en nuestro país hasta que se tomen medidas efectivas para lograr un aumento significativo de las tasas de cese.

Prevención secundaria: la sobrevida del cáncer pulmonar depende de la etapa en que se diagnostique, desde 60% de sobrevida a 5 años en etapa I, hasta menos de 5% en etapa IV. Varias características del cáncer pulmonar sugieren que la pesquisa precoz podría ser efectiva: alta mortalidad, alta prevalencia, factores de riesgo conocidos, fase pre clínica prolongada y que el tratamiento es más efectivo en etapas precoces que en etapas tardías.

Hasta hace algunos años se asumía que cualquier nódulo pulmonar no calcificado era potencialmente canceroso y que para descartar esa probabilidad había que constatar que éste no creciera en dos años mediante un estrecho seguimiento radiológico (6). Esta conducta se basaba en que un alto porcentaje de los nódulos pulmonares detectados por radiografía de tórax demostraban ser cánceres. La mayoría de estos nódulos tenían un diámetro entre 1 y 3 cm. Desde la introducción de la TAC de tórax, especialmente los modelos con detectores múltiples, se ha hecho muy común detectar nódulos, especialmente menores a 5 mm. Sin embargo, la gran mayoría de estos nódulos son benignos, como se demuestra en varios estudios de pesquisa de cáncer pulmonar con TAC de tórax (7).

La mayoría de las guías que recomiendan conductas sobre nódulos pulmonares provienen de estudios de pesquisa precoz de cáncer pulmonar, las que no pueden aplicarse literalmente a pacientes con un hallazgo incidental de un nódulo pulmonar.

PESQUISA PRECOZ DE CÁNCER PULMONAR

Los datos del USA Surveillance Epidemiology and End Results Registry mostraron que en ausencia de campañas de pesquisa, solo 16% de los casos de cáncer pulmonar en la población general fueron detectados en estadios I y II (8).

Desde 1960 se han hecho estudios de diagnóstico precoz de cáncer pulmonar. Los primeros utilizaron radiografía de tórax y citología de expectoración. Se detectaron más cánceres en etapas precoces (proporción en estadio I y II = 30-45%), pero la mortalidad por cáncer no mejoró en los grupos de pesquisa comparados con los grupos de control. Un metanálisis que incluye 5 de los estudios previos tampoco encontró beneficio en hacer pesquisa de cáncer en población de riesgo.

En los estudios iniciales de pesquisa con TAC de tórax de baja dosis, la proporción de enfermedades detectadas en estadio I fue de 50-85%.

Al momento de escribir esta revisión se publica el estudio NLTS (9) (The National Lung Screening Trial Research Team). Se estudian 53.454 personas con alto riesgo de cáncer pulmonar que se dividen aleatoriamente en dos grupos, 26.722 se someten a seguimiento anual por 3 años con TAC de tórax de baja dosis y 26.732 a radiografía de tórax. El estudio se detuvo antes del tiempo planificado ya que se demostró que el grupo seguido con TAC tenía una disminución de mortalidad de 20% (IC 95% 6,8 a 26,7; $p=0,004$) en relación al grupo control. Este es el primer estudio de pesquisa de cáncer pulmonar que demuestra una reducción de mortalidad. Sin embargo antes de iniciar un programa de pesquisa de cáncer que intente replicar estos resultados, hay que considerar los siguientes puntos:

1. Como era de esperar se encontraron muchos pacientes con nódulos pulmonares sospechosos de cáncer (39%), los que en su gran mayoría (96%) fueron falsos positivos. Sin embargo el estudio de ellos se hizo con un porcentaje bajo de procedimientos invasivos y de complicaciones (1,4%).
2. Es probable que el éxito de este programa se deba en gran parte a que la mortalidad asociada a la cirugía de resección fue muy baja, 1% comparada con un 4% en la población general de EE.UU.
3. Los dos puntos anteriores se pueden explicar por el cumplimiento estricto del protocolo diagnóstico, y que se realiza en centros de excelencia en el diagnóstico y tratamiento del cáncer pulmonar en EE.UU.
4. Falta por hacer una evaluación económica, que permita analizar la relación costo beneficio de esta estrategia para reducir las muertes por cáncer pulmonar.

El estudio DANTE (10) en Italia está siguiendo a 2.811 fumadores por 10 años, haciendo TAC de tórax de baja dosis y comparando con control médico habitual. Los resultados preliminares a 3 años no muestran beneficio del grupo experimental en relación al control.

El estudio NELSON, en Holanda y Bélgica está siguiendo a 7.557 fumadores o ex fumadores por 10 años comparando TAC de tórax contra seguimiento sin TAC. Este estudio evalúa los nódulos de acuerdo a su volumen. Se publicaron resultados parciales que muestran que utilizando este algoritmo la sensibilidad de la pesquisa fue de 94,6%, y el valor predictivo negativo 99,9% (11).

El Danish Lung Cancer Screening Trial (12) está siguiendo a 4.104 fumadores o ex-fumadores con TAC de tórax de baja dosis o sin TAC. El efecto de este sistema de pesquisa en los hábitos de tabaquismo 1 año después, reflejaron una tasa de cese de 11,9% en el grupo de TAC y 11,8% en el grupo control. Las tasas de cese fueron mayores y las recaídas menores en los sujetos con hallazgos anormales en los TAC basales y que requirieron control a los 3 meses (13).

En enero de 2008 el Centro de Enfermedades Respiratorias y Cirugía de Tórax, en conjunto con la Unidad de Medicina Preventiva, de Clínica Las Condes, comenzaron a ofrecer un chequeo respiratorio para fumadores y ex fumadores ≥ 40 años. Este examen tiene por objeto detectar EPOC, cáncer pulmonar y bronquiolitis respiratoria en fumadores y ex fumadores aparentemente sanos, de acuerdo a una pauta diagnóstica previamente definida por neumólogos, radiólogos, y cirujanos de tórax (14).

El examen consiste en una espirometría con broncodilatador, una prueba difusión pulmonar de gases, una TAC de tórax y una evaluación posterior por médico neumólogo. Hasta ahora se han evaluado 210 personas, edad mediana 55 años (rango 40 a 83), fumadores de mediana de 33 paquetes año (rango 5 a 96), fumadores activos 80%, ex fumadores 20%. La espirometría es normal en 87% según criterio GOLD ($VEF1/CVF < 70\%$), y 80% según criterio de la Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias (SER, percentil 95%). Sin embargo la TAC mostró enfisema en 46%, siendo este leve en 71% y bronquiolitis respiratoria en 19%.

De 146 pacientes con seguimiento 68% tenían al menos un nódulo pulmonar en el TAC de tórax, de los cuales el 13% eran mayores de 5 mm. A 4 de esos pacientes se le diagnosticó cáncer, lo que significa una prevalencia de cáncer de 2,7% (4 de 146). A otros 2 pacientes se les diagnosticó cáncer durante el seguimiento. 4 de los 6 pacientes tenían lesiones en etapas precoces (1 hiperplasia adenomatosa atípica y 3 cánceres de células no pequeñas en etapa 1 A.).

Otra experiencia chilena es la publicada el año 2009 por Canals y colaboradores quienes realizan TAC a 239 voluntarios, fumadores, mayores de 38 años, reportando nódulos pulmonares en 21% de los

hombres y 25% de las mujeres, de los cuales 7 en hombres y 10 en mujeres tendrían indicación de biopsia por su tamaño (15).

Daños potenciales de un programa de pesquisa de cáncer pulmonar.

Aunque la pesquisa tiene el beneficio potencial de reducir la morbilidad y mortalidad por cáncer pulmonar también tiene alto costo y los siguientes daños potenciales:

1. Morbilidad y mortalidad asociada a procedimientos diagnósticos en un nódulo pulmonar que resulta ser benigno.
2. Riesgo de cánceres asociados a radiación derivada de las TAC. Ansiedad derivada de seguimiento de nódulos pulmonares por varios años.
3. Riesgo de resultados falsos negativos, en que se concluye que no hay cáncer pulmonar cuando en realidad lo hay.

Los estudios de pesquisa tiene que realizarse dentro de un programa que cumpla con una metodología estructurada y en el que participen en forma coordinada los neumólogos, cirujanos de tórax, radiólogos, oncólogos, internistas y patólogos, como el que está en curso actualmente en Clínica Las Condes.

NÓDULOS PULMONARES

Un nódulo pulmonar solitario se define como una opacidad esférica que mide menos de 3 cm y está rodeado completamente de pulmón o adyacente a una superficie pleural. Sobre los 3 cm se denomina masa pulmonar, y debe ser manejada como una lesión con una alta probabilidad de ser maligna (16).

Los nódulos pulmonares se clasifican radiológicamente como sólidos y sub sólidos. Los primeros se caracterizan por que no permiten ver el parénquima pulmonar a través de ellos. Los segundos si permiten verlo. Los analizaremos en forma separada.

Nódulos sólidos

En estudios de pesquisa en personas fumadoras, la prevalencia de nódulos en TAC de baja dosis alcanza el 50%, de éstos, solamente entre el 2 al 13% terminan siendo malignos (17). La probabilidad de malignidad aumenta con el tamaño, existiendo marcada diferencia en el riesgo si el nódulo es < 1 cm, entre 1 y 2 cm y > 2 cm.

Las causas de nódulos pulmonares benignos más frecuentes son los granulomas antiguos, infecciones granulomatosas activas (tuberculosis, aspergilosis, histoplasmosis y otras micosis endémicas etc.) y hamartomas. Sus características se resumen en la Tabla 1. Causas más raras incluyen fibrosis focal inespecífica, abscesos, neumonías redondas, atelectasias redondas, quistes broncogénicos, residuos de infartos pulmonares, hemorragias focales, hemangiomas y malformaciones arterio venosas.

TABLA 1. CRITERIOS RADIOLÓGICOS SUGERENTES DE BENIGNIDAD DE NÓDULO PULMONAR (23)

TAMAÑO	< 5 mm
BORDES	Lisos
DENSIDAD	Denso, sólido
CALCIFICACIÓN	Concéntrica, central, como palomita de maíz u homogénea
TIEMPO DE DOBLAJE	Menos de un mes o más de 1 año

Entre las causas malignas de nódulos pulmonares, la más frecuente es el adenocarcinoma pulmonar, luego el carcinoma de células escamosas, las metástasis solitarias, el cáncer de células pequeñas y el carcinoma bronquiolo alveolar. Mucho menos frecuentes son el carcinoma de células grandes, el tumor carcinoide y los linfomas intra pulmonares.

Antes de solicitar exámenes complementarios al pesquisar un nódulo pulmonar, es necesario determinar la probabilidad de que este sea maligno (probabilidad previa al examen). Existen varios modelos cuantitativos que usan el sistema de Bayes (18) o modelos de regresión logística multivariada (19, 20). Estos modelos han sido validados (21) y se pueden aplicar mediante ecuaciones, sin embargo no se utilizan frecuentemente en la práctica médica.

Una forma más descriptiva de análisis de un nódulo pulmonar se puede ver en la tabla 2. (22)

Cuando se analiza un nódulo pulmonar, es fundamental comparar con imágenes previas. En términos generales, sin un nódulo no crece no es cáncer. Para ser más específico, habría que estimar la tasa de crecimiento, en términos del tiempo de doblaje del volumen del nódulo. Un doblaje de volumen de una esfera corresponde a un aumento de alrededor de 26% de su diámetro. Los nódulos malignos tienen habitualmente un tiempo de doblaje entre 20 y 300 días, sin embargo, la mayoría se dobla en <100 días. Considerando estas cifras se acepta que si un nódulo sólido, no crece más de un 30% en un plazo de 2 años no es cáncer y se puede suspender su seguimiento radiológico. Por la misma razón, si un nódulo sólido crece más de un 30% en menos de 1 mes, la probabilidad de que sea cáncer también es muy baja. Este análisis es más complicado de hacer en nódulos pequeños, por ejemplo un nódulo que inicialmente mide 4 mm al doblar su tamaño medirá 5 mm, lo que es muy difícil de medir con exactitud. En el caso de opacidades en vidrio esmerilado, el control debe prolongarse más allá de 2 años, como se analiza posteriormente.

Si se diagnostica un nódulo pulmonar en una radiografía de tórax, su estudio se debe complementar con una TAC de tórax, excepto en los casos en que el nódulo se ha mantenido sin cambios de tamaño por varios años, ya que el TAC entrega información más específica de su ubicación, densidad, bordes y relación con otras estructuras. Además, muestra el mediastino, el resto del parénquima y el abdomen superior.

En el TAC se pueden analizar detalladamente algunas características sugerentes de malignidad de un nódulo, como los bordes espiculados, la convergencia vascular al nódulo, (que sugiere invasión vascular y/o linfática), un bronquio dilatado que lleva al nódulo, y la presencia de una cavitación, especialmente con pared gruesa e irregular en la cara interna. Los hamartomas generalmente son pequeños (< 20 mm), de bordes lisos y con densidad grasa menor a 25 unidades Hounsfield (UH).

TABLA 2. EVALUACIÓN DEL RIESGO DE CÁNCER EN PACIENTES CON UN NÓDULO PULMONAR

VARIABLE	RIESGO DE CÁNCER EN PACIENTE CON NÓDULO PULMONAR		
	Bajo	Medio	Alto
Diámetro del nódulo (cm)	<1,5	1,5 a 2,2	≥2,3
Edad (años)	<45	45 a 60	>60
¿Fuma?	No, nunca	≤20 paquetes año	>20 paquetes año
¿Dejó de fumar?	Sí, hace ≥ 7 años	Sí, hace < 7 años	No
Bordes del nódulo	Lisos	Lobulados	Espiculados

Otra característica que ayuda en el diagnóstico diferencial de un nódulo pulmonar es su comportamiento con la inyección de medio de contraste. El aumento de su densidad con el contraste hace más probable que sea neoplásico. Sin embargo este hallazgo no es muy específico. Por el contrario, la ausencia de ganancia con contraste es altamente sugerente de patología benigna (24).

El riesgo de la radiación emanada en una TAC única es bajo. Sin embargo, la radiación acumulativa de estudios seriados puede ser significativa. Por esto surge la necesidad de establecer algoritmos formales, con la menor cantidad de TAC posibles y definiendo aquellos TAC que se pueden realizar con baja dosis (25).

Uno de los estudios más modernos que se utiliza en el análisis de un nódulo pulmonar es la tomografía con emisión de positrones (PET) con F-18 fluorodeoxiglucosa. El rendimiento diagnóstico del PET para caracterizar nódulos, muestra una sensibilidad entre 80 y 100%, y una especificidad entre 40 y 100%. (16) La sensibilidad disminuye mucho cuando los nódulos miden menos de 8 mm. También se pueden dar falsos negativos en PET en carcinoma bronquiolo alveolar, en tumores carcinoides y en adeno carcinomas mucinoso. Los falsos positivos se ven en patologías infecciosas como tuberculosis, neumonías bacterianas, por hongos o por parásitos y en patologías inflamatorias como nódulos reumatoides, neumonía en organización o sarcoidosis.

El escenario más costo-efectivo para la indicación de PET en nódulos pulmonares es cuando hay una probabilidad pre prueba de malignidad baja a moderada y la TAC es indeterminada (26).

Un paso intermedio entre el estudio de imágenes y la resección quirúrgica, es el intento de obtener histología por métodos menos invasivos. Uno de estos métodos es la biopsia con aguja guiada por TAC que cuando es positiva tiene una alta especificidad (84%) en lesiones entre 2 y 4 cm (27). Sin embargo, hasta un 40% de las biopsias no hacen diagnóstico (28). La biopsia trans bronquial por fibrobroncoscopia en nódulos periféricos tiene un rol limitado. Nuevas técnicas de mapeo y navegación, como la electromagnética abren nuevas alternativas de estudio (29).

La resección quirúrgica permite un diagnóstico definitivo y debe llegarse a ella cuando todo el proceso diagnóstico no permite descartar la incertidumbre de malignidad. La decisión de cirugía debe siempre sopesar el riesgo de ser sometido a ella. La cirugía toracoscópica video-asistida, con anatomía patológica intraoperatoria, se ha convertido en la técnica preferida para la resección diagnóstica de nódulos pulmonares periféricos (sensibilidad y especificidad cercana al 100% y menos de 1% de complicaciones en manos entrenadas) (30).

Debido a que más del 50% de las TAC de tórax realizadas en fumadores encuentran nódulos pulmonares es necesario restringir los criterios de seguimiento y de procedimientos de ellos.

Recomendaciones de manejo de nódulos pulmonares sólidos

Existen numerosos esquemas diagnósticos frente al hallazgo de nódulos pulmonares. Sin embargo, hasta ahora ninguno tiene un sustento suficientemente sólido como para ser tomado como una norma. El siguiente es el esquema sugerido por la Fleischner Society (31). Estas recomendaciones se refieren al hallazgo incidental de nódulos, esto es un estudio radiológico que no está motivado por síntomas del paciente.

1. Nódulos $\leq$ a 4 mm: el hallazgo incidental de nódulos sólidos no calcificados $\leq$ a 4 mm en pacientes de bajo riesgo de cáncer (no fumadores y sin otro factor de riesgo) no requiere seguimiento. Por otra parte el hallazgo de estos mismos nódulos en fumadores o con otros factores de riesgo (alto riesgo) debieran controlarse en 12 meses y si no hay crecimiento no es necesario seguirlos. Esta recomendación se basa en que en el estudio pionero de pesquisa de cáncer pulmonar con TAC de tórax no se detectó ningún cáncer en el seguimiento de este tipo de nódulos de 378 pacientes fumadores, considerados de alto riesgo de cáncer pulmonar. (7)

2. Nódulos >4 y <6 mm: en población de bajo riesgo se recomienda hacer un control de TAC en 12 meses, y si no hay cambio, no volver a controlar. En población de alto riesgo, control de un primer TAC entre 6 y 12 meses, y si no hay crecimiento un segundo TAC entre los 18 y 24 meses. Si persiste sin crecer no hacer más controles. Si hay crecimiento en cualquiera de los controles se requiere biopsia.

3. Nódulos >6 y hasta 8 mm: en pacientes de bajo riesgo se recomienda hacer un primer control de TAC entre 6 y 12 meses, y si no hay crecimiento un segundo TAC entre los 18 y 24 meses. Si persisten sin crecer no hacer más controles. Si hay crecimiento en cualquiera de los controles se requiere biopsia.

En pacientes de alto riesgo, hacer un primer control de TAC entre 3 y 6 meses, luego un segundo TAC entre los 9 a 12 meses y un tercero a los 24 meses si no ha habido cambios. Si hay crecimiento en cualquiera de los controles se requiere biopsia.

4. Nódulos mayores de 8 mm: pacientes de bajo y de alto riesgo: Controles con TAC a los 3, 9 y 24 meses. Si hay crecimiento en cualquiera de los controles se requiere biopsia. Esta conducta se basa en que entre los nódulos mayores de 8 mm hay un 10 a 20% de cánceres (31).

En este tipo de nódulos es posible utilizar, además de biopsia, otros métodos diagnósticos, como el uso de TAC con contraste dinámico y PET/CT integrado. La elección de alguno de ellos depende de la disponibilidad de esos equipos y de la experiencia de los grupos de trabajo.

Una forma más sencilla (32) de enfrentar el hallazgo de nódulos pulmonares, basada en los resultados hasta ahora publicados de estudios de pesquisa es:

1. Nódulos < 10 mm: seguimiento con TAC de tórax con alguno de los esquemas previamente mencionados.

2. Nódulo $\geq$ 10 mm o con morfología muy sospechosa de cáncer: biopsia con aguja, FBC o cirugía.

Nódulos sub sólidos

Los nódulos sub sólidos se dividen en nódulos en **vidrio esmerilado** y **nódulos mixtos**. Los primeros permiten ver a través de ellos completamente las estructuras del parénquima pulmonar como vasos, bronquios y líneas septales, los segundos son una mezcla de nódulo sólido y en vidrio esmerilado. (33)

Se justifica analizar a los nódulos sub sólidos en forma separada de los sólidos porque tienen una epidemiología y pronóstico distintos.

Aunque los nódulos sólidos son el tipo de lesión más frecuentemente descrita, es menos probable que sean malignas, en comparación con los nódulos sub sólidos (32).

Los nódulos sub sólidos pueden ser malignos o benignos. Entre los primeros están;

(1) la hiperplasia adenomatosa atípica (HAA), una lesión considerada pre maligna, cuyo tiempo de doblaje de volumen es de 988 ± 470 días, (2) el carcinoma bronquiolo alveolar (CBA) de crecimiento lento, con un tiempo de doblaje de volumen de 567 ± 168 días, menos asociado a tabaquismo que los otros cánceres de pulmón, con mayor incidencia en mujeres jóvenes, asociado a zonas de fibrosis pulmonar, multi focal y que responde a tratamiento con inhibidores de tirosina kinasa y (3) el adeno carcinoma mixto, más agresivo, con un tiempo de doblaje de 384 ± 212 días.

A pesar de sus diferencias, los nódulos sub sólidos malignos tienen un mejor pronóstico que los nódulos sólidos malignos. Por ejemplo el tiempo de doblaje de un carcinoma escamoso periférico es 122 ± 68 días, mucho menor que los sub sólidos descritos.

Entre los nódulos sub sólidos benignos están la neumonía en organización, la fibrosis focal o una inflamación focal.

La utilidad del TAC de tórax en el diagnóstico diferencial de los nódulos sub sólidos está en pleno desarrollo y hay hallazgos contradictorios. En un estudio retrospectivo (34) el 81% de nódulos sub sólidos persistentes fueron hiperplasia adenomatosa atípica, carcinoma bronquiolo alveolar o adeno carcinomas con componente de carcinoma bronquiolo alveolar, mientras que el 19% restante fueron benignos. En este estudio la caracterización de los nódulos en cuanto a su forma, presencia de lobulaciones, o de espiculaciones no permitió diferenciar los benignos de los malignos. Por el contrario otro estudio (35) describe que la presencia de lobulaciones es un factor pronóstico para nódulos malignos.

En general mientras mayor sea el componente de vidrio esmerilado

mejor el pronóstico de la lesión (36). Un hallazgo importante es que la probabilidad de que un nódulo sub sólido sea una metástasis pulmonar de un cáncer extra torácico es muy baja (37).

Seguimiento radiológico: como los nódulos sub sólidos malignos tienen un tiempo de crecimiento lento, la falta de crecimiento en 2 años de uno de ellos no significa que sea benigno. Hay estudios que incluso reportan nódulos malignos que disminuyen de tamaño en intervalos cortos de seguimiento (38). Por otra parte un aumento en la densidad radiológica del nódulo o de una parte de él, hace probable que se trate de una lesión neoplásica. Estas características de los nódulos sub sólidos obligan a usar TAC de tórax de cortes finos, con algoritmos adecuados, que maximicen su sensibilidad reduciendo al mínimo la exposición a radiaciones.

El rol de la tomografía de emisión de positrones (PET) en el diagnóstico de los nódulos sub sólidos no está definida. No está tampoco bien definido el rol de la citología y de la biopsia por punción bajo TAC o por fibrobroncoscopia.

Recomendaciones de manejo de los nódulos sub sólidos (33)

A. Nódulos únicos

1. Nódulos en vidrio esmerilado, menores de 5 mm, muy probablemente no son malignos y no requieren ser seguidos.

2. Nódulos en vidrio esmerilado entre 5 y 10 mm requieren un control de TAC en 3 a 6 meses para ver si han desaparecido. Si persisten, es preferible seguirlos con TAC, en vez de resecarlos. El seguimiento debiera ser anual por al menos 3 años. El uso de PET es de dudosa utilidad en este tipo de lesiones. Si se quisiera hacer diagnóstico histológico, se debe preferir una biopsia bajo TAC con aguja gruesa.

3. Nódulos en vidrio esmerilado mayores de 10 mm, que persisten en control a los 3 o 6 meses deben ser resecados.

4. Nódulos mixtos (componente sólido y en vidrio esmerilado), deben enfrentarse como los nódulos en vidrio esmerilado mayores de 10 mm, independientemente de su tamaño, por que tienen mayor probabilidad de ser malignas. En estas lesiones se justifica el uso de PET o preferible PET/CT por su mayor rendimiento en el diagnóstico de la lesión y posibles metástasis.

B. Nódulos múltiples

1. Nódulos múltiples, todos en vidrio esmerilado y menores de 5 mm, deben seguirse al menos por 1 año.

2. Nódulos múltiples, todos en vidrio esmerilado y entre 5 y 10 mm, deben manejarse igual que en el caso de ser únicos (grupo número 2).

3. En caso de nódulos múltiples en que alguno sea mayor de 10 mm o de aspecto mixto, la conducta se basa en el nódulo más sospechoso.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*. 2009;59:225-49.
2. Undurraga A. Cáncer pulmonar. En: Rodríguez JC, Undurraga A. *Enfermedades Respiratorias*, segunda edición, Santiago, Mediterráneo, 2011; 989-1029.
3. Smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and productivity losses-United States, 2000-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008; 57:1226.
4. Consejo Nacional para el Control de Estupefacientes del Gobierno de Chile. CONACE. www.conace.cl
5. Primary prevention, smoking, and smoking cessation: implications for future trends in lung cancer prevention. Burns DM. *Cancer* 2000;89(11 Suppl):2506-9.
6. Ost D, Fein AM, Feinsilver SH. The solitary pulmonary nodule. *N Engl J Med* 2003; 348:2535-2542.
7. Henschke CI, Yankelevitz DF, Naidich DP, et al. CT screening for lung cancer: suspiciousness of nodules according to size on baseline scans. *Radiology* 2004;231(1):164 - 168.
8. SEER. November 2005. http://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html?_statfacts_page=lungb.html&x=14&y=15.
9. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. The National Lung Screening Trial Research Team. *N Engl J Med* (10.1056/NEJMoa1102873) at NEJM.org
10. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, et al. A randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography: three-year results from the DANTE trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:445-45.
11. Van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. *N Engl J Med* 2009;361:2221-2229.
12. Pedersen JH, Ashraf H, Dirksen A, et al. The Danish randomized lung cancer CT screening trial: overall design and results of the prevalence round. *J Thorac Oncol* 2009;4:608-614.
13. Ashraf H, Tonnesen P, Holst PJ, et al. Effect of CT screening on smoking habits at 1-year follow-up in the Danish Lung Cancer Screening Trial (DLCST). *Thorax* 2009;64:388-392.
14. Gil R, Florenzano M, Fica M, Pefaur R, Bitar P, Parada MT. Emphysema and other smoking related lung diseases detected by screening with spiral chest tomography. European Respiratory Society Meeting, Austria 2009 (Abstract). www.ersnet.org.
15. Canals L, Mauricio et al. Hallazgos de imagen en tomografía computada de voluntarios fumadores de larga data. *Rev. chil. radiol.* [online]. 2009, vol.15, n.3 [citado 2011-06-08], pp. 105-109
16. Gould MK, Fletcher J, Iannettoni MD, et al. Evaluation of Patients With Pulmonary Nodules: When Is It Lung Cancer? ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *CHEST* 2007; 132:1085-1305
17. Wahidi MM, Govert JA, Goudar RK, et al. Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer? An ACCP evidence-based clinical practice guideline (2nd edition). *Chest* 2007; 132:945-1075.
18. Cummings SR, Lillington GA, Richard RJ. Estimating the probability of malignancy in solitary pulmonary nodules: a Bayesian approach. *Am Rev Respir Dis* 1986;134: 449-52.
19. Swensen SJ, Silverstein MD, Ilstrup DM, et al. The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules: application to small radiologically indeterminate nodules. *Arch Intern Med* 1997; 157:849-855.
20. Gould MK, Ananth L, Barnett PG. A clinical model to estimate the pre-test probability of lung cancer in patients with solitary pulmonary nodules. *Chest* 2007;131:383-388.
21. Schultz E, Sanders G, Trotter P et al. Validation of two models to estimate the probability of malignancy in patients with solitary pulmonary nodules. *Thorax* 2008;63:335-341.
22. Ost D, Fein A, Feinsilver S. The solitary pulmonary nodule. *N Engl J Med* 2003;348:2535-42.
23. Ross, AH, Russell JJ. *Am Fam Physician* 2009; 80(8); 827-31.
24. Swensen SJ, Viggiano RW, Midthum DE, et al. Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. *Radiology* 2000; 214:73-80.
25. Mayo JR, Aldrich J, Muller NL. Radiation exposure at chest CT: a statement of the Fleischner Society. *Radiology* 2003;228:15-21.
26. Gould MK, Sanders GD, Barnett PG, et al. Cost-effectiveness of alternative management strategies for patients with solitary pulmonary nodules. *Ann Intern Med* 2003; 138:724-735)
27. Berquist, TH, Bailey, PB, Cortese, DA, et al. Transthoracic needle biopsy: accuracy and complications in relation to location and type of lesion. *Mayo Clin Proc* 1980;55,475-481.
28. Levine, MS, Weiss, JM, Harrell, JH, et al. Transthoracic needle aspiration biopsy following negative fiberoptic bronchoscopy in solitary pulmonary nodules. *Chest* 1988;93,1152-1155.
29. Gildea, TR, Mazzone, PJ, Karnak, D, et al. Electromagnetic navigation diagnostic bronchoscopy: a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174,982-989.
30. McCormack PM, Bains MS, Begg CB, et al. Role of video-assisted thoracic surgery in the treatment of pulmonary metastases: results of a prospective trial. *Ann Thorac Surg* 1996; 62:213-216.
31. MacMahoun H, Austin JH, Gauser G, et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scanning: a statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2005; 237:395-400.
32. Midthun DE, Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE. Evaluation of nodules detected by screening for lung cancer with low dose spiral computed tomography. *Lung Cancer* 2003;41(suppl 2):S40.
33. Godoy M, Naidich D. Subsolid Pulmonary Nodules and the Spectrum of Peripheral Adenocarcinomas of the Lung: Recommended Interim Guidelines for Assessment and Management. *Radiology* 2009; 253:606-622.
34. Libby DM, Smitj JP, Altorki NK, et al. Managing the small pulmonary nodule discovered by CT. *Chest* 2004; 125:1522-1529.

- 35.** Kim HY, Shim YM, Lee KS, Han J, Yi CA, Kim YK. Persistent pulmonary nodular ground-glass opacity at thin-section CT: histopathologic comparisons. *Radiology* 2007; 245:267-275.
- 36.** Lee HJ, Goo JM, Lee CH, et al. Predictive CT findings of malignancy in ground-glass nodules on thin-section chest CT: the effects on radiologist performance. *Eur Radiol* 2009; 19:552-560.
- 37.** Park CM, Goo JM, Kim TJ, et al. Pulmonary nodular ground-glass opacities in patients with extrapulmonary cancers: what is their clinical significance and how can we determine whether they are malignant or benign lesions? *Chest* 2008;133:1402-1409.)

- 38.** Lindell RM, Hartman TE, Swensen SJ, et al. Five-year lung cancer screening experience: CT appearance, growth rate, location, and histologic features of 61 lung cancers. *Radiology* 2007;242:555-562.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO EN PATOLOGÍA TIROIDEA: ESTUDIO BAJO ULTRASONIDO CON ASISTENCIA DEL CITOPATÓLOGO

FINE NEEDLE ASPIRATION IN THYROID PATHOLOGY STUDY WITH ULTRASOUND
AND CYTOPATHOLOGIST ASSISTANCE

DR. ALVARO IBARRA V.(1), DR. ALEX WASH F. (2), DR. PABLO MATAMALA B.(1), DR. ANDRÉS O'BRIAN S.(2)

1. SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA CLÍNICA LAS CONDES.

2. DEPARTAMENTO DE IMÁGENES. CLÍNICA LAS CONDES.

Email: aibarra@clc.cl

RESUMEN

El estudio de lesiones tiroideas con citología aspirativa con aguja fina (PAAF) es el método más eficiente en el diagnóstico de éstas. Presentamos 640 casos consecutivos, estudiados entre 2006-2010, con obtención de muestra por radiólogo bajo ultrasonido y asistencia "in situ" del citopatólogo, quién efectuó frotis concentrados, realizando el diagnóstico inmediato de calidad de muestra. Este método, exclusivo de nuestra clínica a nivel nacional, proporcionó material suficiente en 99,53% de los casos. Se usó clasificación de Bethesda para categorizar diagnósticos. 77,39% de los diagnósticos fueron benignos, 9,26% neoplasia folicular, 9,42% malignos, y en conjunto 2,93% correspondieron a lesiones foliculares de significado incierto, atípicas y no diagnósticas. En 75 casos con diagnóstico de carcinoma papilar o neoplasia folicular hubo correlación histológica, con un 87% de exactitud para neoplasia (100% en carcinoma papilar).

Se demuestra método de estudio altamente eficiente en el diagnóstico de lesiones tiroideas.

Palabras clave: Tiroides, citopatología, ultrasonido, in situ.

SUMMARY

The study of thyroid lesions with fine needle aspiration cytology (FNAC) is the most efficient diagnostic in this topic. We report 640 consecutive cases studied between 2006-2010, with samples that were collected by radiologist using ultrasound and on-site assistance of the cytopathologist; who made concentrated smears and immediate diagnosis of the sample quality. This method, unique in our hospital in Chile, gave sufficient material in 99.53% of cases. Bethesda classification was used to categorize diagnoses. 77.39% of diagnoses were benign, 9.26% were follicular neoplasm, 9.42% were malignant, and 2.93% all together belonged to follicular lesions of uncertain significance, atypical and non diagnostic. 75 cases diagnosed as papillary carcinoma or follicular neoplasm, had histological correlation, with 87% accuracy for neoplasia (100% in papillary carcinoma).

We demonstrate highly efficient study method for the diagnosis of thyroid lesions.

Key words: Thyroid, cytopathology, ultrasound, on-site.

INTRODUCCIÓN

La patología tiroidea es la más frecuente en la esfera endocrinológica. Los tumores malignos tiroideos son relativamente inusuales, pero el uso de ultrasonido en la glándula tiroidea, en patología metabólica, obesidad, etc, ha permitido detectar con mayor frecuencia lesiones pequeñas, únicas o múltiples, en las cuales es necesario descartar malignidad.

El estudio de lesiones tiroideas con punción aspirativa con aguja fina (PAAF) ha probado ser un método diagnóstico seguro, rápido, preciso y económico (1, 2). Un promedio de 15 a 20% de los estudios puede ser inadecuado para formular diagnóstico (3, 4), por escasez o mala calidad del material. La obtención de muestras por operador calificado, guiado por ultrasonido (5) y su interpretación inmediata por citopatólogo experimentado (6-13), prácticamente hacen desaparecer las muestras inadecuadas, pudiendo alcanzarse diagnóstico preciso en un alto número de pacientes, con probado beneficio costo-efectivo (5, 7, 8, 12).

Según la literatura nacional, el centro de Clínica Las Condes es el único en enfrentar en esta forma, esta patología.

MATERIAL Y MÉTODO

Durante el periodo enero 2006 a diciembre 2010, se estudiaron 640 pacientes consecutivos con citología de lesiones tiroideas. El radiólogo inicialmente efectuó exploración ecográfica de la glándula y su vecindad, para confirmar el nódulo, su ubicación y características. Habitualmente se marcaron en piel, coordenadas para el sitio de punción, posteriormente se usó antiséptico en piel y realizó pápula con anestésico local. Bajo visión ecográfica, con técnica "manos libres", efectuó habitualmente dos punciones aspirativas con aguja 25 G, 1" (Figuras 1 y 2). Las muestras fueron procesadas "in situ" por citopatólogo, con técnica de frotis "concentrados" (14,15) (Figura 3). Las láminas fueron teñidas con hematoxilina-eosina y luego de su estudio, se informaron como material suficiente o no. Cuando hubo

TABLA 1. CLASIFICACIÓN CITOLOGÍA TIROIDEA BETHESDA 2007

Categorías	Riesgo de malignidad
Benigna	<1%
Lesión folicular de significado incierto	5-10%
Neoplasia folicular	20-30%
Sospechosa de malignidad	50-75%
Maligna	100%
No diagnóstica	-----

*Datos de la literatura. (Ref. 16-20). Modificada de Baloch et al, 2008.

muestra insuficiente, se repitieron las punciones. Los diagnósticos citológicos definitivos (y muchas veces inmediatos), se asimilaron a la clasificación de Bethesda para citopatología aspirativa tiroidea (Tabla 1). Lesiones no diagnósticas en esta clasificación, corresponden usualmente a material hemorrágico antiguo, rico en histiocitos, obtenido desde lesiones quísticas antiguas en las cuales no hay componente epitelial folicular.

RESULTADOS

De los 640 casos, 517 correspondieron a mujeres (80.78%) y 123 a hombres (19.22 %), con relación M:H 4.2:1. La edad promedio de los pacientes fue de 54.9 años (rango entre 13 y 84 años). Más del 70% de los pacientes tuvieron dos punciones, y sobre el 92% hasta 4 (promedio de 2.3). En 99.53% de casos (637), se obtuvo material suficiente. En sólo tres casos el material fue insuficiente (0.47%).

77.39% de casos tuvieron diagnóstico de benignidad; 9.26% de neoplasia folicular; 9.42% diagnóstico de malignidad y, lesiones foliculares de significado incierto (LFSI), sospechosas de malignidad y no diagnósticas alcanzaron en conjunto 2.93% (Tabla 2).

TABLA 2. RESULTADOS SEGÚN CLASIFICACIÓN DE BETHESDA 2007 EN 637 CASOS Y CALIDAD DE LA MUESTRA

Categoría	Nº de casos	%
BENIGNAS	493	77,39%
•Hiperplasia nodular	439	68,92%
•Tiroiditis crónica	44	6,9%
•Otras	10	1,57%
LFSI	11	1,73%
NEOPLASIA FOLICULAR	59	9,26%
SOSPECHOSA DE MALIGNIDAD	6	0,94%
MALIGNAS	60	9,42%
•Carcinoma papilar	56	8,79%
•Otras	4	0,63%
NO DIAGNÓSTICAS	8	1,26%
MUESTRA SUFICIENTE	637	99.53%
MUESTRA INSUFICIENTE	3	0,47%

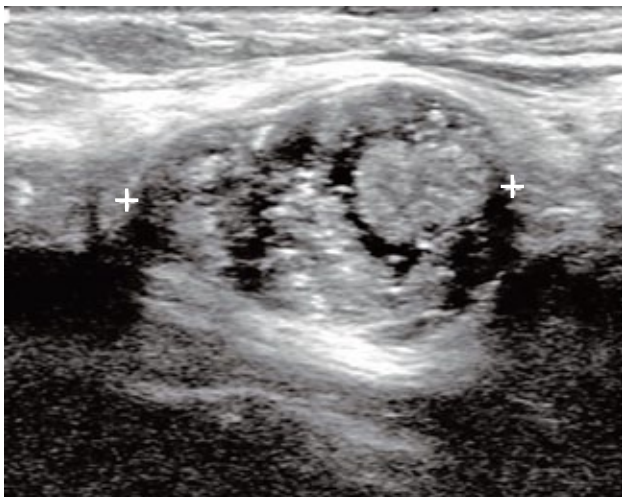


Figura 1. Aspecto ecográfico de lesión tiroidea sospechosa. Las cruces indican el diámetro del nódulo.

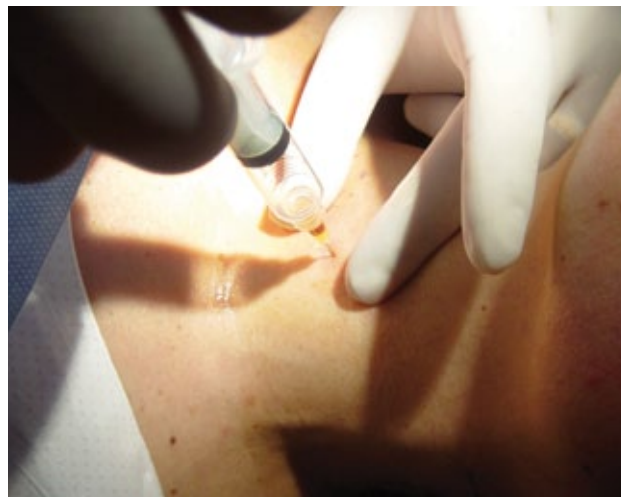


Figura 2. Punción aspirativa con aguja fina de lesión tiroidea.



Figura 3. Frotis concentrados efectuados por citopatólogo.

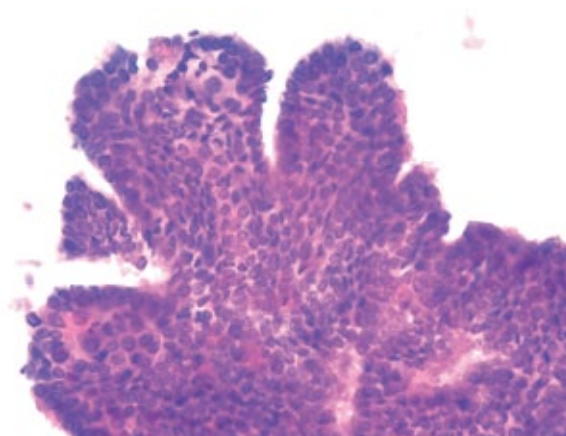


Figura 4. Citología característica de carcinoma papilar.

En 36 de los 56 Carcinomas papilares diagnosticados, hubo correlación histológica, confirmándose en todos ellos el diagnóstico de Carcinoma papilar (Figura 4).

En 39 de los 59 casos con diagnóstico de neoplasia folicular, 10 de ellos correspondieron a lesiones no neoplásicas (7 hiperplasias nodulares y 3 tiroiditis crónica), y 29 a neoplasias benignas y malignas (17 adenomas foliculares, 8 carcinomas foliculares y 4 carcinomas papilares, variante folicular).

CONCLUSIONES

El examen citológico con punción aspirativa con aguja fina (PAAF) en lesiones tiroideas es el método más eficaz en seleccionar lesiones benignas, sin indicación quirúrgica y lesiones con diagnósticos de malignidad, atípicas o neoplasias foliculares, las cuales deberán ser intervenidas quirúrgicamente para confirmar malignidad o precisar diagnóstico his-

tológico. Lesiones foliculares de significado incierto y no diagnósticas, tienen la posibilidad de ser controladas clínico-ecográficamente o tener repetición de la PAAF.

El apoyo del ultrasonido durante el procedimiento, es un valioso soporte en el estudio de esta patología (5), obligado en lesiones no palpables y de utilidad en la caracterización de lesiones palpables; también ocasionalmente puede detectar nuevas lesiones, a veces aún con mayor grado de sospecha.

La presencia del citopatólogo durante el procedimiento de obtención de la muestra con visión directa del sitio alcanzado por la aguja, en conjunción con el análisis macroscópico y citológico inmediato del material obtenido, permite llevar a un altísimo grado la eficiencia del método, convirtiendo en anecdóticas las muestras insuficientes, las cuales en promedio sin presencia del citopatólogo, alcanzan un promedio de 15 a 20% (3,4). Hay que enfatizar que el concepto de muestra insu-

ficiente (por celularidad epitelial folicular baja o ausente), es distinto, cuando la interpretación es realizada con posterioridad a la PAAF, en un laboratorio alejado del paciente y sin conocimiento de su monitoreo imagenológico, a cuando existe visión directa del procedimiento, del tipo de muestra y procesamiento inmediata de ésta por el citopatólogo.

En nuestro medio hay varios reportes previos sobre PAAF tiroidea, a veces asociados a estudio histológico de coágulo (21-27), pero ninguno con la metodología aquí expuesta. Esta forma de trabajo, con informes inmediatos de calidad-suficiencia de la muestra por parte del patólogo, no encarece sig-

nificativamente el procedimiento y posibilita prácticamente en la totalidad de los casos, tener material de calidad para efectuar diagnóstico preciso, el cual a su vez permitirá decidir la mejor conducta posterior en cada paciente. Podría también utilizarse en hospitales públicos con apoyo in situ de citotecnólogos, pues está probado el beneficio costo-efectivo (5,7,8,12).

En conclusión, promovemos fuertemente la triada clínico-imagenológica-patológica con informe preliminar inmediato del material obtenido en PAAF tiroidea.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Van Herle AJ, Rich P, Ljung BME, et al. The thyroid nodule. *Ann Inter Med* 1982;96:221-232.
2. Silverman JF, West RE, Larkin EW, et al. The role of fine needle aspiration biopsy in the rapid diagnosis and management of thyroid neoplasm. *Cancer* 1986;57:1164-1170.
3. Buley ID: The thyroid gland. In Gray W and McKee GT: *Diagnostic cytopathology*. Second edition. London, Churchill-Livingstone, 2003, p598.
4. Kini SR, Miller JM, Hamburguer SI, et al. Cytopathology of follicular lesions of the thyroid gland. *Diagn Cytopathol* 1985;1:123-132.
5. Marqusee E, Benson CB, Frates MC, et al. Utility of ultrasound in the management of nodular thyroid disease. *Ann Inter Med* 2000;133:696-700.
6. Nasuti JF, Gupta PK, Baloch ZW. Diagnostic value and cost-effectiveness of on-site evaluation of fine-needle aspiration specimens: Review of 5688 cases. *Diagn Cytopathol* 2002;27:1-4.
7. Gupta PK, Baloch ZW. Intraoperative and on-site cytopathology consultation: utilization, limitations, and value. *Semin Diagn Pathol* 2002;19:227-236.
8. Eedes CR, Wang HH. Cost effectiveness of immediate specimen adequacy assessment of thyroid fine-needle aspirations. *Am J Clin Pathol* 2004;121:64-9.
9. Redman R, Zalaznick H, Mazzaferri EL, et al. The impact of assessing specimen adequacy and number of needle passes for fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid* 2006;16:55-60.
10. Ghofrani M, Beckman D, Rimm DL. The value of onsite adequacy assessment of thyroid fine-needle aspirations is a function of operator experience. *Cancer* 2006;108:110-3.
11. Zhu W, Michael CW. How important is on-site adequacy assessment for thyroid FNA? And evaluation of 883 cases. *Diagn Cytopathol*. 2007;35:183-6.
12. Borget I, Vielh P, Lebolleux S, et al. Assessment of the cost of fine-needle aspiration cytology as a diagnostic tool in patients with thyroid nodules. *Am J Clin Pathol* 2008;129:763-71.
13. Baloch ZW, Cibas ES, Clark D, et al. The National Cancer Institute Thyroid fine needle aspiration state of the science conference: a summation. *Cytojournal* 2008;5-6.
14. Renshaw A, Gould EW. Concentrated smear technique for examining sentinel lymph nodes of the breast at the time of frozen section. *Am J Clin Pathol* 2004;122:944-946.
15. Baloch ZW. Fine-needle Aspiration Biopsy (FNAB) of Thyroid. *Pathology Update: State-of-the-Art Surgical Pathology with Cytologic and Molecular Applications*. ASCP, Vancouver, BC, Canada 2006.
16. Yassa L, Cibas ES, Benson CB, et al. Long-term assessment of multidisciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation. *Cancer* 2007;111:508-516.
17. Wang HH. Reporting thyroid fine-needle aspiration: Literature review and a proposal. *Diagn Cytopathol* 2006;34:67-76.
18. Yang J, Schnadig V, Logrono N, et al. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 47703 patients with histologic and clinical correlations. *Cancer* 2007;111:306-315.
19. Baloch ZW, Fleisher S, LiVolsi VA, et al. Diagnosis of "follicular neoplasm": A gray zone in thyroid fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol* 2002;26:41-44.
20. Wu HH, Jones JN, Osman J. Fine-needle aspiration cytology of the thyroid: ten years experience in a community teaching hospital. *Diagn Cytopathol* 2006;34:93-96.
21. Blumel JE, González M, Villaseca R. Nódulo frío del tiroides: análisis de 273 casos operados. Evaluación de la punción tiroidea. *Bol Hosp S J Dios* (Santiago). 1986.
22. Aguayo J, Katalinic V, Becker P et al. Thyroid carcinoma in nodular goiter: usefulness of aspiration biopsy. *Rev Méd Chil* 1987 Feb;115(2):112-5.
23. Lóez JM. La biopsia por punción aspirativa en la enfermedad nodular del tiroides. *Rev Med Chile* 1987;115:148-9.
24. Pérez JA, Pisano R, Kinast C et al. Citología por punción espirativa en el bocio uninodular eutiroideo. *Rev Méd Chile* 1991;119:158-63.
25. Piraino P, Ibarra A, Arroyo P et al. Punción y citología tiroidea: correlación cito-histológica en 136 pacientes operados de bocio nodular. *Rev Méd Chile* 1992;120:386-392.
26. Domínguez M, Franco C, Contreras L et al. Punción de nódulos tiroideos con aguja fina. Análisis de los resultados obtenidos utilizando una nueva metodología con examen histológico de la muestra. *Rev Méd Chile* 1995;123:982-990.
27. López JM, Cárdenas I, Campusano C et al. Rendimiento comparativo entre biopsia y citología obtenidas por aspiración con aguja fina de nódulos sólidos del tiroides. *Rev Méd Chile* 1996;124:1315-1319.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

ALGUNOS DESAFÍOS BIOÉTICOS DE LA PREDICCIÓN Y PREVENCIÓN SECUNDARIA EN ONCOLOGÍA

BIOETHICS CHALLENGES IN PREDICTION AND SECONDARY PREVENTION IN ONCOLOGY

DR. PATRICIO BURDILES P. (1)

1. DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA ADULTO, CLÍNICA LAS CONDES.

Email: pburdiles@clc.cl

RESUMEN

Los avances en tecno-ciencia nos han permitido cambiar el clásico concepto de enfermedad desde el evidente estado de disminución física y debilitamiento, por conceptos más complejos y dinámicos, entre los cuales destacan las enfermedades asintomáticas o "silenciosas", los marcadores tumorales y recientemente la incorporación de anomalías en los genes como predictores de enfermedades. Tales marcadores y genes de predisposición genética aumentan día a día y muchos de ellos ya se utilizan en la práctica clínica. Los profesionales sanitarios debemos conocer a cabalidad sus indicaciones, comprender sus beneficios así como también debemos saber reconocer sus limitaciones y aspectos controversiales como herramientas de diagnóstico y como elementos predictivos. Los datos genéticos pueden llegar a ser extremadamente delicados por cuanto su difusión inapropiada puede vulnerar la dignidad y los derechos de las personas. Su divulgación puede significar discriminación y estigmatización para quien es portador de defectos del código genético, por lo que los médicos debemos ser los primeros garantes de la privacidad y confidencialidad de esta información. En general se recomienda su utilización en la identificación de grupos de riesgo sólo cuando se pueden ofrecer terapias o estrategias que mejoren el curso natural de la enfermedad pues de lo contrario, sólo contribuirán a generar ansiedad y angustia sin ningún beneficio evidente para el paciente.

Palabras clave: Cáncer, prevención, marcadores tumorales, predisposición genética.

SUMMARY

Advances in techno-science have allowed us to change the classical concept of disease from the spectrum of signs of physical decline and weakness, for more complex and dynamic concepts, such as asymptomatic or "silent" diseases and recently the incorporation of abnormal genes as predictors of disease. Among these predictors, tumor markers are growing continuously and many of them are already used in clinical practice. Healthcare professionals must understand their benefits as well as should be able to recognize its controversial aspects such as diagnostic tools and predictors. Genetic data can be extremely sensitive because its disclosure could undermine the dignity and rights of individuals. Its information can result in risk of discrimination and stigmatization and for these reasons doctors should be the first guarantee of privacy and confidentiality of this information. Its use in the identification of risk groups is acceptable only when they can provide therapies or strategies to improve the natural course of the disease.

Key words: Cancer, prevention, tumor markers, genetic predisposition

INTRODUCCIÓN

La salud ocupa actualmente un importante lugar en nuestras vidas. La promoción y adhesión a estilos de vida saludable constituyen hoy estrategias de políticas públicas, estrategias comerciales de la industria farmacéutica, alimentaria y de cosméticos, de las empresas de vestuario y calzado deportivo, de los gimnasios y muchas otras actividades sanitarias, productivas y

empresariales. Esto se debe a que la sociedad moderna asigna a la salud una gran importancia y anhela un estado de salud individual y colectivo que le permita la libertad de crecer y desarrollarse en forma óptima, de acuerdo a las propias potencialidades y sin el freno que imponen las enfermedades humanas a este crecimiento y desarrollo. Sin embargo, el estar sano depende de múltiples factores, pero sobre todo está directamente relacionada con nuestra constitución genética individual y con la exposición a diversos agentes ambientales nocivos, como también lo está con el estado emocional, mental y estructura psicológica de cada sujeto, es decir, con nuestra forma de ser y de enfrentar la vida. También está íntimamente relacionada con el modo en que como sociedad, nos relacionamos con el medio ambiente, nos prodigamos crecimiento económico y cómo éste se distribuye con equidad en la población. Los Estados han comenzado a invertir mucho más de su presupuesto en promoción de la salud para que la población adquiriera hábitos de vida saludables, mediante una correcta educación a edad temprana y además, muestran cada vez más preocupación por mantener o recuperar una buena calidad del medio ambiente (1).

Sumado a lo anterior, nuestra sociedad occidental muestra un creciente interés en la medicina preventiva, especialmente en la prevención primaria y secundaria. En este último tipo de estrategia, Chile tiene múltiples normativas y guías que tienen como objetivo homologar, estandarizar y aplicar a todo nivel (público y privado), acciones de salud que permitan la detección precoz de una amplia gama de alteraciones y enfermedades, con el fin de prevenir las conocidas y graves complicaciones que se derivan de su evolución natural. Con estas estrategias espera lograrse un impacto significativo en la mejoría de indicadores como el pronóstico vital, la calidad de vida, carga de enfermedad y años de vida ganada, entre otros. Ejemplo de estas políticas son las normas de pesquisa de hipotiroidismo congénito y fenilketonuria del recién nacido, detección de displasia de caderas en el primer trimestre de vida del niño, pesquisa de diabetes/ VIH/ sífilis y otras enfermedades en la embarazada, papanicolau y mamografía periódica en las mujeres adultas y muchos otros ejemplos

Esta misma estrategia se ha ido consolidando en el área de los tumores malignos, debido a que en la mayoría de los países desarrollados, así como en el nuestro, el cáncer representa la segunda causa de muerte y este problema se hace más dramático a medida que aumenta el envejecimiento poblacional. En general, los pacientes con cáncer se diagnostican en una etapa muy avanzada y por lo tanto, tardía para ser curados; las terapias más modernas muestran una elevada relación costo-efectividad y sólo son eficaces para una minoría. Además las respuestas a la terapia suelen ser poco predecibles y con múltiples efectos colaterales. Por otra parte, los pacientes con diagnóstico oportuno en etapa precoz tienen mayores probabilidades de curación con las terapias modernas con una mayor chance de sobrevivir a 5 años y sin recurrencias de la neoplasia en su futuro.

En consecuencia, es un imperativo desarrollar métodos de diagnóstico precoz que permitan reconocer estos cánceres en sus primeras etapas, así como elementos que permitan predecir la mejor, más costo-efectiva y específica terapia para cada individuo.

ESTAR SANO Y ESTAR ENFERMO EN EL SIGLO XXI

Aunque el concepto de salud resulta familiar y muy obvio, se ha intentado definir "la salud" y "el estar sano o estar enfermo" desde distintas perspectivas incluyendo desde luego, la visión médica, y otras como la antropológica, histórica, filosófica y sociológica. Para muchos, el modo más simple de definir la salud es la ausencia de enfermedad. Tal es así, que lógicamente se ha asumido, desde nuestro más remoto pasado, que si una persona está asintomática, entonces está sana.

Sin embargo, el concepto de salud tiene características que dificultan una definición única y universal del término: es una palabra que se usa en variados contextos, se utiliza a partir de diversos supuestos básicos referentes al estado psico-biológico del ser humano y traduce anhelos idealizados respecto a la calidad (y a veces cantidad) de vida que quisiéramos tener.

En el contexto filosófico/antropológico, Pedro Laín Entralgo, gran médico, historiador y eticista español definió la salud como **"hábito psico-orgánico al servicio de la vida y de la libertad de la persona; y consiste en la posesión de esa normalidad y en la capacidad física para realizar proyectos vitales de la persona en cuestión"** (2).

La definición de salud propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS) es **"el estado de completo bienestar físico, mental y social y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades, que a su vez son definidas como aquellas alteraciones estructurales o funcionales que afectan negativamente al estado de bienestar"** (3). Se critica esta definición como utópica, que suscita expectativas desmedidas, y que por ser demasiado vaga, carece de aplicabilidad y hasta de significado concreto.

Sin embargo, la salud y la enfermedad son vividas por las personas bajo su propia percepción y conceptualmente no corresponden a categorías discretas, sino que más bien se pueden considerar como un continuo, en que el estado de salud ideal (cualquiera que éste sea y como quiera que se defina) está en un extremo pocas veces alcanzado por cualquier ser humano, seguido por el estado de enfermedad con infinitos estados intermedios (se puede sentir un poco enfermo o muy enfermo) y en el otro extremo se encuentra la enfermedad terminal. En las partes intermedias de este continuo se encontraría la mayoría de la población, donde el límite de separación entre salud y enfermedad se hace más confuso.

Se puede advertir, entonces que la definición de salud no es fácil, como tampoco lo es su límite con la enfermedad. Esta palabra proviene del latín **"infirmitas"** y significa "poca firmeza o sin firmeza" o debilidad. La concepción más ancestral de enfermedad se basaba en las anomalías que se percibían respecto del ideal de salud en cada momento, lugar y cultura de nuestra historia. La enfermedad se manifestaba por los síntomas y signos que permitían su diagnóstico, y se debía al alejamiento del órgano de su función normal y a todo el cuerpo de lo "fisiológico". En último término, todo aquello que causaba una obvia y categórica percepción de disminución física del individuo, que lo hacía percibir una "dolencia" y que lo diferenciaba sin lugar a dudas de "estar sano".

Desde nuestros comienzos humanos, la enfermedad como concepto ha sido la conjunción más o menos coherente entre el debilitamiento que ocasionaba el mal, las manifestaciones que la acompañaban y las anormalidades que podían encontrarse al examen físico. Sus causas estuvieron primero relacionadas con las voluntades divinas, ya sea como castigo a pecados o faltas a las deidades. Posteriormente se las atribuyó a desequilibrios entre los elementos que se suponía, eran componentes básicos de nuestro cuerpo (sangre, bilis, flema, entre otros).

Sólo en los últimos tres o cuatro siglos, se comenzó a entender la biología y la fisiología, la bacteriología y todas las otras disciplinas que han permitido develar las causas de las enfermedades humanas. Esto nos llevó a comprender mejor la relación entre las manifestaciones físicas y cada enfermedad o grupo de enfermedades. Conocidos los sustratos morfofuncionales y consolidada la semiología médica, se entendió la enfermedad como un proceso vital, caracterizado por una desviación del estado normal o ideal de salud, por una alteración del estado fisiológico en uno o más órganos o sistemas del cuerpo, manifestada por síntomas y signos característicos, y cuya evolución era más o menos previsible. En otras palabras, como una alteración que provoca una amenaza para la salud, de causas diversas, cuyo sustento está avalado por las ciencias biomédicas y que tiene impacto en el desempeño normal del individuo, o que afecta su calidad de vida, o disminuye sus expectativas de vida o representa una amenaza inmediata con riesgo de muerte.

Un importante cambio conceptual de la definición de enfermedad apareció a mediados del siglo XX, cuando los métodos auxiliares de apoyo al diagnóstico comenzaron a consolidarse en la práctica clínica. Especialmente con la irrupción de la medicina preventiva, de los exámenes de laboratorio, de diagnóstico por imágenes y endoscópicos, se comenzó a percibir el conflicto que generan los hallazgos inesperados. Esto ha ocurrido con el hallazgo de cánceres precoces en el estómago, en las mamas, el tiroides, en el cuello uterino, en la próstata o en la piel, por citar algunos ejemplos frecuentes. Estos nuevos escenarios obligaron a evolucionar el concepto de enfermedad, que ya no es solamente aquello que quita firmeza, que hace sentir disminuidos, que hace sentir "dolencias" o que quita la sensación de bienestar, sino que ahora se debe incluir circunstancias asintomáticas, pero objetivamente riesgosas para la salud y pronóstico vital. Este primer y revolucionario cambio en el modo de definir las enfermedades se resume en que al sujeto enfermo ya no se le exige percibir una "dolencia" para ser considerado como tal. En suma, se ha introducido y validado plenamente el concepto de "enfermo asintomático". El "estado de bienestar" al cual hace referencia la OMS (3) ya no depende exclusivamente de la auto-percepción del individuo sino que ahora se sustenta en la calidad, cantidad y profundidad con que nuestras herramientas de diagnóstico escudriñan el interior del cuerpo humano.

Recientemente se han agregado nuevos elementos que aportan más complejidad a este escenario. El descubrimiento del código genético y de sus alteraciones en enfermedad, la comprensión de los fenómenos intracelulares ligados a la aparición de neoplasias, el hallazgo de marcadores biológicos y moleculares de anormalidad, han cambiado aún más radical-

mente nuestra definición de enfermedad, desde la clásica auto-percepción de anormalidad y minusvalía, hasta una perspectiva desligada de la vivencia individual e independiente de la presencia de síntomas y signos, que no necesita alteraciones anatómicas gruesas y ni siquiera alteraciones a nivel microscópico para ser caracterizada: ahora, la anormalidad también se encuentra y define a nivel molecular, en la presencia de indicadores en sangre, en orina u otros fluidos o en secuencias anormales del código genético. Esto genera un conflicto pues no se tiene certeza si se debe llamar "enfermo" a una persona asintomática, sin alteraciones evidentes en su cuerpo ni en su desempeño orgánico y sistémico, equilibrada emocionalmente, solamente por el hecho de encontrar una alteración bioquímica que sólo traduce una probabilidad de riesgo futuro. Más aún, ¿se llamará enfermo a un voluntario asintomático, aparentemente sano, en quien el estudio del grupo control, demuestra que tiene una alteración en su genoma? ¿Qué consecuencias traerá este nuevo escenario? ¿Esta información tendrá impacto en la esfera social, laboral, financiera, de contratación de seguros u otras esferas de la vida de relación del individuo?

Todos estos adelantos han ocurrido en muy poco tiempo, han cambiado el modo de hacer medicina, han agregado tópicos inéditos a la práctica clínica y han planteado nuevos desafíos para el mundo civil y el mundo sanitario.

En nuestro país, los exámenes de medicina preventiva consideran un mínimo definido por normas del Ministerio de Salud (Minsal) en la Guía Clínica para Examen de Medicina Preventiva del año 2008, en que se describen los procedimientos básicos para detectar algunos de los muchos problemas prevalentes en nuestra población (4).

Sin embargo, esta realidad sólo establece una plataforma elemental y consensuada, que puede ser insuficiente, pero que apunta a la detección de enfermedades con un costo razonable para el individuo, para su seguro de salud y finalmente para los fondos fiscales. Pues es bien sabido que mientras más exámenes se hagan en un sujeto adulto asintomático, más probabilidades habrá de encontrar alteraciones a cualquier nivel, debido a la teoría de las probabilidades y el azar (5 - 7).

Derivado de lo anterior, surgen otros cuestionamientos: ¿hasta dónde buscar en un programa de Medicina Preventiva? ¿Debemos considerar un escáner total del cuerpo? En un país cuya primera causa de muerte por cáncer es el carcinoma gástrico: ¿Se debe hacer endoscopia digestiva alta anual o cada dos años, a todos los sujetos sintomáticos mayores de 40 años? En Chile, dado que la primera causa de muerte por cáncer en la mujer es el carcinoma de vesícula biliar: ¿Se debe hacer ecotomografía abdominal a todas las mujeres mayores de 35 años, para buscar colestiasis? ¿Existen los recursos financieros y la capacidad humana y técnica para hacer esto?

Son preguntas trascendentales que tienen varios ribetes de análisis, entre ellos de costo-efectividad, de presupuestos económicos y de planificación, de disponibilidad de recursos para atender a una nueva cohorte de personas con anomalías que se descubrirán a través de estos programas de de-

tección temprana, considerando que el sistema sanitario seguirá teniendo además, la misma carga asistencial determinada por las enfermedades sintomáticas, crónicas y avanzadas que actualmente lo agobian. En lo que asiste certeza es que los estudios "preventivos" tienen un techo infinito y cuyo impacto en nuestros sistemas de salud públicos y privados puede ser asistencial y económicamente catastrófico, al generar una nueva y mayor demanda de acciones sanitarias en sistemas que no tienen la posibilidad de crecer proporcionalmente en su oferta de servicios. De ahí que cada vez que surge un nuevo examen para detección precoz de cualquier entidad mórbida, los médicos debemos ser extraordinariamente cuidadosos, debemos estar bien informados de sus ventajas y desventajas, debemos actuar siempre en el mejor beneficio del paciente y sobre todo, debemos siempre informar adecuadamente a éste acerca de los beneficios reales y de los aspectos negativos de estos nuevos adelantos.

El objetivo de este artículo, es revisar algunos de los escenarios que enfrentarán los pacientes, el equipo de salud y los agentes sociales en relación a los nuevos métodos de prevención secundaria, de diagnóstico precoz y de predicción de enfermedades neoplásicas, que pueden significar decisiones complejas en lo médico y especialmente en lo ético.

EL PROBLEMA DEL CÁNCER Y SU PREVENCIÓN: ESTUDIOS DE DIAGNÓSTICO GENÉTICO Y MARCADORES TUMORALES

Actualmente, existe una gran variedad de exámenes genéticos que permiten diagnósticos prenatales, comparar la identidad genética entre muestras de un mismo individuo o entre padres e hijos, identificar mutaciones específicas de algunos padecimientos y técnicas que permitirían "predecir" con mayor o menor exactitud, la ocurrencia de ciertas enfermedades.

Antes de 1950, la genética humana estaba en pañales en su aplicación clínica. De las pocas enfermedades genéticas conocidas, en la mayoría sólo se llegaba a la etapa de diagnóstico y eventualmente de consejería respecto a decidir sobre futura descendencia, pues era muy raro poder ofrecer terapias o curación para estas enfermedades. A fines de la década de 1950, la situación cambió dramáticamente con la descripción de la anomalía cromosómica característica del Síndrome de Down, y sobre todo, después que se descubrió que tal anomalía puede detectarse en el líquido amniótico de la mujer embarazada mediante una simple amniocentesis. Este suceso abrió inmediatamente una de las áreas de reflexión ética más profundas en la medicina contemporánea, cual es el diagnóstico prenatal de anomalías embrionarias o fetales y del derecho de los padres a decidir acerca del destino de tal embarazo y del controversial tema del aborto.

A comienzos de 1990, se inició el proyecto para descifrar el genoma humano y mapear la información genética, responsable de nuestra herencia biológica, almacenada en los 23 pares de cromosomas humanos. En los últimos veinte años, producto de tales avances, se ha podido estudiar cada vez con más precisión, la predisposición genética a algunos tipos de cáncer y se han descrito varios síndromes de tumores hereditarios. El primer ejemplo de ellos surgió durante la década de 1990, cuando se

demonstró la existencia de una forma de cáncer mamario con un fuerte componente hereditario, en el cual se identificaron los genes BRCA-1 y BRCA-2 responsables del alto riesgo de desarrollar esta neoplasia maligna. Actualmente se conocen algunos síndromes de cánceres hereditarios que están asociados a mutaciones monogénicas raras pero con alta penetrancia, aunque los factores genéticos también juegan algún rol en los cánceres esporádicos, como se ha reportado en numerosos estudios de familias. La contribución de factores ligados a la herencia en la aparición de neoplasias, han sido estudiados en grandes poblaciones de gemelos verdaderos, donde se ha visto que para algunos tumores, la herencia ejerce una considerable influencia como es el caso de los cánceres de mama, colon y próstata (8).

Los recientes avances tecnológicos en genómica, proteómica y metabolómica (las "ómicas") están abriendo luces para conocer la huella digital de cánceres específicos y redefinir su nomenclatura, clasificación y significado de acuerdo a las alteraciones moleculares que albergan. Esta aproximación desde las "ómicas" ha permitido caracterizar indicadores de respuesta a drogas, el desarrollo de nuevas terapias, innovadoras estrategias de monitorización de respuestas y vigilancia específica en individuos susceptibles al cáncer (9). Además, el desarrollo de nuevos marcadores tumorales ha contribuido a ampliar las oportunidades de hacer tamizaje, diagnóstico precoz, evaluación de terapias y definir con más exactitud el pronóstico de ciertos tumores. El descubrimiento de genes que predisponen al cáncer y de marcadores tumorales que, como su nombre lo indica, "marcan" la presencia de un tumor, han ayudado a médicos y pacientes en el proceso de toma de decisiones, a veces de un modo trascendental para el manejo de la enfermedad. Sin embargo, han abierto nuevos escenarios de discusión ética, pues pueden significar acciones médicas incorrectas producto de una inadecuada interpretación de los hallazgos, pueden acarrear la vulneración de ciertos derechos individuales o pueden promover actos discriminatorios contra las personas afectadas.

LOS MARCADORES TUMORALES

Se denominan así a sustancias biológicas que se encuentran en una persona con cáncer, en su sangre, orina u otros fluidos corporales y aún en el tejido tumoral. Clásicamente son proteínas producidas por las mismas células cancerosas, pero también pueden ser producidos por el metabolismo corporal en respuesta al cáncer, entre otras afecciones. La mayoría de los marcadores tumorales son proteínas, pero algunos más recientes consisten de genes u otras sustancias. Existen muchos diferentes marcadores tumorales. Algunos se encuentran presentes en un solo tipo de cáncer, mientras que otros pueden encontrarse en muchos tipos de neoplasias y aún en enfermedades no neoplásicas.

Clásicamente, el marcador es identificado al combinar la sangre u orina o tejido tumoral, con anticuerpos que reaccionan con la proteína (antígeno) del marcador tumoral. Por sí solos, estos marcadores pocas veces son suficiente evidencia de la presencia de cáncer. Se sabe que la mayoría de los marcadores tumorales pueden ser producidos también por células no cancerosas en enfermedades inflamatorias benignas que pueden causar

que los niveles de ciertos marcadores tumorales se incrementen más de lo normal. Además, se debe tener presente que no todos los sujetos con cáncer presentan niveles elevados del marcador tumoral particular. Es por eso que sólo unos pocos marcadores tumorales se han validado en la práctica clínica: cuando están elevados, permiten al médico junto con la historia clínica del paciente, los hallazgos del examen físico, así como con los otros análisis de laboratorio y estudios de imágenes, seguir un protocolo de estudio que permita maximizar las probabilidades de demostrar la presencia y localización exacta de tal neoplasia y que minimice los errores de diagnóstico (porcentaje de falsos positivos y falsos negativos tendientes a cero). Debe recordarse que en la medicina moderna, el diagnóstico de certeza de un cáncer lo constituye el estudio histopatológico de una muestra tisular de tal tejido.

Un marcador resulta útil si se puede medir en forma exacta, confiable y reproducible con un método ampliamente accesible, pero debe recordarse que puede existir variabilidad intra e inter-observadores y laboratorios, lo que resta exactitud y credibilidad al método y que obliga a estrictos y permanentes controles de calidad. El determinante más importante de su utilidad es si el diagnóstico permite realizar acciones de salud que puedan evitar o reducir la morbi-mortalidad de tal enfermedad tumoral; ejemplo de ello son los marcadores que permiten predecir la presencia del cáncer, la sobrevida del sujeto o la recidiva del tumor, mediante protocolos de vigilancia (10).

Los marcadores tumorales se han utilizado para un tipo de prevención llamado cribado (se usa también e indistintamente el término tamizaje y en inglés “screening”) que consiste en la detección de una enfermedad en su etapa asintomática (sub-clínica) o en la detección de sus factores de riesgo. Idealmente un buen sistema de cribado debe tener alta sensibilidad y especificidad, un valor predictivo positivo muy elevado, debe ser simple y de bajo costo, debe ser seguro, aceptado por médicos y pacientes, y finalmente debe ser certero en su clasificación para resguardar apropiadamente a los pacientes de un “etiquetado” o “rotulado” equivocado. Esto último es relevante pues tiene que ver con la capacidad de no causar entre otros, daños físicos, económicos y psicológicos al ser falso positivo, ni daño de oportunidad (retraso en la terapia) al ser falso negativo (5-7). Al igual que muchas materias en Medicina, esta acción de tamizaje o cribado tiene ventajas y desventajas que se resumen en la tabla 1.

Cuando se diseñan protocolos de vigilancia en base a estos marcadores tumorales, se debe tener en cuenta los factores deseables a considerar en tales programas (11):

- Estos exámenes deben tener la más alta sensibilidad y especificidad.
- En caso de predisposición genética, la enfermedad en pesquisa debe tener una alta penetrancia (% de sujetos con la predisposición, que manifestarán la enfermedad).
- Deben conocerse los grupos etarios de riesgo, para aplicar en ellos estos protocolos.
- Las modalidades de vigilancia por screening a utilizar deben ser seguras, efectivas y ampliamente disponibles.
- Deben conocerse los intervalos para realizar el examen en virtud de la

más sólida información epidemiológica.

- Debe estar definido el periodo durante el cual, los sujetos estarán sometidos a tal protocolo (¿de por vida?, ¿hasta los 75 años?, ¿sólo en la edad fértil?).
- Debe existir terapias efectivas para la enfermedad en pesquisa.

En la actualidad, el Antígeno Prostático Específico (APE o PSA por sus siglas en inglés) es el más reconocido marcador tumoral utilizado para estudios de detección precoz en cáncer de próstata. Pero hay que recordar que hay pacientes con cáncer prostático y PSA normal y pacientes con PSA elevado que no tienen cáncer, por lo que su utilización debe ser siempre acompañada de otras modalidades de estudio y en manos de especialistas.

Otros marcadores tumorales usados en clínica, fundamentalmente en el seguimiento y detección de recurrencia cancerosa son:

- la Gonadotropina coriónica humana para los tumores trofoblásticos del embarazo como el Coriocarcinoma y algunos tumores de células germinales en testículo y ovario.
- Alfa-feto proteína (AFP) para cáncer de hígado.
- CA 125 para el cáncer ovárico.
- Antígeno carcino-embriionario para cánceres colo-rectales.
- CA 19-9 para cáncer de páncreas.
- Calcitonina para el cáncer medular de tiroides.

TABLA 1. VENTAJAS Y DESVENTAJAS DEL TAMIZAJE O CRIBADO PARA CÁNCER.

Ventajas	Desventajas
Permite identificar lesiones pequeñas y localizadas en etapa precoz	Falsos positivos llevan a realizar exámenes adicionales y procedimientos innecesarios
Menor morbilidad y mortalidad en caso de resolución quirúrgica Quimioterapia menos intensiva	
Radioterapia atenuada o no aplicada	Angustia / ansiedad debido a controles médicos frecuentes y exámenes repetidos
Contribuye al bienestar emocional mediante percepción de control del proceso	Los falsos positivos o los resultados de significado incierto aumentan la ansiedad
Los resultados negativos disminuyen la ansiedad	Ausencia de beneficios reales en múltiples enfermedades

Modificado de Teplick A. y cols (11).

Existen algunos aspectos desfavorables de los marcadores tumorales que debemos conocer:

- Casi todas las personas tienen una pequeña cantidad de estos marcadores en la sangre, por lo tanto es muy difícil detectar tumores cancerosos en etapa inicial mediante el uso de estas pruebas.
- Los niveles de estos marcadores tienden a aumentar a más de lo normal sólo cuando hay una gran cantidad de cáncer presente.
- Algunas personas con cáncer no presentan niveles elevados anormales de estos marcadores.
- Incluso cuando los niveles de estos marcadores son elevados, no siempre significa que haya cáncer. Por ejemplo, el nivel del marcador CA 125 puede estar elevado en mujeres con afecciones ginecológicas distintas al cáncer ovárico.

Debido a estas razones, los marcadores en la actualidad son principalmente usados en pacientes que ya hayan sido diagnosticados con cáncer y sometidos a terapia, para seguir su respuesta al tratamiento o para detectar la recurrencia del cáncer después del tratamiento. Últimamente se han encontrado muchos otros marcadores tumorales y esta área continúa siendo muy atractiva y prolífica en la investigación sobre el cáncer (12).

Estas materias han abierto un nuevo espacio de debate en el campo de la bioética clínica, a la vez que han planteado numerosas interrogantes de carácter ético y legal, tales como la exactitud y credibilidad de las predicciones, la información sobre riesgo, la protección contra la discriminación y la dignidad humana, el derecho a la privacidad de los datos y la obligación de guardar la confidencialidad de éstos, el valor y alcances del consentimiento informado y la propiedad del material y de la información genética. Pocas veces en Medicina, las autoridades sanitarias y legislativas se han visto enfrentadas a desafíos tan complejos como en la regulación y normativa de los avances científicos en genética humana y marcadores tumorales y en sus aplicaciones diagnósticas y terapéuticas.

LA PREVENCIÓN SECUNDARIA EN ONCOLOGÍA: REFLEXIONES DESDE UNA PERSPECTIVA BIOÉTICA

1. LOS GENES DE PREDISPOSICIÓN AL CÁNCER

Como se mencionó anteriormente, nuestro concepto de enfermedad ha evolucionado y aceptamos que a una persona se la podría catalogar como enferma aunque esté asintomática, si tiene tumores internos, órganos con disfunciones parciales o alteraciones en sus genes. En el campo de la oncología, se han identificado múltiples anomalías genéticas ligadas a tumores específicos, entre los más frecuentes figuran los cánceres de próstata, mama, colo-rectal, pulmón, tiroides, testículo y otros (13), pero el riesgo que muestran estos marcadores a la ocurrencia de cáncer, se observa en general una razón de disparidad (Odds Ratio) en promedio menor de 1.3. Esto es explicable pues, para que tales anomalías lleguen a expresarse, deben concurrir una serie de factores multi-causales individuales, tales como otros errores genéticos y la interacción con factores ambientales, que produzcan la aparición de un cáncer (modelo de Rothman).

Se ha observado que muchos de los individuos con presencia de genes de predisposición genética al cáncer presentes, nunca desarrollaron tales neoplasias, como es el caso de mujeres con los marcadores BRCA de cáncer de mama. Esto se conoce como la ecuación fundamental de la Genética, en la cual la expresión final de un gen (fenotipo) se alcanza sólo si interactúan del modo preciso, el genotipo y ciertas características ambientales. Además es importante tener presente que existen alteraciones epigenéticas, que corresponden a cambios que sufre el material genético sin que se altere la secuencia de sus genes (por ejemplo, la metilación de algunas bases nitrogenadas) y que pueden dar origen a cambios que impacten en la expresión del fenotipo.

Las personas con historia familiar de cáncer tienen al menos el doble de riesgo de desarrollar cáncer en comparación con la población general y aquellas personas que son portadoras de mutaciones en genes específicos de líneas germinales, pueden tener hasta 80% de riesgo de desarrollar cáncer. Sin embargo, para la mayoría de las personas con historia familiar de cáncer pero sin aberraciones genéticas identificables, aún no es posible evaluar su riesgo específico de desarrollar neoplasias y proponer estrategias de prevención apropiadas. Las mutaciones de líneas germinales en genes supresores o de reparación, de tumores específicos de alta penetrancia han sido consistentemente asociadas a varios síndromes de cáncer hereditario, como algunos tipos de cáncer de mama y ovario, en el Síndrome de Lynch, en poliposis adenomatosa familiar, en neoplasias endocrinas múltiples y en cáncer gástrico difuso familiar. En algunas de ellas, pueden ofrecerse cirugías de carácter "profiláctico", como en el caso de tumores de mama, ovario, colon y estómago, sin embargo no se debe olvidar los riesgos vitales que representan algunas de estas intervenciones y las secuelas físicas y funcionales que provocan. Complementariamente, son recomendables los programas de vigilancia, sea por imágenes o endoscópica, por equipos multi-disciplinarios y en pacientes muy bien informados (14).

Una situación preocupante está ocurriendo en Estados Unidos de Norteamérica, donde el impacto público que ha causado el tema de la genética de cánceres familiares, ha llevado a un creciente mercado de test genéticos que se venden directamente a los compradores por internet, generando situaciones preocupantes para las autoridades sanitarias, para el mundo médico y para las agencias reguladoras, dado el escaso conocimiento que tiene la civilidad respecto al significado de tales exámenes y a las impenables consecuencias a nivel individual y de sobrecarga asistencial para resolver dudas, que esta situación está generando (15).

La predicción mediante estos estudios del genoma, ofrecen la posibilidad de conocer un riesgo incrementado de desarrollar un cáncer específico que tiene una base genética. Sin embargo es importante recalcar que estas alteraciones en el genoma sólo expresan una susceptibilidad a desarrollar tal enfermedad, pero no la certeza de tenerla. Los medios y recursos para identificar tales susceptibilidades se han desarrollado aceleradamente en el último tiempo, pero no así el avance de técnicas genéticas de prevención y terapia, que están bastante más atrasadas que las primeras. El conocimiento de la susceptibilidad a desarrollar una enfermedad sin

una verdadera posibilidad de intervención, puede conducir a inaceptables consecuencias del uso de tal información como la discriminación, además del impacto en la vida psico-emocional en el individuo y aún en sus planes reproductivos.

Nuestra sociedad occidental ha asumido y aceptado ciertas prácticas médicas que permiten conocer por anticipado ciertas anomalías o predicciones en salud: la punción de líquido amniótico para estudio de la trisomía 21 y la ecografía fetal son ejemplos de ello, pero es sabido que para la mayoría de ellos, aún no se descubre el modo de prevenirlos o curarlos. Del mismo modo, es esperable que una vez que estén ampliamente disponibles, los estudios de predisposición genética serán exigidos por la sociedad tal como ha ocurrido con los exámenes ya mencionados (15). Bajo este escenario, es válido preguntarse ¿Cómo se ponderan los beneficios de saber la susceptibilidad de enfermar de cáncer, a los riesgos y aspectos negativos que ello significa? ¿Está preparada la sociedad y sus individuos para tomar decisiones que signifiquen tanto un conocimiento de susceptibilidad como una carga importante de angustia? ¿Podrá tal conocimiento afectar la calidad de vida y otros aspectos de la existencia de las personas?

Los problemas son diversos e involucran dilemas médicos, psicológicos, sociales y éticos. Estos dilemas comunes a toda la medicina predictiva, son más evidentes en los exámenes predictivos de ADN para los cánceres.

Algunos de los conceptos que se deben tener siempre presentes son:

- La predicción no constituye certeza de enfermedad.
- El concepto de alteración genética no es sinónimo de enfermedad genética.
- La dificultad de comprender los riesgos y las probabilidades en genética.
- La expresión del gen en el fenotipo es multi-factorial.
- La información genética también traduce información sobre nuestros antecesores.

La presencia de anomalías en una parte de la información genética, obliga a efectuar consejería personalizada y seguimientos específicos de por vida. En este sentido debe respetarse el derecho del sujeto en evaluación, para conocer todos los aspectos relacionados con el tema y para recibir información del significado de tales pruebas de ayuda al diagnóstico, antes de su realización. La autonomía para decidir la aceptación de tales estudios estará sustentada en la calidad de la información provista por los especialistas y en la explicitación de las materias que aún no se conocen o en los problemas que aún no tienen posibilidades de curación. Todavía es controversial si se debe estudiar genéticamente a un individuo con ciertos antecedentes familiares específicos, cuando no hay posibilidades de ofrecer prevención o cura de la enfermedad que se quiere confirmar, pues en este caso, no se percibe un claro beneficio para el individuo y son evidentes los efectos negativos en su vivencia diaria, en su auto-percepción de salud y en la carga emocional de incertidumbre que deberá soportar (16).

2. DETECCIÓN DE CÁNCER PRECOZ: INDICACIONES, INTERPRETACIONES, PROBABILIDADES Y SUS IMPLICANCIAS ÉTICAS

La irrupción de marcadores tumorales representa por una parte, un claro beneficio al identificar sujetos con riesgo elevado, para incorporarlos a programas de seguimiento protocolizado, que pretende diagnosticar neoplasias en estadios precoces y así, aumentar las probabilidades de curación. Sin embargo, como se ha mencionado anteriormente, a veces los resultados positivos no están relacionados con cáncer y en otras ocasiones, los resultados negativos no descartan el cáncer.

Desde un punto de vista ético, el análisis se hace complejo al enfrentar conceptos como el mejor interés del paciente, los fines de la medicina moderna, la auto-percepción de salud y el derecho de los pacientes a una información completa e inteligible, a saber la verdad y a tomar sus propias decisiones. También es relevante la utilidad que brindan tales indicadores y marcadores: si a la vez de hacer el diagnóstico, no aportan información útil en términos de terapia, no reducen la morbi-mortalidad de la enfermedad ni permiten cambiar su curso natural en forma significativa, entonces no tienen una clara indicación clínica y sólo son aceptables en el contexto de investigación científica.

Esto es especialmente importante en el caso de los niños de familias con predisposición genética a ciertas neoplasias, pues tales diagnósticos pueden impactar fuertemente en los padres y en los estilos de enseñanza y formación de los menores, así como para su desarrollo futuro en términos de planificación de largo plazo. En este caso sólo se deben realizar estudios cuando hay medidas útiles que ofrecer, pues en caso contrario, se deben diferir hasta que el sujeto tenga las capacidades para tomar sus propias decisiones.

Para promover una reflexión útil que ayude a la mejor toma de decisiones, los profesionales sanitarios debemos recordar los fundamentos científicos de nuestra disciplina y tener claros los fines que deben orientar nuestra profesión.

En primer lugar, debemos recordar que todas las pruebas de diagnóstico tienen márgenes de error por diversas causas y que tal error puede manifestarse en la omisión de un diagnóstico verdadero (falso negativo, sub-diagnóstico o pseudo-normalidad) o en el falso diagnóstico de una enfermedad no presente (falso positivo, sobre-diagnóstico o pseudo-enfermedad). Cuando una nueva prueba de diagnóstico aparece disponible, es necesario conocer su sensibilidad y especificidad para discriminar a los enfermos, de los sujetos sin la enfermedad en estudio. Interesa entonces saber en cuántos de 100 pacientes con la enfermedad, el test en prueba resultará positivo (sensibilidad) y en cuántos sin la enfermedad, el test resultará negativo (especificidad). Sin embargo en estos dos conceptos, se parte de un escenario poco real, pues ya se conocen los pacientes enfermos y los sujetos sanos, y lo que se está estudiando es la capacidad del test de discriminar individuos enfermos de sujetos sanos, siendo el ideal 100% en ambos casos, aunque esta instancia es excepcional en Medicina. Es sabido que esta aproximación a un diagnóstico específico a través de marcadores, puede estar influenciada por el azar, por sesgos de varios tipos y por el tipo o espectro de los pacientes estudiados, en que habitualmente al probar un

nuevo método de estudio (por ejemplo, un marcador bio-químico, inmunológico o genético), se utilizan sujetos muy enfermos, con estados mórbidos avanzados y en que la cronicidad y secuelas de su mal no dejan lugar a dudas de la presencia de tal enfermedad. La sensibilidad y especificidad de un test en estos casos, puede resultar muy alta, pero no es suficiente para confiar en su capacidad de discriminar sanos de enfermos, pues en la práctica clínica diaria, los grados de severidad de una enfermedad son amplios y lo mismo ocurre en los cánceres en que hay desde neoplasias in situ hasta la ominosa enfermedad metastásica.

Respecto a la sensibilidad y especificidad de una prueba, debe recordarse que son propiedades del test que deben tenerse en cuenta al momento de decidir si se utiliza dicha prueba o no. Sin embargo, una vez que ya se ha utilizado y están disponibles los resultados de una prueba diagnóstica, sean positivos o negativos, la sensibilidad y especificidad de la prueba dejan de ser relevantes, ya que estos valores han sido obtenidos en sujetos en los que se conoce de antemano, la presencia o ausencia de enfermedad (habitualmente estas pruebas se hacen en sujetos muy enfermos o de lo contrario, en personas muy sanas).

El escenario real de la práctica clínica, suele ser de incertidumbre en el cual el médico no tiene certeza si el paciente está enfermo de la entidad sospechosa o no lo está. Por lo tanto, a una prueba diagnóstica se le exige que su resultado sea concordante con el estado real del sujeto y que aporte a una correcta clasificación. Lo ideal es que una prueba de diagnóstico, clasifique correctamente al 100% de los sujetos. Si el resultado es (+) para la enfermedad "X", que sea 100% verdadero positivo y si el resultado es (-) para esa condición, que sea 100% verdadero negativo.

Se describirá de un modo resumido los errores de sub-diagnóstico y de sobre-diagnóstico y se analizarán sus posibles consecuencias (5-7).

a) Sub-diagnóstico. En este sentido, lo que verdaderamente importa de una prueba es el Valor Predictivo Negativo (VPN), es decir, la probabilidad de no sufrir la enfermedad cuando el examen ha salido negativo; en otras palabras, en 100 exámenes negativos cuantos sujetos están sin la enfermedad. La circunstancia del sub-diagnóstico se produce cuando un examen resulta falsamente negativo y puede deberse a un bajo VPN. Las consecuencias son muy obvias y comprenden la tipificación del paciente como no enfermo para el diagnóstico que se quería confirmar o descartar, es decir quedará erróneamente rotulado como normal aunque tiene la enfermedad. Esta pseudo-normalidad retrasará el diagnóstico y en el caso de una enfermedad neoplásica, eventualmente podría privar al paciente de la oportunidad de tratamiento curativo.

b) Sobre-diagnóstico. La instancia de sobre-diagnóstico se produce por un examen falsamente positivo. Nuevamente, lo que más importa de la prueba es su valor predictivo positivo (VPP), que es la probabilidad que una persona con un test positivo, tenga la enfermedad o condición anómala que se supone detectaría dicho test (6) y que está en directa relación con la prevalencia de la enfermedad. Es decir, cuando la prevalencia de una enfermedad o condición de interés es baja, un resultado negativo permitirá descartar la enfermedad con mayor seguridad, siendo así mayor el VPN.

Por el contrario, un resultado positivo no permitirá confirmar el diagnóstico, resultando en un bajo VPP. Por otro lado, se ha observado que a medida que aumenta el número de exámenes que solicitan los médicos para un "chequeo de salud", también aumenta la posibilidad de obtener más pruebas con resultados falsos positivos (7).

Es indudable que el sobre-diagnóstico tiene una connotación negativa para el paciente. El impacto emocional de portar un cáncer es muy fuerte para toda persona, más aún si se siente sana. Además, la presunción de enfermedad neoplásica obligará a efectuar una serie de nuevos estudios, tales como exámenes bioquímicos de sangre, endoscopías, diagnóstico por imágenes (habitualmente escáner) y otros, para confirmar la sospecha inducida por este marcador tumoral y para etapificar el supuesto cáncer, sin mencionar que habitualmente, el costo económico de tales estudios deberá ser asumido por el paciente, aseguradoras o el Estado. Además puede impactar fuertemente en la relación clínica paciente-médico, quebrando la confianza del primero en su equipo tratante y despertando suspicacias respecto a los intereses del médico (¿solicita exámenes por conveniencia personal al ser dueño del laboratorio o recibe incentivos por tales solicitudes?).

Por estas razones, los médicos deben conocer a fondo el valor de estas pruebas en el momento de indicárselas y los fundamentos para su adecuada interpretación. La información brindada a los pacientes debe tener en cuenta que estos predictores o marcadores son sólo probabilísticos, cuyo significado puede ser relativo como valor pronóstico único y que es necesario complementar dichas pruebas con otros métodos.

3. MANEJO DE LA INFORMACIÓN GENÉTICA

Debido a que el manejo de los datos genéticos humanos puede vulnerar derechos y la dignidad de las personas, la UNESCO emitió el año 2003, la "Declaración Internacional sobre los Datos Genéticos Humanos" (17). En ella se resume una serie de recomendaciones respecto a los cuidados que deben tenerse en la recolección, utilización, tratamiento y conservación de estos datos. Destaca el derecho de las personas a decidir si quieren o no ser informados de los resultados de un estudio de investigación genética y que dicha información debe ser entregada por personas especialmente entrenadas en consejería genética. Además obliga a proteger la privacidad y confidencialidad de los datos genéticos. Estos datos identificables, no deben ser dados a conocer a empleadores, compañías de seguros, establecimientos educacionales, ni a familiares, salvo que haya razones de salud pública en juego.

Los estudios de tamizaje genético para evaluar la susceptibilidad individual a ciertas enfermedades y en particular en grupos de riesgo para desarrollar neoplasias malignas, son cada vez más disponibles en la práctica clínica y serán rutinarios en un breve plazo. Los mejores efectos de los estudios genéticos predictivos incluyen la adherencia a estrategias preventivas y de reducción de riesgo, comunicación apropiada al paciente y a sus familiares en riesgo, promover el bienestar psico-emocional, y finalmente reducir la morbi-mortalidad derivada de cánceres hereditarios o con una fuerte herencia familiar.

La comunicación de estas delicadas materias exige herramientas profesionalizadas, que han llegado a consolidar en países desarrollados la carrera de Consejería Genética, y que en nuestro país lo realizan los genetistas clínicos. Esta es una especialidad médica que brinda la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile que comprende, entre otros, contenidos de genética básica, genética molecular, dismorfología, citogenética y consejería genética. Tal consejería debe velar no sólo por los contenidos, la formalidad y el escenario sino también por la edad a la que se debe informar al portador de la anomalía.

Otro tema importante es que los pacientes portadores de alteraciones genéticas, a veces pueden por su cuenta, transmitir información a menores de edad relacionados consanguíneamente, y esto puede ser particularmente grave y dañino, cuando se hace a menores, de un modo no profesional. Se aconseja tal información cuando el conocimiento de tal condición generará un beneficio en términos de perspectiva vital y cuando los enfoques se concentran en la toma de conciencia de actividades de riesgo (por ejemplo tabaco, alcohol, vida sexual) y en la prevención de hábitos riesgosos y en la promoción de hábitos de vida saludables (18).

La obtención de un consentimiento informado en estos casos cobra capital importancia, debe ser previo a la realización de los test genéticos, debido a la complejidad de la información genética, a la naturaleza controversial de la alternativas clínicas, opciones "terapéuticas o profilácticas" tales como algunas cirugías profilácticas u otros procedimientos de eficacia aún incierta, y al potencial daño por estrés emocional que se puede causar al sujeto. Los pacientes deben ser estimulados a reflexionar sobre la conveniencia de participar en tales estudios, en términos que los beneficios sean categóricamente superiores a los potenciales daños (19). Cuando tales test genéticos forman parte de una investigación científica, se deben tomar todos los resguardos para que el sujeto voluntario pueda entender perfectamente tal circunstancia y aceptar su participación, aun cuando no haya certeza de resultados y que la información recopilada puede dar origen a nuevas investigaciones.

La propiedad de las muestras es materia de discusión y la controversia no ha sido respondida de un modo consensado, por cuanto hay diferentes miradas organizacionales. Lo importante es no perder de vista que el primer objetivo de la Medicina y de la investigación bio-médica es el bienestar del ser humano, cuidar y proteger al individuo sano o enfermo como sujeto en estudio. La información a brindar debe estar supeditada a proteger su mejor interés, a resguardar siempre el anonimato de los probandos humanos, a reguardar su identidad, y a solicitar su aprobación para cada nuevo test que se quiera hacer en tal muestra.

En el caso de la información contenida en fichas de registro clínico, debe ponerse especial atención al modo en que se resguardará la información desde el punto de vista de los datos genéticos predictivos: puede considerarse sólo información general en la ficha médica universal e información específica en la ficha genética. Su acceso debe estar encriptado de modo de estar resguardado adecuadamente de la intrusión de terceros no relacionados con el cuidado sanitario del paciente y en particular, en los casos de

ficha clínica electrónica, tal acceso debe ser restringido a especialidades con privilegios previamente definidos. No obstante lo anterior, debe buscarse el modo que dicha información pueda estar al alcance de otros especialistas, cuando sea relevante para la salud del paciente.

La comunicación de información genética delicada, por el médico tratante a familiares del enfermo, sólo puede hacerse bajo la aceptación explícita del paciente. La naturaleza familiar consanguínea de la información genética puede exponer al médico tratante a una situación de conflicto, en que tiene por un lado, la obligación de resguardar a ultranza la confidencialidad de estos datos, y por otra parte puede verse enfrentado a la circunstancia de advertir a los familiares de posibles riesgos a la salud de éstos, evitándoles así, el sufrir daños consecuentes. El apoyo del departamento legal hospitalario y del comité de ética ayudarán a ponderar los riesgos y beneficios de tal información (20). Se recomienda que en caso de riesgo de salud para los familiares consanguíneos, y siempre y cuando haya posibilidad de terapia o paliación para el mal diagnosticado, se podrá informar a los familiares adultos. Esto debe realizarse idealmente con la anuencia del paciente para mantener una buena relación clínica, pero si éste no lo consiente y se juzga que hay riesgo para sus familiares si no se les informa, entonces se debe informar aun sin el consentimiento del paciente.

4. DISCRIMINACIÓN Y ESTIGMATIZACIÓN POR ESTUDIOS GENÉTICOS

La discriminación es una de las materias más delicadas en esta área de la "medicina predictiva". La discriminación para contratar seguros de salud, obtener crédito bancario, ser objetado en concursos laborales y otras, son materias controversiales de nuestra sociedad actual. Justamente la confidencialidad de la información genética, es una obligación profesional de nuestro gremio en aras de proteger los mejores intereses del paciente.

Lamentablemente, en nuestra sociedad contemporánea, abundan los ejemplos de discriminación social, racial, por edad, de género y otras. Claro ejemplo de ello es que las personas mayores y las mujeres en edad fértil, tienen muchos más obstáculos para afiliarse a las Isapres y a un mayor costo de la prima, sin olvidar que pueden ser desafiliados unilateralmente cuando su perfil de riesgo no conviene al negocio de tales empresas. Este claro ejemplo de discriminación también puede hacerse extensivo a personas portadoras de alteraciones genéticas que los predispongan a ciertos tumores, en la medida que se perciba que su condición de sujetos sanos es "engañosa" y que tienen mayores probabilidades de enfermar que los sujetos normales, pudiendo ser discriminados en muchas esferas de la vida.

Este escenario aún está en ciernes en nuestro país, pero debemos estar preparados para defender los intereses de nuestros pacientes a toda costa.

Otro modo de discriminación negativa puede darse en el eventual estudio genético de niños que podrían ser entregados en adopción: una selección de los infantes por futuros padres, en base a información genética nos violenta en nuestra esencia humana y es una materia que ha enfrentado en un intenso debate a diversas sociedades desde perspectivas pragmáticas o deontológicas (21).

En síntesis, el concepto de enfermedad ha cambiado radicalmente en el último siglo. Actualmente se corre el riesgo de definir como enfermo, a quien posee alteraciones en sus genes, aún cuando esté asintomático y puede que nunca haga la neoplasia correspondiente a tal anomalía genética. Los test de tamizaje por marcadores tumorales para neoplasias deben ser efectivos en la detección, deben ser costo-efectivos en la utilización de los recursos y deben poseer un alto nivel de confiabilidad y exactitud (ej: elevados valores predictivos positivos y negativos). Los procesos involucrados en la detección de una neoplasia, deben incluir siempre una adecuada información y consejería a quienes resulten positivos, con oportuno estudio complementario necesario para confirmar tal sospecha diagnóstica, que abarcará desde el examen físico, de imágenes y de endoscopia hasta la obtención del tejido tumoral para su confirmación histopatológica. Además se debe disponer de los procesos de rápida información escrita a las personas en quienes el examen salió negativo.

Por último, debemos estar siempre informados de los resultados alejados del uso de tales marcadores; la reciente publicación de resultados del uso de antígeno prostático en poblaciones de Europa del norte en que no se encuentra diferencia significativa en la mortalidad por cáncer pros-

tático a 20 años de seguimiento, entre grupos sometidos a vigilancia por este marcador y un grupo sin vigilancia, nos obliga a tener una mirada siempre abierta, crítica y basada en las mejores evidencias para tomar decisiones apropiadas (22). Este sorprendente reporte obliga al mundo médico a plantearse con mucha modestia y humildad cada vez que se sugiere un "chequeo preventivo", interrogantes que con mucho sentido común, plantean los pacientes: ¿Qué diferencia hay entre realizar controles anualmente o consultar al médico sólo cuando aparecen los síntomas iniciales? ¿Vale la pena las molestias y el costo de los exámenes preventivos anuales? ¿Se vive más y mejor cuando se hacen controles preventivos periódicos?

Este nuevo escenario para la práctica clínica-asistencial de la Medicina, nos obliga a tener fundamentos científicos sólidos y convincentes para los pacientes, conocer estas nuevas materias con una mirada constructiva pero a la vez crítica, que nos permita ejercer nuestra profesión con apego estricto a nuestras mejores tradiciones humanistas, protegiendo en primer término el mejor interés de la persona enferma (o potencialmente enferma), cuidando la calidad de vida del individuo sano y cumpliendo los fines de la Medicina moderna.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs323/es/index.html> acceso 21 Mayo 2011.
2. Sánchez-González M. El concepto de salud: análisis de sus contextos, sus presupuestos y sus ideales. Cuadernos del Programa Regional de Bioética 1998; 7: 63-83.
3. http://www.who.int/governance/eb/who_constitution_sp.pdf, acceso 21 mayo 2011.
4. Guías Clínicas para Exámenes de Medicina Preventiva, accesado en <http://www.minsal.gob.cl/portal/url/item/73b3fce9826410bae04001011f017f7b.pdf> el 01 de Julio de 2011.
5. Fletcher RH, Fletcher SW. Epidemiología Clínica 4a Ed. Cap.9 Prevención pp 159-180. Wolters Kluwer/Lippincott, Williams&Wilkins. Barcelona, España 2008
6. Blair RC, Taylor RA. Bioestadística. Pearson Ed. Mexico, 2008
7. Sackett DL. Clinical diagnosis and the clinical laboratory. Clin Invest Med 1978;1:37-43.
8. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer - Analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. N Engl J Med 2000; 343: 78-85.
9. McDermott U, Downing JR y Stratton MR. Genomics and the Continuum of Cancer Care. N Engl J Med 2011;364:340-50.
10. Levine MN, Browman GP, Gent M, Robert R, Goodyear M. When is a prognostic factor useful? A guide for the perplexed. J Clin Oncol 1991;9:348-56
11. Teplick A, Kowalski M, Biegel JA y Nichols KE. Screening in cancer predisposition syndromes: guidelines for the general pediatrician. Eur J Pediatr. 2011; 170:285-294.
12. American Society of Clinical Oncology (ASCO). Understanding Tumor Markers. www.cancer.net/patient/All+About+Cancer/Cancer.Net+Features/Treatments%2C+Tests%2C+and+Procedures/Understanding+Tumor+Markers accesado el 8 de Julio de 2011.
13. Ioannidis JPA, Castaldi P, Evangelou E. A Compendium of Genome-Wide Associations for Cancer: Critical Synopsis and Reappraisal. J Nat Cancer Inst 2010;102:846-848.
14. Roukos DH, Murray S, Briasoulis E. Molecular Genetic Tools Shape a Roadmap Towards a More Accurate Prognostic Prediction and Personalized Management of Cancer. Cancer Biology & Therapy 2007;6:308-312.
15. Wolfberg AJ. Genes on the Web direct to consumer marketing of genetic testing. N Engl J Med 2006; 355:543-5.
16. Hallowell N, Foster C, Eeles E. Balancing autonomy and responsibility: the ethics of generating and disclosing genetic information. J Med Ethics 2003;29:74-79
17. Declaración Internacional sobre los datos Genéticos Humanos accesado en <http://unesdoc.unesco.org/images/0013/001361/136112so.pdf> el 10 de Junio de 2011.
18. Patrick-Miller L, Bradbury AR, Terry, MB. Controversies in communication of genetic screening results for cancer: A report from the American Society of Preventive Oncology's Screening special interest group. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010;19: 624-27.
19. Kottow M. Marcos Normativos en Ética de la Investigación Científica con Seres Vivos. Comisión Nacional Científica y Tecnológica 2007.
20. Burgess MM, Laberge CM, Knoppers BM. Bioethic for Clinicians: ethics and genetics in medicine. 1998;158: 1309-1313.
21. Törnberg SA. Screening for early detection of cancer: ethical aspects. Acta Oncológica 1999; 38: 77-81.
22. Sandblom G, Varenhorst E, Rossell J, Lofman O, Carlsson P. Randomised Prostate Cancer Screening Trial: 20 year follow-up. Br Med J. 2011;342:1539-45.

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

CONSEJO GENÉTICO EN EL CÁNCER DE MAMA Y EN EL CÁNCER DE COLON

RESUMEN

Introducción

Se estima que el 5-10% de todos los casos de cáncer de mama y colon son debidos a mutaciones en genes que predisponen al cáncer con penetrancia variable y que se heredan de generación en generación.

En este contexto, se considera el Consejo Genético como un servicio integral que debe proporcionarse a cada paciente o familia con un cáncer del que se conoce o sospecha que es hereditario. Por medio del consejo genético se proporciona información sobre la naturaleza, herencia e implicaciones de los desórdenes genéticos, con el fin de ayudarles a tomar decisiones personales y médicas, importantes en individuos de alto riesgo para prevenir en ellos la aparición del cáncer. La historia familiar, la estimación del riesgo genético, los diagnósticos genéticos y los conocimientos en el campo del diagnóstico precoz y de la prevención, son herramientas claves en este proceso.

La demanda de Consejo Genético para personas con alto riesgo de padecer un cáncer de mama o colon hereditario está aumentando en todo el mundo y es causa de gran preocupación social. Es por ello que este Proyecto evalúa la necesidad de la implantación de esta prestación en la Comunidad Autónoma del País Vasco.

Objetivo

- Conocer la situación del diagnóstico genético molecular y del consejo genético del cáncer de mama y de colon en la Comunidad Autónoma del País Vasco y estimar la prevalencia de las mutaciones BRCA1, BRCA2, MLH1 y MSH2 y el volumen posible de individuos susceptibles de ser incluidos en programas de consejo genético para cáncer de mama y colon en la CAPV.
- Analizar la utilidad clínica del consejo genético y del estudio de los

genes BRCA1, BRCA2, MLH1 y MSH2 en el cáncer de mama y colon y plantear sus implicaciones éticas y legales.

- Evaluar costes y elaborar recomendaciones para la organización de los servicios de consejo genético y de diagnóstico molecular de estas neoplasias en la red sanitaria pública de Osakidetza.

Métodos

- Análisis de la información recogida en los Registros de Cáncer de la CAPV, en las bases de datos del Programa de Detección Precoz del Cáncer de Mama y en servicios de genética, más la información recogida en una encuesta enviada a servicios relacionados con pacientes con cáncer hereditario en la red sanitaria pública y privada de la CAPV, con el fin de estimar los recursos necesarios para cubrir la demanda potencial de diagnóstico y consejo genético.
- Análisis de la efectividad y seguridad de las intervenciones disponibles en personas portadoras de mutaciones, por medio de revisiones sistemáticas sobre la evidencia publicada, comenzando con distintas búsquedas bibliográficas, cerradas en fecha 16 de septiembre de 2005, en Medline, EMBASE, las bases de datos de la Colaboración Cochrane y las del CRD de la Universidad de York, combinando distintos términos en inglés: «genetic counselling», «hereditary breast cancer», «hereditary colon cancer», «prophylactic surgery», «chemoprophylaxis», «surveillance», «early diagnosis». Se han buscado preferentemente ensayos clínicos aleatorizados y, en su ausencia, los estudios que proporcionan el mayor nivel de evidencia científica disponible para cada comparación entre distintas opciones.
- Análisis de normativas legales y de recomendaciones éticas sobre el diagnóstico y consejo genético y sobre la organización de esos servicios en otras Comunidades Autónomas. Análisis económico: Sí
Opinión de Expertos: Sí

Resultados

Se constata la no existencia de oferta reglada de las actividades de consejo genético del cáncer de mama y de colon no polipósico en la Comunidad Autónoma Vasca, pero sí la existencia de pacientes con mutaciones y de familias en las que se transmite un alto riesgo de presentar cáncer. Se presentan con ello estimaciones de la carga de trabajo esperada, así como de los costes estimados de la cobertura adecuada de esas necesidades.

De cara a facilitar los contenidos del consejo genético, se presentan análisis de la penetrancia de distintas mutaciones y de la efectividad y seguridad de distintas estrategias clínicas y del abordaje de la prevención en familiares de casos de cáncer de mama o colon no polipósico hereditarios.

Finalmente, el Proyecto analiza las especiales características e implicaciones éticas y legales de las pruebas de diagnóstico genético y del consejo genético en el cáncer hereditario, se recogen los distintos decretos autonómicos de organización de estos servicios, se presentan recomendaciones de distintos organismos internacionales y la normativa legal relevante en España.

Conclusiones

Se considera necesaria la implantación y desarrollo del Diagnóstico y el Consejo Genético en los cánceres de mama y colon hereditarios en la CAPV y se concluye que corresponde a la administración autonómica su organización, en condiciones que garanticen la efectiva accesibilidad y la igualdad de acceso de todos los ciudadanos a estos servicios.

Se aboga por la creación de una Unidad de Cáncer Familiar en la CAPV y se avanza las características a tener en cuenta en el proceso clínico asistencial que desarrollaría esa Unidad, en tres aspectos claves: la identificación de los pacientes y la consulta de consejo genético, el estudio genético y el seguimiento de pacientes y familiares. Se señalan los recursos humanos y organizativos que se consideran necesarios para esa Unidad de Cáncer Familiar y se recomienda su coordinación con otras unidades asistenciales del sistema sanitario público, como son los Servicios de Oncología, Ginecología, Digestivo y laboratorios implicados.

REFERENCIAS

Tejada, MI; Rueda, JR; Nicolás, P; Ojembarrena, E; López-Aríztegui, MA; López-Vivanco, G; Guerra, I; Errasti, J; de Pablo, JL; Algorta, J; Mújica, K; Piera, J; Marijuan, MI; Sarriugarte, G.. Consejo genético en el cáncer de mama y en el cáncer de colon. Investigación Comisionada. Vitoria- Gasteiz. Departamento de Sanidad, Gobierno Vasco. Informe nº: Osteba D-07-06.Vitoria-Gasteiz.. 2007 .

LA BIBLIOTECA COCHRANE PLUS
2011 NÚMERO 1 ISSN 1745-9990



RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE LA MAMOGRAFÍA DIGITAL EN EL CRIBADO DEL CÁNCER DE MAMA

AGENCIA

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA)
Avda. de la Innovación s/n. Edificio ARENA 1
41020 Sevilla - ESPAÑA (SPAIN)
Teléfono +34 955407234, Fax +34 955407238
email: aetsa.csalud@juntadeandalucia.es
Web: : www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa
Informe 2007/09, D.L. SE-1784-2010
ISBN 978-84-96990-40-1

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama constituye uno de los problemas de salud más importantes para las mujeres de los países industrializados, debido a su alta incidencia, a su mortalidad y a la repercusión personal y social que comporta. Hasta el momento, no se dispone de estrategias eficaces para la prevención primaria del cáncer de mama, siendo la prevención secundaria, mediante la detección precoz del cáncer de mama y el tratamiento adecuado, el instrumento fundamental para el control de la enfermedad hoy día. Durante más de tres décadas, la prueba utilizada en el cribado del cáncer de mama ha sido la mamografía analógica o convencional, pero en los últimos años ha surgido como alternativa la mamografía digital de campo completo. Este informe se plantea por el interés que tiene revisar el conocimiento sobre las ventajas y limitaciones de las nuevas alternativas de pruebas de cribado del cáncer de mama.

Objetivo

El objetivo principal es revisar la evidencia científica disponible acerca del rendimiento diagnóstico de la mamografía digital (MD) comparada con la mamografía analógica o convencional (MC) en el cribado de cáncer de mama.

A partir de la bibliografía hallada en la revisión para dar respuesta al objetivo principal, se planteó el objetivo secundario de revisar la evidencia sobre la comparación de MD y MC en términos de resultados en salud.

MÉTODOS

Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura. Se partió de una revisión sistemática previa que cubría la literatura publicada hasta 2005 y se recuperaron los artículos originales incluidos en ella. Posteriormente se realizó una búsqueda que cubrió el periodo 2005-2007 en las bases referenciales MEDLINE, PRE-MEDLINE y EMBASE. Se han explorado también otras fuentes como Cochrane Library Plus, Centre for Reviews and Dissemination, International Network of Agencies for Health Technology Assessment, National Guidelines Clearinghouse, ECRI Institute, Sumsearch y Tripdatabase.

Los principales criterios de inclusión de artículos fueron: población (mujeres adultas asintomáticas), intervención y comparación (cribado de cáncer de mama con MD versus con MC) y medidas de resultados (cualquier parámetro relacionado con el rendimiento diagnóstico, resultados intermedios - como la tasa de rellamadas- o resultados finales -como mortalidad-).

Tanto la evaluación crítica de los artículos originales seleccionados como la extracción de resultados se realizó por dos evaluadoras de manera independiente, resolviéndose las discrepancias por consenso. Para evaluar la calidad se utilizó la herramienta QUADAS y se clasificaron los estudios según la validez del diseño y la existencia de seguimiento. La síntesis de resultados se realizó de forma cualitativa.

A partir de la revisión se consideró la oportunidad de explorar los aspectos

económicos relacionados con las dos alternativas. Para no distorsionar los objetivos del informe, todo lo relativo a esta aproximación económica se encuentra detallado en el Anexo I.

RESULTADOS

incluyeron 6 artículos originales. En la búsqueda definitiva (período 2005-2007) se obtuvieron 271 referencias, quedando por tanto un cómputo final de 277 documentos. Tras eliminar duplicados y hacer una selección por lectura de título y resumen, quedaron 24 artículos. Una vez leídos a texto completo, se desearon 13 por no cumplir los criterios de inclusión y quedaron finalmente 11 artículos originales (que procedían de 6 estudios).

COMPARACIÓN DEL RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE MD Y MC EN LOS ESTUDIOS CON MAYOR VALIDEZ (cohortes comparables y seguimiento):

En este grupo se incluyeron resultados de 3 estudios: un ensayo clínico con asignación aleatoria (Oslo II, con 23.929 mujeres) y dos estudios de cohorte única (a cada mujer se le hacía una MC y una MD: Estudios Oslo I - 3.683 mujeres- y DMIST -49.258 mujeres-). La sensibilidad de la MD fue superior a la de la MC en el único ensayo clínico, no hallándose diferencias estadísticamente significativas en los dos estudios de cohorte única con seguimiento.

Asimismo, no se encontraron diferencias entre MD y MC en la tasa de detección de cánceres de intervalo, en la tasa de falsos negativos ni en el valor predictivo negativo.

En dos de los estudios, la especificidad de la MD fue menor que la de la MC y la tasa de falsos positivos fue mayor con la MD que con la MC, no hallándose diferencias en el tercer estudio (a pesar de ser el de mayor muestra). Los distintos resultados sobre especificidad podrían relacionarse con la distinta forma de interpretar las mamografías y con el contexto de los estudios (programas poblacionales en los dos con menor especificidad de la MD y cribado oportunista en el estudio que no halló diferencias).

Sólo el estudio de cribado oportunista dio resultados de rendimiento diagnóstico tras el seguimiento desagregados por edad y otras variables. En las mujeres menores de 50 años, perimenopáusicas y con mamas densas, la MD tuvo mayor área bajo la curva ROC y sensibilidad que la MC; y no hubo diferencias en especificidad y valor predictivo positivo.

COMPARACIÓN DEL RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE MD Y MC EN LAS PUBLICACIONES QUE NO INCLUYEN DATOS DE SEGUIMIENTO TRAS EL CRIBADO:

Los dos estudios Oslo (I y II) aportaron también resultados del cribado sin

tener en cuenta el seguimiento. Además, hay un estudio de cohorte única (con 4.489 mujeres) y dos estudios con cohortes elegidas de forma separada - una cribada con MD y otra con MC- (con 343.002 y 28.770 mujeres) que aportaron datos de rendimiento diagnóstico de tipo transversal. Todos estos estudios coinciden en que la tasa de detección de cáncer de mama en una ronda de cribado no es significativamente diferente cuando se usa MD o MC.

Sólo dos de los estudios aportaron datos sobre el porcentaje de carcinomas in situ, presentando resultados discordantes: uno no halló diferencias entre MD y MC y otro encontró un mayor porcentaje con MD.

De los cinco estudios que aportaron datos sobre el valor predictivo positivo, los tres con un diseño de mayor validez (grupos comparables) y uno de los estudios con cohortes separadas concluyeron que no había diferencias entre MD y MC. Sólo un estudio con cohortes separadas encontró mayor valor predictivo positivo con la MD.

COMPARACIÓN DE LA MD Y MC EN TÉRMINOS DE OTROS RESULTADOS:

No se han encontrado estudios que aporten datos de comparación entre la MD y la MC en términos de mortalidad u otros resultados en salud.

Los resultados sobre la tasa de rellamadas tras una mamografía de cribado fueron divergentes entre los distintos estudios. Los estudios más estrictos en la lectura de las mamografías no encontraron diferencias entre MD y MC, excepto en el subgrupo de mujeres de 50-69 años del único ensayo clínico, donde la tasa de rellamadas fue mayor con la MD. En el resto de estudios los resultados fueron opuestos: mayor tasa de rellamadas con MD (1 estudio) y con MC (1 estudio).

El porcentaje de biopsias se estudió en dos trabajos de cohorte única, siendo diferentes los resultados entre ellos: el estudio de mayor puntuación en la escala de validez no encontró diferencias entre MD y MC, mientras que el de menor validez encontró mayor tasa de biopsias con MC.

CONCLUSIONES

No se han encontrado diferencias importantes entre la MD y la MC en términos de sensibilidad, tasa de detección de cáncer y valor predictivo positivo, independientemente de la validez del diseño. Los resultados sobre la especificidad, porcentaje de carcinomas in situ, tasa de rellamadas y porcentaje de biopsias presentan mayores discrepancias entre los estudios, por lo que no puede concluirse que haya una clara ventaja de un tipo de mamografía sobre otro. Por último, no se han encontrado datos sobre posibles diferencias de la MD y la MC en términos de mortalidad y otros resultados de salud.

REFERENCIAS

Márquez Cruz, MD; Márquez Calderón, S. Rendimiento diagnóstico de la mamografía digital en el cribado del cáncer de mama Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía 2009.

CRIBADO DE CÁNCER DE PULMÓN

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es una de las principales causas de muerte en los países industrializados, ocupando el segundo lugar solamente por detrás de las enfermedades cardiovasculares. A pesar de su alta incidencia y mortalidad, presenta una baja prevalencia debido a que la mayoría de los casos son detectados en estadíos tardíos, por lo que sería muy importante disponer de pruebas de cribado capaces de detectar la enfermedad lo antes posible. El tabaco es el principal factor de riesgo, siendo el causante del 85-90% de todos los casos.

Objetivos

El objetivo principal de este informe es analizar la efectividad de diferentes pruebas propuestas para el cribado del cáncer de pulmón: tomografía computarizada helicoidal de baja resolución, radiografía de tórax y citología de esputo en el diagnóstico precoz del cáncer de pulmón. Además, se pretende conocer el potencial de otras pruebas de cribado y estimar la población susceptible de ser cribada para el cáncer de pulmón en España y por comunidades autónomas.

MÉTODOS

Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura científica hasta enero de 2009 en diferentes bases de datos: a) bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas, b) bases de datos específicas para Guías de Práctica Clínica, c) bases de datos generales como Medline (PubMed), EMBASE, ISI Web of Knowledge, Índice médico español, y d) páginas especializadas. Se elaboraron estrategias de búsqueda específicas para cada

base de datos utilizando los correspondientes descriptores y diferentes palabras clave. Dos revisores independientes revisaron y seleccionaron los artículos obtenidos siguiendo unos criterios de selección previamente establecidos, entre los que se fijaron: idioma, diseño y tipo de publicación, tamaño muestral y objetivo del estudio entre otros. Para conocer el número de personas susceptibles de ser cribadas en España, desglosadas por sexo y por comunidades autónomas, se obtuvo información sobre la población entre 50 y 74 años, prevalencia de fumadores y prevalencia de fumadores de más de 20 cigarrillos/día. De este modo se calculó el número de fumadores que deberían ser cribados en un hipotético programa de cribado de cáncer de pulmón.

RESULTADOS

La bibliografía acerca del cribado de cáncer de pulmón es muy abundante y de diversa procedencia. Se localizaron 1.939 artículos de los que finalmente se seleccionaron 11 que cumplían los criterios de selección previamente establecidos (6 revisiones sistemáticas y 5 estudios individuales). La mayoría de los estudios tratan del cribado de cáncer de pulmón con pruebas de imagen, principalmente tomografía computarizada de baja dosis y todos incluyen población de riesgo. El resto de las pruebas (biológicas o moleculares) sirven para complementar a las de imagen ya que por sí solas no son capaces de detectar con precisión el cáncer de pulmón. Ninguno de los estudios refleja reducción de la mortalidad aunque en algunos se observa mejora de la supervivencia del grupo cribado frente al no cribado. Todos ellos concluyen que el cribado de cáncer de pulmón no reduce la mortalidad y que no es eficaz en el momento actual. En cuanto

al número de personas que se deberían cribar en un hipotético programa de cribado de cáncer de pulmón en España serían un total de 1.298.469, 889.000 varones y unas 408.000 mujeres aproximadamente. Las diferencias son grandes en función de la población de cada comunidad autónoma. Estos datos dan idea de la dificultad organizativa y de los costes que entrañaría un programa de cribado de cáncer de pulmón en el caso de que se demostrase un beneficio para la población.

DISCUSIÓN

Los estudios incluidos presentan limitaciones metodológicas. Muchos de ellos no tienen un período de seguimiento adecuado que permita conocer la verdadera efectividad del cribado de cáncer de pulmón, también se utilizan criterios variables para seleccionar a la población de riesgo (rango de edad, hábito tabáquico, etc). Sin embargo, existe coincidencia en indicar que actualmente el cribado de cáncer de pulmón no es efectivo para esta enfermedad. Muchos estudios tampoco tienen protocolos establecidos acerca de cómo manejar los nódulos sospechosos y tampoco valoran las repercusiones sobre la seguridad de los pacientes de los sucesivos cribados con TAC helicoidal (sometiéndolos quizás a un exceso de radiación innecesaria). Por otra parte, en caso de realizar un cribado de cáncer de pulmón, existirían graves repercusiones organizativas y económicas dado el elevado número de personas susceptibles de ser cribadas en España.

CONCLUSIONES

a) No existe una prueba de cribado de cáncer de pulmón que disminuya la mortalidad ni aumente la proporción de curaciones, por lo que no se recomienda, en la actualidad, realizar un programa de cribado para el cáncer de pulmón. b) La modalidad de cribado más adecuada para el cáncer de pulmón es el cribado selectivo en fumadores. c) De todas las pruebas disponibles, las de imagen son las más adecuadas en el momento

actual para un hipotético cribado. La tomografía computarizada es la que ofrece mayor sensibilidad y especificidad. d) Las pruebas de imagen suponen la exposición a radiación. Se debe ser cuidadoso cuando se realizan pruebas de imagen repetitivas y valorar adecuadamente si son realmente necesarias. e) Los estudios publicados sobre cribado de cáncer de pulmón presentan deficiencias metodológicas y no puede descartarse la presencia de sesgos que afecten a los resultados.

RECOMENDACIONES

La mejor manera de evitar el cáncer de pulmón es no fumar. Es más útil invertir los recursos de un programa de cribado de cáncer de pulmón en programas de prevención y abandono del tabaquismo bien diseñados. Para conocer la verdadera eficacia de las pruebas disponibles para el cribado de cáncer de pulmón son necesarios ensayos aleatorizados, bien diseñados, con un seguimiento amplio y homogéneo y con puntos finales bien definidos. Los estudios NELSON y National Lung Screening Trial (NLST) ofrecerán una buena información para conocer la eficacia del cribado con tomografía computarizada de baja dosis (LDCT). Es necesario conocer con más detalle qué características de los fumadores serían las más adecuadas para incluirlos en un programa de cribado de cáncer de pulmón. Para conocer la efectividad de un hipotético programa de cribado en España es necesaria la existencia de buenos datos sobre el consumo de tabaco de la población a nivel nacional, desglosados por comunidades autónomas, por intensidad de hábito tabáquico, por sexo y edad. También sería muy útil disponer de información unificada de base poblacional sobre mortalidad e incidencia del cáncer de pulmón a nivel nacional y autonómico. Sería conveniente revisar este informe en 2011, cuando se disponga de nuevos datos sobre estudios publicados y también sobre la efectividad de las nuevas pruebas biológicas disponibles o de nuevas pruebas de imagen.

REFERENCIAS

Fernández Rubio A, Ruano Raviña A. Cribado de cáncer de pulmón. Santiago de Compostela: Servicio Galego de Sade, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t. 2009 Madrid: Ministerio de Ciencia e Innovación, 2009. Avalia-t num. 2007/06.

PET/CT EN ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

PET/CT IN PEDIATRIC ONCOLOGY

DR. DAVID LADRÓN DE GUEVARA H. (1)

1. DEPARTAMENTO DE IMÁGENES. CLÍNICA LAS CONDES.

Email: dlgr@clc.cl

RESUMEN

Los exámenes metabólicos con PET (Positron Emission Tomography) han experimentado un notable desarrollo tecnológico y expansión de su uso clínico en las últimas décadas. Gran parte de la utilidad clínica del PET se ha centrado en el estudio de patología oncológica, donde ha demostrado alto rendimiento diagnóstico y adecuada relación costo/beneficio, permitiendo diagnósticos más rápidos, certeros e integrales, con reconocido ahorro de tiempo y recursos. En el área pediátrica, el PET ha mostrado un crecimiento exponencial en los últimos años, debido principalmente al advenimiento de equipos tecnológicamente más avanzados y de adquisición híbrida como el PET/CT (Positron Emission Tomography/Computed Tomography), que han permitido disminuir las dosis de radiación y los tiempos de examen, con significativa elevación del rendimiento de la técnica. Por otro lado, la rápida masificación de equipos PET/CT ha hecho posible reducir notablemente los costos del examen. En este trabajo se revisan aspectos técnicos del PET/CT, preparación para el examen, indicaciones, rendimiento y utilidad por patología, haciendo una revisión de la literatura disponible.

Palabras clave: PET, FDG, pediatría, oncología, cáncer, tumor, niños.

SUMMARY

Metabolic studies with PET (Positron emission tomography) have undergone a remarkable technological development, expanding its clinical use in the last decade. Most part of

clinical utility of PET scan has been focused in oncology, where it has shown high diagnostic accuracy and suitable cost/benefit rate. PET allows quick, accurate and integral diagnosis, saving time and resources. In paediatric area PET has shown an exponential growth in last years, due mainly to the advent of technologically more advanced equipments and hybrid PET/CT. The former has allowed decreasing the radiation exposure and time of scanning, improving performance of PET scan. Furthermore, the exponential growth in numbers of PET/CT machines has made possible to reduce the costs of the exam. In this article we review PET/CT technical aspects, patient previous preparation, indications of scan and utility by type of pathology, doing a review of available literature.

Key words: PET, FDG, oncology, paediatric, cancer, tumor, child.

INTRODUCCIÓN

En los últimos 25 años la técnica PET (Positron Emission Tomography) ha mostrado un notable progreso tecnológico, lo que la ha acercado a la población pediátrica (1), ofreciendo exámenes más rápidos, de menor irradiación, y de mejor resolución de imagen y sensibilidad.

Un antiguo PET de transmisión-emisión tenía una duración de aproximadamente 90 minutos, donde un niño en ayunas y muchas veces asustado o irritable debía permanecer en la camilla del PET sin moverse. El desarrollo de detectores más eficientes y sensibles, y con mayor campo de vista, han hecho posible disminuir el tiempo de adquisición y el número de "camas", logrando adquisiciones de cuerpo entero

de gran calidad en tiempos menores a 12 min (1). Por otro lado, el advenimiento de la técnica híbrida PET/CT (Un detector PET adosado a un tomógrafo computado) ha permitido una significativa reducción en el tiempo del examen ya que reemplaza el antiguo PET de transmisión (hasta 20 min) necesario para corrección de atenuación por una adquisición espiral de escasos segundos.

Estos nuevos equipos cuentan con sistemas de detección 3D, que además de acortar los tiempos de adquisición, permiten disminuir las dosis administradas debido a que aumentan la sensibilidad del sistema (1).

El ensamble de dos equipos completamente distintos en un solo gantry hace posible contar con información metabólica del PET y morfológica de la tomografía computada (TC) de todo el cuerpo en un solo examen, con imágenes que se pueden acoplar y fusionar en distintos planos. Esto implica, sin embargo, una logística compleja desde el punto de vista técnico y profesional dado su carácter multidisciplinario que involucra áreas de la radiología y de medicina nuclear, requiriendo indispensablemente de un trabajo en equipo afiatado y colaborativo (2). El lugar físico donde ubicar el equipo y los tecnólogos a capacitar son sólo algunos de las interrogantes logísticas que han surgido al habilitar un equipo PET/CT (2).

PET CON FLUORODEOXIGLUCOSA (FDG)

La glucosa marcada con Flúor 18 (F18-FDG) es un análogo de la glucosa que se introduce a las células del cuerpo por transporte activo acorde a su demanda de azúcar. Una vez dentro de la célula, el F18-FDG fosforilado es bloqueado en su degradación y se acumula en el citoplasma (3). Esto permite obtener imágenes desde los 45-60 min de la inyección del radiofármaco. En condiciones normales la glucosa marcada se concentra mayormente en el encéfalo, y en menor medida en anillo de Waldeyer, cuerdas vocales, corazón y asas intestinales. El radiofármaco que no fue captado se elimina por vía urinaria, por lo que es habitual observar contraste fisiológico de riñones, uréteres y vejiga. En los niños es frecuente además encontrar cierta captación del timo y de la grasa parda, no patológica (3). Esta última corresponde a tejido adiposo de alto metabolismo implicado en la generación de calor corporal, y se activa en situaciones de frío ambiental (4).

PREPARACIÓN DEL PACIENTE

La preparación comienza el día previo al examen, realizando una dieta sin muchos carbohidratos, y evitando actividad física intensa (deportes, entrenamiento, educación física). El día del examen se requiere ayunas de entre 4 a 6 hrs dependiendo de la edad y condiciones del niño (2, 3). En pacientes con nutrición parenteral ésta se debe interrumpir mínimo 6 hrs previo a la inyección de la F18-FDG. En pacientes que están siendo sometidos a quimioterapia se requiere un lapso mínimo de 6 hrs entre el fin del ciclo y la inyección (2).

El procedimiento debe ser explicado a los padres y el paciente, mencionando en qué consiste, cuánto dura y los potenciales riesgos que implica. La posibilidad de utilizar sedación o realizar cateterismo vesical durante el examen debe ser comentada a los padres. Es esencial dar un tiempo para que ellos hagan preguntas y resuelven sus dudas antes de comenzar el examen. Disminuir la ansiedad o preocupación es muy importante para lograr pacientes y padres tranquilos y colaboradores.

Para poder realizar el examen se necesita una glicemia no superior a 150 mg/dl ya que niveles mayores podrían disminuir su rendimiento. En pacientes diabéticos debe estabilizarse la glicemia antes de realizar el estudio. Durante y después de la administración endovenosa de la F18-FDG es necesario que el paciente esté tranquilo, en un ambiente grato y a temperatura adecuada.

La opción de administrar contraste oral y/o endovenoso para la tomografía computada (TC) debe ser tomada en conjunto con el médico tratante de acuerdo a la indicación del examen y lo que desea evaluar. Ambos tipos de contraste no afectan en absoluto la interpretación de la imagen del PET (1).

En niños que no pueden permanecer en la camilla del PET suficientemente quietos para la adquisición será necesario utilizar grados de sedación anestésica (al igual que en otros exámenes como la resonancia magnética). La sedación suave suele no resultar en niños que ya vienen asustados y excitados, por lo que se sugiere en estos casos utilizar técnicas anestésicas más profundas (1). En la mayoría de los casos la sedación se realizará solo durante la adquisición (toma de imágenes) del estudio, es decir un periodo de entre 10 a 20 min (3).

El cateterismo vesical está indicado en situaciones en que la vejiga llena o el pañal contaminado no permitan evaluar adecuadamente una estructura adyacente ubicada en la pelvis o el periné, y cuando se aplica anestesia general (1, 3) (Tabla 1).

Para disminuir la captación de grasa parda se han propuesto algunos protocolos que consideran la administración de medicamentos (Fentanyl, Diazepam, Propanolol), especialmente en centros que no cuentan con equipos híbridos (5). Sin embargo, la mayoría de las veces una adecuada regulación de la temperatura ambiental en la sala de inyección suele ser suficiente.

PET DEDICADO VS TÉCNICA HÍBRIDA PET/CT:

Diversos estudios han comprobado la superioridad diagnóstica de la técnica híbrida PET/CT respecto a la funcional pura del PET dedicado, tanto en adultos como en población pediátrica. Esto se debe por un lado a que la información aportada por ambos estudios tiene un carácter fuertemente complementario y su adquisición simultánea permite un análisis correlativo exacto voxel a voxel, con posibilidad de reconstrucciones multiplanares de ambas imágenes fusionadas.

TABLA 1. INDICACIONES DE APOYO ANESTÉSICO Y CATETERIZACIÓN VESICAL EN PET/CT:

Cuándo se necesita anestesia:
• Pacientes que no puedan tolerar el examen • Pacientes con retardo o deterioro mental • Pacientes claustrofóbicos
Cuándo se necesita cateterización vesical:
• Necesidad de reconocer estructuras cercanas a la vejiga • Urgencia miccional que signifique interrumpir la adquisición • Paciente sin control de esfínter en que el pañal contaminado oscurezca un área a evaluar • Paciente con anestesia prolongada

Kleis et al (5) estudiaron un grupo de pacientes pediátricos con neoplasias malignas, describiendo una menor sensibilidad del PET dedicado, respecto el PET/CT en detección del tumor primario (73% vs 95%), compromiso ganglionar (61% vs 83%) y metástasis a distancia (37% vs 91%). Como es de esperar, el PET/CT demostró ser superior al PET dedicado en evaluación de metástasis pulmonares debido al aporte de las imágenes de la TC, y de mayor especificidad que la TC en detección de metástasis pulmonares > 5mm y ganglios < 10 mm. El 28% de los falsos positivos del PET o TC se resolvieron con la técnica híbrida PET/CT.

En una revisión de pacientes con Sarcoma de Ewing, Gerth et al encontraron que el PET/CT detectó 20% de lesiones adicionales no vistas por el PET tradicional, 65% de ellas ubicadas en los pulmones (6).

Uno de los problemas más comunes del PET en población pediátrica es la identificación de la grasa parda, que puede ser confundida con captación anormal en mediastino, axila y regiones supraclavicular y paravertebral (5) (Figura 1). La imagen híbrida PET/CT es capaz de identificarla correctamente en la mayor parte de los casos.

Diversos trabajos que comparan el rendimiento comparativo del PET y PET/CT en población pediátrica recomiendan finalmente adoptar la técnica híbrida por su mayor sensibilidad y especificidad, su capacidad de localizar mejor las lesiones y su menor duración (6).

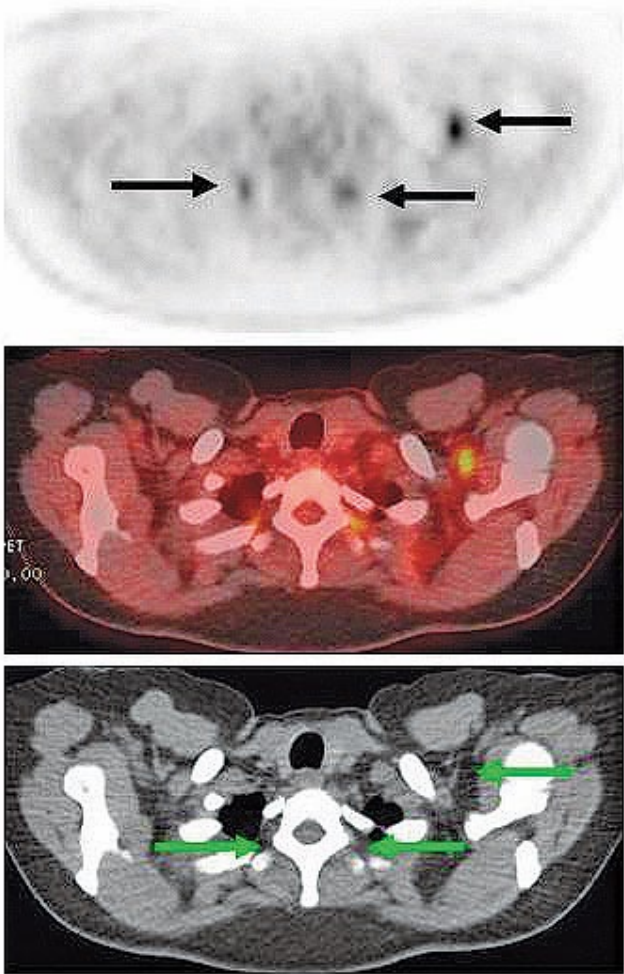


Figura 1. Focos captantes al PET en región supraclavicular izquierda y paravertebral bilateral (flechas) en un paciente con síndrome paraneoplásico. En imágenes de TC y de fusión PET/CT se demuestra la presencia de grasa parda hipermetabólica, sin lesiones neoplásicas en estos cortes.

PET/CT VS ESTUDIOS TRADICIONALES:

El PET/CT aporta información adicional a la Ecotomografía (Eco), TC y Resonancia Magnética (RM) en 34% de los casos, principalmente descartando compromiso en masas residuales inactivas que son positivas con TC o RM, detectando lesiones ganglionares pequeñas hipermetabólicas (negativas a la TC), y detectando metástasis óseas, esplénicas y hepáticas no visibles con otros métodos (7) (Figura 2).

El PET/CT muestra mejor rendimiento que los estudios tradicionales en neoplasias pediátricas, con una asertividad diagnóstica de 90% (7). Esto es particularmente evidente en Linfoma, donde el 23% de las lesiones visibles en PET fueron catalogadas como negativas con las otras técnicas (8), y en controles post tratamiento donde el PET claramente es superior en determinar el significado de lesiones o masas residuales post terapia (9) (Figura 3).

En estudio de metástasis óseas, el PET muestra significativa mayor

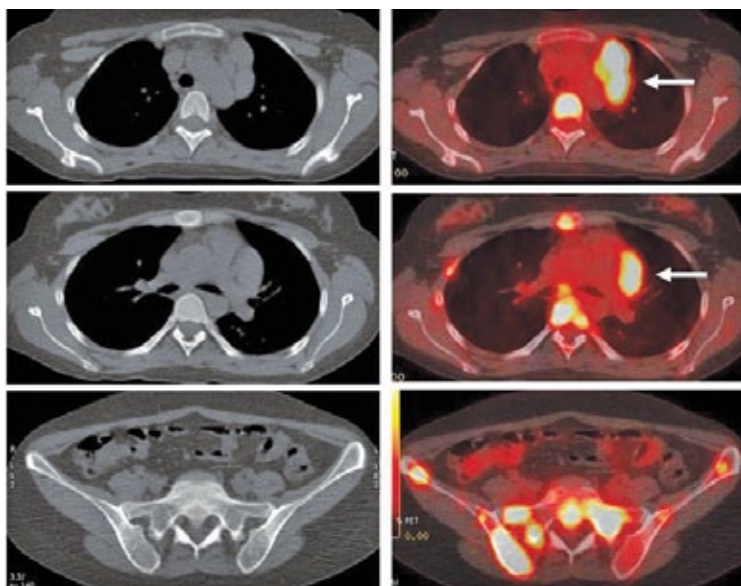


Figura 2. Paciente con Linfoma de Hodgkin en etapificación. En el PET/CT se identifica masa adenopática mediastínica prevascular, hipermetabólica (flechas). Extenso compromiso esquelético a nivel costal, vertebral, esternal y en huesos de la pelvis, sin representación en imágenes de Tomografía Computada (no detectables con TC).

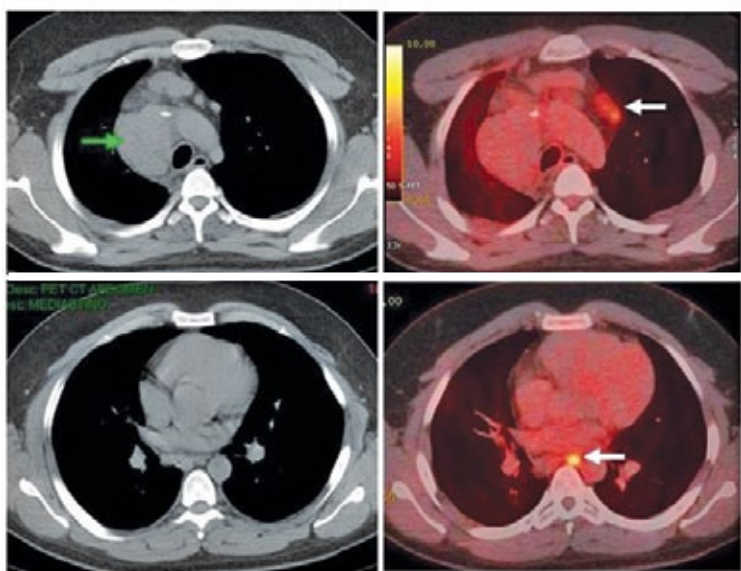


Figura 3. Paciente con linfoma de Hodgkin tratado con quimio y radioterapia (de mediastino) finalizadas hace varios meses. La Tomografía Computada (imágenes a la izquierda) muestra una masa mediastínica alta derecha (flecha verde), sin otras alteraciones. En el PET/CT (imágenes a la derecha) se observa que la masa mediastínica no concentra FDG y es sugerente de corresponder a tejido fibrótico-residual, y que los pequeños ganglios prevasculares y paraesofágico (flechas blancas), no sospechosos según criterios de TC, sí captan significativamente FDG lo que sugiere recaída. Los pequeños ganglios fueron biopsiados con resultado positivo para recidiva del linfoma. La muestra histológica de la masa mediastínica no mostró células neoplásicas.

sensibilidad (90%) que la RM de cuerpo completo (82%), y ambos son superiores al cintigrama óseo (CO) Tc99m-MDP SPECT (71%) en población pediátrica, aun en lesiones menores de 1 cm (10). En este estudio los autores concluyen que una RM cuerpo completo más un CO proporcionarían similar sensibilidad que el PET.

Las limitaciones del PET en cuanto a detección de lesiones en cráneo (por intensa actividad del cerebro) se resuelven en parte utilizando la técnica híbrida que permite correlación anatómica.

Indicaciones:

El PET ha mostrado utilidad en:

- Diagnóstico diferencial de tumor benigno vs maligno

- Elección del sitio de biopsia
- Etapificación de neoplasias
- DD fibrosis vs tu residual en lesiones post tratamiento
- Evaluación de respuesta a terapia
- Planeación de radioterapia

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL BENIGNO VS MALIGNO:

El grado de actividad metabólica que traduce la intensidad de captación de FDG se relaciona con la probabilidad de esa lesión de ser maligna. A mayor captación mayor posibilidad de malignidad, y en caso de malignidad, mayor desdiferenciación celular y agresividad del tumor y peor pronóstico (11). Sin embargo, esta relación es más clara en unos órganos

que en otros. Por ejemplo, en algunas lesiones óseas existe significativa sobreposición de patología benigna y maligna en grados de captación intermedia, determinados principalmente por lesiones benignas de tipo histiocítico y tumor de células grandes (12,13) que pueden presentar actividad glucídica significativa.

Existe una relación entre el grado de agresividad de un tumor y el consumo de glucosa de sus células. Se ha descrito una mayor captación de FDG en aquellos tumores de crecimiento rápido y comportamiento agresivo, y menor concentración de glucosa marcada en aquellos de evolución más lenta (11).

Una fuente importante de falsos positivos son los procesos inflamatorios, principalmente aquellos de tipo granulomatoso (TBC, sarcoidosis, vasculitis granulomatosas, reacción a cuerpo extraño, etc). Para una adecuada diferenciación en estos casos es útil cuantificar la captación con índices como el SUV (Standardized Uptake Value) (14).

Dentro de los tumores malignos de baja captación destacan los linfomas de bajo grado, cáncer de próstata, hipernefoma y otros. Las neoplasias malignas pediátricas por lo general presentan altos niveles de actividad metabólica, lo que tiende a coincidir con su agresividad clínica.

ELECCIÓN DEL SITIO DE BIOPSIA:

El estudio histológico o citológico es uno de los pilares fundamentales del diagnóstico y tratamiento de los tumores malignos, y hay distintas maneras de llevarlo a cabo, desde una punción con aguja fina hasta resección quirúrgica de la lesión. En ocasiones en que existen múltiples lesiones es posible que algunas de ellas sean de acceso más fácil o menos riesgoso que otras, por lo que realizar un "mapeo" de todas las lesiones existentes es de gran utilidad. Para esto el PET/CT es el examen de elección ya que permite evaluar todo el cuerpo de manera integral y con una alta sensibilidad, incluyendo todos los órganos y sistemas de una sola vez.

Al realizar una toma de biopsia percutánea de una lesión es necesario obtener una muestra representativa con suficientes células neoplásicas que permitan una correcta interpretación. En tumores con componente necrótico es vital recoger muestras de las zonas que tienen células tumorales viables, y evitar aquellas áreas necróticas o fibróticas, que no tendrán utilidad diagnóstica (Figura 4).

ETAPIFICACIÓN DE NEOPLASIAS:

La mayor experiencia en estudios PET en pediatría se ha dado en el Linfoma de Hodgkin (LH) y no Hodgkin (LNH), y tumores cerebrales. También se ha investigado la utilidad del PET en osteosarcoma, sarcoma de Ewing, rhabdomyosarcoma, neuroblastoma (2). El rol de los estudios metabólicos en fiebre de origen desconocido (15) e infección por VIH ha sido destacado en varias publicaciones (16, 17).

LINFOMA:

El PET FDG fue aprobado por los sistemas de cobertura en EE.UU. (Medicare) en julio de 1999 en adultos, y ha ido reemplazando paulatinamente al Galio-67 en el estudio de Linfoma (Diagnóstico, Etapificación, Reetapificación) (18). El PET es un método más sensible que el Galio-67 en etapificación y reetapificación de LH y LNH (19), y su uso produce un cambio en la etapificación en al menos un 10% de los casos estudiados con técnicas tradicionales (20, 21).

Hoy en día, la experiencia acumulada indica que el PET con FDG es superior a las modalidades de imagen tradicionales en la evaluación del linfoma, con mayor sensibilidad y especificidad que el CT y Galio-67 (9). Estudios utilizando técnica híbrida (PET/CT) han mostrado diferencias aún mayores (Sensibilidad PET: 100% vs Ga-67: 72%) tanto en LH como LNH (22).

Existe mucho interés en el potencial valor del PET como indicador precoz de respuesta a terapia en linfoma. Al controlar tratamiento el

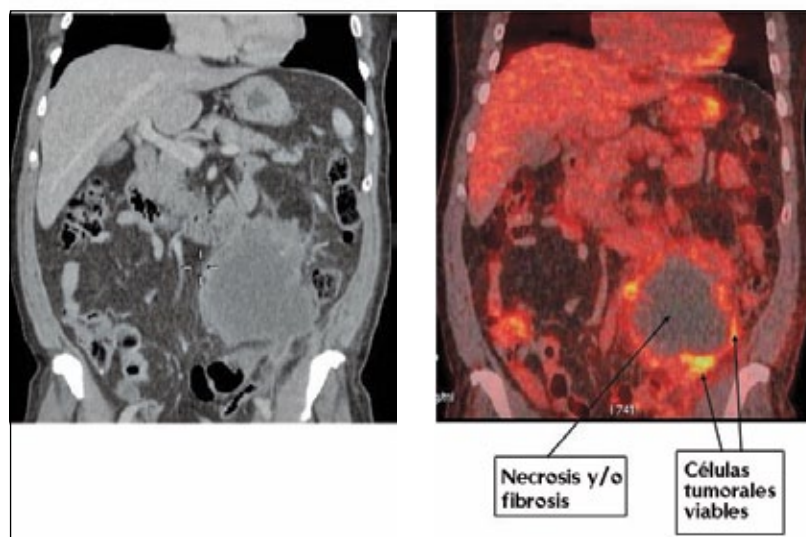


Figura 4. Masa abdominal en estudio. La imagen de Tomografía Computada (izquierda) y fusión PET/CT muestran una masa en hemiabdomen izquierdo con zona central hipodensa sin captación de FDG, sugerente de necrosis y/o fibrosis. Sólo la periferia de la lesión capta azúcar marcada, lo que indica viabilidad tumoral. En esta zona debe ser tomada la biopsia.

PET puede modificar la terapia de acuerdo a la respuesta metabólica del tejido tumoral, cambiando a un esquema más agresivo en respuestas pobres, y evitando algunos tratamientos adicionales en respuestas favorables (9). Por otro lado la respuesta precoz a tratamiento medida después de los primeros ciclos de QMT reflejará fehacientemente la respuesta definitiva una vez finalizado el tratamiento (23).

Las recomendaciones del "International Harmonization Project" en el manejo del linfoma incluyen los siguientes puntos (24):

- De preferencia realizar PET o PET/CT previo a tratamiento en todos los linfomas ávidos de glucosa (L. difuso de células B grandes, L. folicular, L. de células del manto, LH). Si bien estos linfomas siempre muestran alta captación, para controlar adecuadamente un tratamiento es deseable contar con un PET basal.

- Siempre realizar PET o PET/CT previo a tratamiento en todos los linfomas de captación variable (L. de células T, L. de zona extranodal marginal, L. MALT y L. linfocítico pequeño). Como la captación de estos tipos de linfoma es variable, es mandatorio tener un estudio basal para comparar.

NEUROBLASTOMA:

Las imágenes funcionales juegan un importante rol en la evaluación del neuroblastoma, tanto en el diagnóstico inicial y etapificación, como en la respuesta a terapia y detección de recurrencia. El I123-MIBG (Metaiodobenzilguanidina) y el cintigrama óseo han sido utilizados ampliamente en el estudio de estos pacientes. El uso del PET F18-FDG en esta patología ha aumentado exponencialmente en los últimos años, aunque su rol exacto aun no está completamente claro.

Sharp et al (25) encontraron que el PET F18-FDG es superior al I123-MIBG en el estudio inicial del neuroblastoma etapa I y II, logrando definir e individualizar mejor las lesiones de tronco (tórax, abdomen y pelvis). Sin embargo, el I123-MIBG detectaría más lesiones que el PET en etapa IV.

El uso conjunto rutinario de PET y MIBG no se recomienda tanto por asuntos económicos como por la dosis de radiación acumulada, particularmente en etapas precoces de la enfermedad (I y II) (25).

Se recomienda el uso del PET FDG en los siguientes casos:

- Neuroblastoma con baja captación de MIBG (26).
- Discordancia clínica o de la RM o TC con el MIBG (lesiones al TC que no captan MIBG, o sospecha clínica con MIBG negativo) (27, 28).
- Control con PET previo a trasplante de células madre (enfermedad residual no vista con MIBG) (25).

El desarrollo de nuevos radiofármacos emisores de positrones específicos para el neuroblastoma (marcados con F18, C11 u otro isótopo) está siendo evaluado por varios grupos (29 - 31).

TUMOR DE WILMS

El PET/CT es de utilidad en etapificación de Tumor de Wilms, y puede diferenciar entre restos nefrogénicos benignos, nefroblastomatosis y Tumor de Wilms (32). Además permite detectar lesiones activas no visibles con técnicas tradicionales (33). Sin embargo, el impacto del PET en diagnóstico, etapificación, respuesta a tratamiento y sobrevida de estos paciente está aun en estudio.

SARCOMAS

El PET ha demostrado utilidad en etapificación y reetapificación de sarcomas pediátricos, y especialmente en control y seguimiento post terapia (19). La mayor parte de los estudios se han centrado en osteosarcoma y Sarcoma de Ewing, aunque la utilidad en otros tumores como el rabdomiosarcoma también ha sido demostrada (34).

Estudiando diferentes sarcomas en población pediátrica, Völker et al (11) encontraron que el PET dedicado fue superior en detección de compromiso ganglionar y metástasis óseas que el estudio tradicional utilizando CT, RM y CO, y fue menos eficiente en detección de metástasis pulmonares. Ellos concluyen que el PET aporta importante información adicional al estudio tradicional, y representa un impacto significativo en el manejo terapéutico de estos pacientes.

La respuesta histológica a la quimioterapia neoadyuvante es uno de los factores pronósticos más importantes en Osteosarcoma y sarcoma de Ewing (35,36). La RM es de limitado valor en determinación de necrosis post quimioterapia (salvo la RM dinámica con gadolinio) y solo sirve para objetivar cambios de tamaño, variable muy poco específica de respuesta a quimioterapia (36). Un método confiable para su estudio es el PET con análisis semicuantitativo. Costelloe et al (37) describieron que el índice de captación SUVmax presenta estrecha correlación con el porcentaje de necrosis tumoral en osteosarcoma. La captación pretratamiento y postratamiento en el tumor mostró un poderoso valor pronóstico de supervivencia global y libre de recurrencia (37). Un SUVmax ≥ 15 gr/ml pretratamiento y ≥ 5 gr/ml postratamiento se asoció a progresión de la enfermedad.

En el seguimiento de sarcomas los métodos de imagen convencionales como la TC y RM no son capaces de distinguir entre tejido tumoral necrótico o vital con suficiente eficiencia, y no pueden excluir mínimos residuos malignos viables (38). Controles periódicos con PET/CT son capaces de detectar precozmente recidiva tumoral, con una sensibilidad mayor a los métodos tradicionales.

TUMORES DEL SNC:

Como se mencionó anteriormente, el cerebro presenta una captación de FDG habitualmente alta, lo que dificulta en muchos casos la visualización de lesiones neoplásicas que pueden ser enmascaradas por la actividad presente en la corteza cerebral. Eso hace que la sensibilidad del PET en el SNC sea menor que en el resto del cuerpo.

Este problema se soluciona en parte con la técnica híbrida que permite contar con imágenes de TC, que con el uso de contraste yodado endovenoso complementa bastante bien al examen metabólico, y hace posible ver pequeñas lesiones difíciles de individualizar en las imágenes del PET.

En el estudio de los gliomas, se ha observado que el grado de captación tumoral de FDG parece ser un buen predictor de su comportamiento biológico y agresividad (39), y muestra una correlación con el grado histológico (40). A mayor concentración de azúcar en el tumor, mayor grado histológico, de tal manera que los gliomas de bajo grado muestran captación baja similar a la sustancia blanca y los de alto grado presentan casi invariablemente captaciones altas mayores que la sustancia gris (40).

Kosaka et al (41) demostraron la utilidad de PET FDG en el diagnóstico diferencial de lesiones cerebrales que presentaban realce con gadolinio en la RM, logrando distinguir los linfomas de los gliomas de alto grado y de las metástasis en base a su captación de FDG.

Posiblemente el rol más claro del PET en estos pacientes sea en la etapa post-tratamiento. Una vez que el tumor fue resecado e irradiado, el PET es el mejor estudio para descartar recidiva local y diferenciar tumor residual vs radionecrosis y/o fibrosis (40). Por otro lado, el seguimiento metabólico con PET permite detectar precozmente transformación anaplásica hacia un tumor de alto grado (40).

PLANIFICACIÓN Y CONTROL DEL TRATAMIENTO

Hillner et al (42) en una extensa revisión prospectiva de diversos tipos

de cáncer señala el gran impacto que tuvo el PET en el manejo de los pacientes oncológicos, cambiando el tipo de tratamiento (curativo vs paliativo vs sin tratamiento) en el 50% de los pacientes con neoplasias en etapa inicial y el 40% de los pacientes en reetapificación y estudio de recurrencia. En el 32 % de estos pacientes el PET favoreció el tratamiento (paliativo o curativo) en pacientes que antes del PET no iban a recibir terapia.

En individuos que van a ser sometidos a radioterapia, el PET/CT proporciona información invaluable del tejido neoplásico a irradiar, permitiendo reducir la dosis y el volumen de radiación, y por lo tanto la toxicidad del tratamiento. Por otro lado, el PET identifica áreas activas no visualizadas con técnicas tradicionales, y ayuda a definir aquellas lesiones dudosas con TC o RM (43).

La utilidad del PET/CT como evaluador de respuesta al tratamiento permite medir su efecto biológico en la masa tumoral, independiente de las variaciones morfológicas del tumor (Figura 5). La persistencia de similar actividad metabólica en una lesión que ha sido tratada con quimio o radioterapia indica escaso o nulo efecto biológico en las células tumorales, y hace necesario plantear el cambio de la estrategia terapéutica.

El momento adecuado para realizar el PET de control post tratamiento es materia de discusión, y se han establecido plazos mínimos para evitar los cambios inflamatorios propios de la terapia.

Se ha sugerido esperar al menos 2-3 sem post cirugía (2), 3-4 semanas (preferiblemente 6-8 sem) después de quimioterapia o quimioinmunoterapia, y 8-12 semanas después de radioterapia o quimioradioterapia (44).

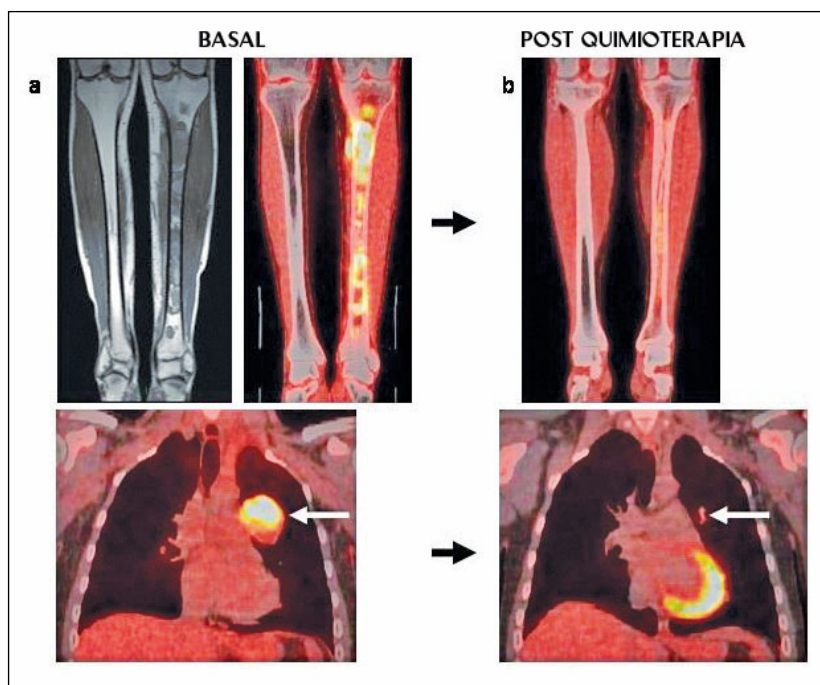


Figura 5. Paciente con sarcoma de Ewing en tibia izquierda. a) RM y PET/CT que muestran extensa lesión medular tibial con extensión a partes blandas en cara medial de tibia proximal (imágenes superiores), con alta captación de FDG. El PET demostró metástasis pulmonar izquierda hiper captante (flecha blanca). b) Luego de la quimioterapia se observa significativa reducción del metabolismo glucídico en tibia, y regresión completa de la lesión pulmonar, lo que traduce una excelente respuesta a quimioterapia.

Kaste et al (2) indican que el mejor momento para controlar un tratamiento es justo antes de comenzar el curso de la nueva terapia, con el objetivo de disminuir al máximo la ocurrencia del fenómeno "flare" observado después de quimioterapia, administración de factor estimulante de colonias, radioterapia o radioablación.

No se ha establecido aún el tiempo mínimo necesario para controlar con PET luego de administrar factor estimulante de colonias (25), aunque al menos 4 semanas sea un lapso prudente (45).

DOSIMETRÍA

La exposición a radiación es un factor de vital importancia en la imagenología diagnóstica actual, y ha sido motivo de diversas publicaciones enfocadas a los efectos estocásticos de ésta. En pediatría éste es un tema crítico y sin duda ha restringido el uso de exámenes que utilizan dosis mayores de radiación como la tomografía computada.

Los rápidos avances tecnológicos que ha experimentado la técnica PET, con detectores más eficientes, procesadores más poderosos y la posibilidad de realizar exámenes de mejor calidad con menor dosis han acercado los estudios metabólicos a la población pediátrica. Por otro lado, el advenimiento de la técnica híbrida PET/CT ha significado no solo un examen de mayor rendimiento que el antiguo PET dedicado, sino un acortamiento de los tiempos de adquisición, un factor clave en el ámbito pediátrico.

La dosimetría del examen PET/CT ha sido evaluada en diversas publicaciones, y las cifras expuestas varían considerablemente de acuerdo a la antigüedad de los equipos usados y protocolos de adquisición utilizados. Si consideramos que la dosis efectiva promedio de una tomografía computada con contraste endovenoso realizada a un adulto es de 12 mSv (rango 3 a 24 mSv) (5), y que la dosis efectiva de una dosis habitual de FDG de 300 MBq (en un adulto de 70 kg) es de 5,7 mSv (46), es posible inferir que la dosimetría de un PET/CT con contraste yodado en un adulto será aproximadamente la suma de ambas. Debido a que la dosis de radiofármaco (F18-FDG) es calculada de acuerdo al peso del paciente, es de esperar que la exposición a radiación en niños pequeños o adolescentes sea mucho menor a la del adulto. Por ejemplo a un niño de 10 kg le será administrado una dosis de aproximadamente 50 MBq, 6 veces menos que la de un adulto. Por otro lado, los protocolos de TC empleados en pediatría reducen significativamente la exposición a radiación modificando la técnica y las fases de la adquisición.

La dosis efectiva de un PET/CT sin contraste correspondería a la suma de la dosis entregada por una dosis de FDG calculada por Kg de peso más la dosis de una TC de corrección de atenuación (1,3 a 2,4 mSv) (46). Es decir un PET/CT de cuerpo entero en un paciente de 10 Kg sería equivalente a una dosis efectiva de 2,3 a 3,4 mSv.

La posibilidad de contar con equipos PET/CT de última generación que permiten disminuir las dosis de FDG administradas sin perjudicar la ca-

lidad de la imagen, y el uso de protocolos especiales de baja dosis para población pediátrica han redundado en una significativa disminución de la irradiación del examen, lo que hace el procedimiento bastante seguro en condiciones actuales.

NUEVOS RADIOTRAZADORES (NO GLUCOSADOS) PARA PET

El PET utilizando F18-Fluoride permite visualizar el esqueleto de manera análoga al cintigrama óseo con MDP-Tc99m, aunque en menos tiempo de examen, y con una mayor sensibilidad y resolución de imagen propias de la técnica PET (47). El F18-Fluoride se distribuye en el esqueleto de acuerdo a la actividad osteoblástica y flujo sanguíneo en el tejido óseo, fijándose el F18-fluoride a los cristales de hidroxiapatita del hueso (48). Dado la rápida captación en el tejido óseo, las imágenes pueden ser tomadas desde los 15 minutos, con una duración total del examen de menos de 1 hora, lo que es una gran ventaja comparativa, particularmente en población pediátrica. En equipos híbridos PET/CT las imágenes de la tomografía computada proporcionan valiosa información complementaria a las imágenes funcionales del PET, y aumentan el rendimiento del método. Las indicaciones oncológicas y no oncológicas son similares a las del cintigrama óseo (47).

El Ga68-DOTATOC es un radiotrazador con afinidad por los receptores de somatostatina, que son sobre-expresados en algunas lesiones derivadas de la cresta neural como los tumores neuroendocrinos (49). Gabriel et al evaluaron 84 pacientes con tumores neuroendocrinos (principalmente carcinoides) con PET Ga68-DOTATOC, obteniendo una sensibilidad, especificidad y eficiencia de 97%, 92% y 96%, respectivamente (50). Ellos concluyen que el PET es significativamente superior a la cintigrafía y SPECT convencionales, tanto en el diagnóstico inicial, como en la etapificación y el seguimiento. Esto se explica principalmente por la mejor resolución espacial del PET que permite detectar lesiones más pequeñas y tumores con menor densidad de receptores. Además destacan sus ventajas prácticas (examen de menor duración) y dosimétricas.

El Galio 68, isótopo emisor de positrones, permite marcar también otras moléculas específicas como péptidos melanocortin, usados en el estudio de melonomas, y derivados bombesin, utilizados en cáncer de próstata y mama (51).

La 18F-fluoro-L-dihydroxyphenylalanine es un análogo DOPA marcado con F-18 (LDOPA-F18), y fue descrito inicialmente en el diagnóstico de tumores endocrinos pancreáticos (52). Muestra gran utilidad en el estudio de tumores neuroendocrinos, proporcionando información que modifica el manejo de los pacientes hasta en un 25% de los casos, particularmente en carcinoide y tumores endocrinos ocultos (53). En este último grupo frecuentemente representa el único método de imagen que detecta correctamente la lesión neoplásica (53).

La correcta y precisa localización preoperatoria del foco a reseccionar es de vital importancia en cuadros de hiperinsulinismo congénito, donde

hasta un 50% de los casos se trata de formas focales de la enfermedad, que son potencialmente curables con cirugía (54). Por otro lado, las formas focales son difíciles de identificar por el cirujano y no son detectables por técnicas de imagen convencional (55). La RM aunque no permite diferenciar eficientemente las formas focales de las difusas, pudiera ser útil en la evaluación preoperatorio para co-registro con las imágenes del PET F18-LDOPA en adenomas de la cola pancreática (56).

CONCLUSIÓN

Los estudios metabólicos con PET F18-FDG son actualmente un pilar fundamental de la oncología, recomendándose su uso en el estudio

inicial y seguimiento de todos los tumores sólidos. Los avances tecnológicos y el advenimiento de la técnica híbrida PET/CT han permitido disminuir la exposición a radiación y los tiempos del examen, lo que ha acercado este estudio a la población pediátrica. Dado las características únicas del PET/CT que permite evaluar el metabolismo de los tumores y estudiar su fisiopatología, y al mismo tiempo contar con imágenes anatómicas aportadas por la tomografía computada, es posible que esta técnica siga ganando espacio en la pediatría así como lo ha hecho en otras áreas médicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Shulkin BL. PET imaging in pediatric oncology. *Pediatr Radiol* 2004; 34: 199-204.
- Kaste SC. Issues specific to implementing PET-CT for pediatric oncology: what we have learned along the way. *Pediatr Radiol* 2004; 34: 205-213.
- McQuattie S. Pediatric PET/CT Imaging: Tips and Techniques. *J Nucl Med Technol* 2008; 36:171-178.
- Truong MT, Erasmus JJ, Munden RF, Marom EM, Sabloff BS, Gladish GW. Focal FDG Uptake in Mediastinal Brown Fat Mimicking Malignancy: A Potential Pitfall Resolved on PET/CT. *AJR* 2004;183:1127-1132.
- Kleis M, Daldrup-Link H, Matthay K, Goldsby R, Lu Y, Schuster T et al. Diagnostic value of PET/CT for the staging and restaging of pediatric tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36:23-36.
- Gerth HU, Juergens KU, Dirksen U, Gerss J, Schober O, Franzius C. Significant Benefit of Multimodal Imaging: PET/CT Compared with PET Alone in Staging and Follow-up of Patients with Ewing Tumors. *J Nucl Med* 2007; 48:1932-1939.
- Tatsumi M, Miller JH, Wahl RJ. 18F-FDG PET/CT in Evaluating Non-CNS Pediatric Malignancies. *J Nucl Med* 2007; 48:1923-1931.
- Tatsumi M, Cohade C, Nakamoto Y, Fishman EK, Wahl RL. Direct comparison of FDG PET and CT findings in patients with lymphoma: initial experience. *Radiology* 2005;237:1038-1045.
- Cheng G, Servaes S, Alavi A, Zhuang H. FDG PET and PET/CT in the Management of Pediatric Lymphoma Patients. *PET Clin* 3 2009; 621-634.
- Daldrup-Link HE, Franzius C, Link TM, Laukamp D, Sciuk J, Jürgens H et al. Whole-Body MR Imaging for Detection of Bone Metastases in Children and Young Adults: Comparison with Skeletal Scintigraphy and FDG PET. *AJR* 2001;177:229-236.
- Völker T, Denecke T, Steffen I, Misch D, Schönberger S, Plotkin M et al. Positron Emission Tomography for Staging of Pediatric Sarcoma Patients: Results of a Prospective Multicenter Trial. *J Clin Oncol* 2007; 25:5435-5441.
- Aoki J, Watanabe H, Shinozaki T et al. FDG PET of primary benign and malignant bone tumors: standardized uptake value in 52 lesions. *Radiology* 2001; 219:774-777.
- Strauss LG, Dimitrakopoulou-Strauss A, Koczan D, Bernd L, Haberkorn U, Ewerbeck V, Thiesen HJ. 18F-FDG Kinetics and Gene Expression in Giant Cell Tumors. *J Nucl Med* 2004; 45:1528-1535.
- Castell F and Cook GJR. Quantitative techniques in 18FDG PET scanning in oncology. *British Journal of Cancer* 2008; 98, 1597 - 1601.
- Bleeker-Rovers CP, de Kleijn EMH, Corstens FHM, van der Meer JWM, Oyen WJG. Clinical value of FDG PET in patients with fever of unknown origin and patients suspected of focal infection or inflammation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31:29-37.
- Scharfo AM, Perlman SC, Pyzalski RW, et al. Whole-body positron emission tomography in patients with HIV-1 infection. *Lancet* 2003; 362:959-961.
- Iyengar S, Chin B, Margolick JB. Anatomical loci of HIV-associated immune activation and association with viraemia. *Lancet* 2003; 362:945-950.
- Rini JN, Núñez R, Nichols K, Tronco GC, Tomas MB, Hart D et al. Coincidence-detection FDG-PET versus gallium in children and young adults with newly diagnosed Hodgkin's disease. *Pediatr Radiol* 2005; 35: 169-178.
- Kaste SC. 18F-PET-CT in extracranial pediatric oncology: when and for whom is it useful? *Pediatr Radiol* 2008; 38 (Suppl 3):S459-S466.
- Rini JN, Leonidas JC, Tomas MB et al. 18F-FDG PET versus CT for evaluating the spleen during initial staging of lymphoma. *J Nucl Med* 2003; 44:1072-1074.
- Depas G, De Barse C, Jerusalem G et al. 18F-FDG PET in children with lymphomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32:31-38.
- Kostakoglu L, Leonard JP, Kuji I, et al. Comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and Ga-67 scintigraphy. *Cancer* 2002; 94:879-888.
- MacManus MP, Seymour JF, Hicks RJ. Overview of early response assessment in lymphoma with FDG-PET. *Cancer Imaging* 2007;7:10-8.
- Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:571-8.
- Sharp SE, Shulkin BL, Gelfand MJ, Salisbury S, Furman WL. 123I-MIBG Scintigraphy and 18F-FDG PET in Neuroblastoma. *J Nucl Med* 2009; 50:1237-1243.
- Shulkin BL, Hutchinson RJ, Castle VP, Yanik GA, Shapiro B, Sisson JC. Neuroblastoma: positron emission tomography with 2-[fluorine-18]-fluoro-2-

deoxy-D-glucose compared with metaiodobenzylguanidine scintigraphy. *Radiology* 1996;199:743-750.

27. Colavolpe C, Guedj E, Cammilleri S, Taieb D, Mundler O, Coze C. Utility of FDG-PET/CT in the follow-up of neuroblastoma which became MIBG-negative. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:828-831.
28. McDowell H, Losty P, Barnes N, Kokai G. Utility of FDG-PET/CT in the follow-up of neuroblastoma which became MIBG-negative. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:552.
29. Franzius C, Hermann K, Weckesser M, et al. Whole-body PET/CT with ¹¹C-meta- hydroxyephedrine in tumors of the sympathetic nervous system: feasibility study and comparison with ¹²³I-MIBG SPECT/CT. *J Nucl Med*. 2006;47:1635-1642.
30. Brink I, Schaefer O, Walz M, Neumann HP. Fluorine-18 DOPA PET imaging of paraganglioma syndrome. *Clin Nucl Med*. 2006;31:39-41.
31. Berry CR, DeGrado TR, Nutter F, et al. Imaging of pheochromocytoma in 2 dogs using p-[¹⁸F] fluorobenzylguanidine. *Vet Radiol Ultrasound*. 2002;43:183-186.
32. Shulkin BL, Mitchell DS, Ungar DR et al. Neoplasms in a pediatric population: 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose PET studies. *Radiology* 1995; 194:495-500.
33. Kaste SC, Dome JS. PET/PET-CT imaging of Wilms tumor. In: Charron M (ed) *Practical pediatric PET imaging*. Springer 2006, New York.
34. McCarville MB, Christie R, Daw NC et al. PET/CT in the evaluation of childhood sarcomas. *AJR* 2005; 184:1293-1304.
35. Heck RK, Peabody TD, Simon MA. Staging of Primary Malignancies of Bone. *CA Cancer J Clin* 2006;56:366-375.
36. McCarville B. The role of positron emission tomography in pediatric musculoskeletal oncology. *Skeletal Radiol* 2006; 35: 553-554.
37. Costelloe CM, Macapinlac HA, Madewell JE, Fitzgerald NE, Mawlawi OR, Rohren EM et al. 18F-FDG PET/CT as an Indicator of Progression-Free and Overall Survival in Osteosarcoma. *J Nucl Med* 2009; 50:340-347.
38. MacVicar AD, Olliff JF, Pringle J, et al. Ewing sarcoma: MR imaging of chemotherapy-induced changes with histologic correlation. *Radiology* 1992; 184:859-864.
39. Kwon JW, Kim I-O, Cheon J-E, Kim WS, Moon SG, Jung Kim TJ et al. Paediatric brain-stem gliomas: MRI, FDG-PET and histological grading correlation. *Pediatr Radiol* 2006; 36: 959-964.
40. Chen W. Clinical Applications of PET in Brain Tumors. *J Nucl Med* 2007; 48:1468-1481.
41. Kosaka N, Tsuchida T, Uematsu H, Kimura H, Okazawa H, Itoh H. 18F-FDG PET of Common Enhancing Malignant Brain Tumors. *AJR* 2008; 190:W365-W369.
42. Hillner B, Siegel BA, Liu D, Shields AF, Gareen IF, Hanna L et al. Impact of Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Positron Emission Tomography (PET) Alone on Expected Management of Patients With Cancer: Initial Results From the National Oncologic PET Registry. *J Clin Oncol* 2008; 26:2155-61.
43. Caldwell CB, Mah K, Ung YC et al. Observer variation in contouring gross tumor volume in patients with poorly defined non-small-cell lung tumors on CT: the impact of 18FDG-hybrid PET fusion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51:923-931.
44. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:579-86.
45. Sugawara Y, Fisher SJ, Zasadny KR et al. Preclinical and clinical studies of bone marrow uptake of fluorine-1-fluorodeoxyglucose with or without granulocyte colony stimulating factor during chemotherapy. *J Clin Oncol* 1998; 16:173-180.
46. Brix G, Lechel U, Glatting G, Ziegler SI, Munzing W, Muller SP et al. Radiation Exposure of Patients Undergoing Whole-Body Dual-Modality 18F-FDG PET/CT Examinations. *J Nucl Med* 2005; 46:608-613.
47. Stauss J, Franzius C, Pfluger T, Juergens KU, Biassoni L, Begent J et al. Guidelines for 18F-FDG PET and PET-CT imaging in paediatric oncology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35:1581-8.
48. Segall G, Delbeke D, Stabin MG, Even-Sapir E, Fair J, Sajdak R et al. SNM Practice Guideline for Sodium 18F-Fluoride PET/CT Bone Scans 1.0. *J Nucl Med* 2010; 51: 1813-20.
49. Maecke HR, Hofmann M, Haberkorn U. 68Ga-Labeled Peptides in Tumor Imaging. *J Nucl Med* 2005; 46:1725-1785.
50. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, Dobrozemsky G, Heute D, Uprimny C et al. 68Ga-DOTA-Tyr3-Octreotide PET in Neuroendocrine Tumors: Comparison with Somatostatin Receptor Scintigraphy and CT. *J Nucl Med* 2007; 48:508-518.
51. Maecke HR, Michael Hofmann M, Haberkorn U. 68Ga-Labeled Peptides in Tumor Imaging. *J Nucl Med* 2005; 46:1725-1785.
52. Ahlstrom H, Eriksson B, Bergstrom M, Bjurling P, Langstrom B et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: diagnosis with PET. *Radiology* 1995;195:333-337.
53. Montravers F, Kerrou K, Nataf V, Huchet V, Lotz J-P, Ruszniewski P et al. Impact of Fluorodihydroxyphenylalanine-(18F) Positron Emission Tomography on Management of Adult Patients with Documented or Occult Digestive Endocrine Tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1295-1301.
54. Hussain K, Seppanen M, Nanto-Salonen K, Adzick NS, Stanley CA, Thornton P et al. The Diagnosis of Ectopic Focal Hyperinsulinism of Infancy with [¹⁸F]-Dopa Positron Emission Tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2839-2842.
55. Hardy OT, Hernandez-Pampaloni M, Saffer JR, Scheuermann JS, Ernst LM, Freifelder R et al. Accuracy of [¹⁸F]Fluorodopa Positron Emission Tomography for Diagnosing and Localizing Focal Congenital Hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4706-4711.
56. Ribeiro M-J, De Lonlay P, Delzescaux T, Boddaert N, Jaubert F, Bourgeois S, et al. Characterization of Hyperinsulinism in Infancy Assessed with PET and 18F-Fluoro-L-DOPA. *J Nucl Med* 2005; 46:560-566.

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

NOTAS "INFLUENZIANAS" Nº7

LOS RECEPTORES VIRALES (SEGUNDA PARTE)

JUNIO 2010

"La venganza del ácido siálico"

En la primera parte vimos cómo el virus influenza -para poder replicarse- penetra en una célula del epitelio respiratorio al unir su hemaglutinina (H1, H2, H3) a un receptor específico de ácido siálico, que puede ser α 2,6 o α 2,3.

Después de engañar al núcleo de la célula y ordenarle hacer fotocopias de sí mismo comienza su recorrido a la superficie celular. Aquí se encuentra con una sorpresa: el ácido siálico, el mismo que le permitió su penetración en la célula, tiene una característica especial: es pegajoso, actúa como los papeles engomados atrapa-moscas usados hace años. Los novales viriones quedan atrapados en esta película pegajosa. Hay estimaciones de que hasta un 90% de los viriones puede quedar pegado. Esto sería todo para los nuevos virus y el casi término de la enfermedad, pero...

...en este combate el virus influenza saca una carta bajo la manga: la neuraminidasa (N1, N2) el otro "clavito" de la superficie viral. La neuraminidasa actúa como un solvente que disuelve el ácido siálico, permitiendo la liberación de los nuevos viriones que salen finalmente al tracto respiratorio para infectar más células vecinas.

Los medicamentos antivirales actualmente en uso como el oseltamivir y zanamivir se basan en la inhibición de la neuraminidasa. Al bloquearla los virus quedan atrapados en las células infectadas y termina la infección, pero la tormenta citoquímica inflamatoria ocurrida durante la replicación intracelular ya fue desencadenada. De aquí la gran importancia de administrar los antivirales lo más precozmente posible, en las primeras 48 horas de la enfermedad.

¿Cuál sería el mejor antiviral? Aquel que al igual que los anticuerpos específicos adquiridos por infección previa o por la vacuna, neutralizan la hemaglutinina o aquel que bloquee al receptor de ácido siálico; el virus ingresado al tracto respiratorio no tendría donde ligarse y quedaría flotando de arriba abajo como transeunte sin poder dañar las células epiteliales. La industria farmacéutica está orientando sus estudios en esta dirección.

Los receptores de ácido siálico α 2,6 y α 2,3 parecen un invento de ciencia ficción. ¿Realmente existen? La respuesta es... sí, existen, y su ubicación, está descrita en la primera parte de esta nota.

Este mecanismo ayuda a entender las manifestaciones respiratorias altas o bajas de la influenza, tal como comenzó el diálogo de avatares al comienzo de esta nota.

Hay un hecho notable: la laringitis es rara en la influenza del adulto, hay rinosinusitis, una dolorosa faringitis y luego pareciera que el virus se saltara la laringe para aterrizar en la tráquea, donde produce un característico ardor. Otro tema más, para estudio.

Ahora sí que sí, cambio y fuera.

Dr. Franz Baehr

Neumólogo Clínica Las Condes

Email: fbaehr@clc.cl

+HELP

Una decisión Vital



Orientación Médica
Telefónica 24 horas



Moderna
Central Médica



Asistencia Médica de
Emergencia o
Urgencia en el lugar
de los hechos



Móviles pediátricos
y de adultos de alta
complejidad

Infórmese llamando al 600 6310 310 o en www.help.cl

NOTAS "INFLUENZIANAS" N°8

DOLOR ABDOMINAL FEBRIL--->

HOSPITALIZACIÓN---> OBS APENDICITIS AGUDA.

JULIO 2010

En la medianoche del 18 de junio 2009 consulta en Urgencia un paciente de 19 años previamente sano por náuseas, vómitos, sensación febril y dolor abdominal, de 8 horas de evolución. Al examen físico pulso 91', PA 136/92, saturación O₂ 97%, T° 38°. Abdomen blando, sensible en fosa iliaca derecha, Blumberg esbozado. Ecotomografía de abdomen: hay cierta sensibilidad al paso del transductor en fosa iliaca derecha. No se logra identificar el apéndice cecal.

*Se hospitaliza con diagnóstico de **Obs apendicitis aguda**, a cargo del cirujano Dr. Leonel Urrutia, quien solicita pielotAC en el que se visualiza apéndice cecal de caracteres normales, sin líquido libre ni inflamación de la grasa periapendicular. El paciente queda fuera de indicación quirúrgica.*

Durante las 24 horas siguientes del 19 junio la sintomatología cambia constantemente, aparece tos y mialgias, persistiendo con variaciones el dolor abdominal. Por sospecha de influenza el Dr. Urrutia solicita Test Pack.

Evaluado por gastroenterólogo Dr. Rodrigo Quera concuerda con un cuadro viral y por la tos seca solicita Rx de torax, que resultó negativa.

*Mientras tanto llega el resultado del Test Pack: **¡positivo para influenza A!** Se inicia tratamiento con oseltamivir.*

Evaluado por neumólogo Dr. Henry Olivi encuentra antecedentes de rinitis alérgica polínica y asma en la infancia y en el examen físico congestión nasal, tos, sibilancias leves y clínica de obstrucción bronquial.

Por franca mejoría de los síntomas del ingreso el paciente es dado de alta el 20 junio.

Las manifestaciones digestivas como náuseas, vómitos y diarrea son muy raras en la influenza estacional del adulto. El dolor abdominal es más raro aun.

La influenza A H1N1 2009 llegó con una mochilita de novedades: entre un 8 a 25% de los pacientes presentaron manifestaciones digestivas, incluyendo el dolor abdominal, que ha sido poco descrito en la literatura médica.

En este paciente las manifestaciones digestivas opacaron inicialmente a los síntomas respiratorios típicos de la influenza, como tos y mialgias.

No es claro cual es el mecanismo patogénico de las manifestaciones digestivas, que sólo podrían explicarse por acción inflamatoria citoquímica. Pese a que se ha aislado el virus en el tubo digestivo no hay evidencias de acción directa del virus en el tracto intestinal.

Llama fuertemente la atención la gran diferencia entre adultos y niños. En estos últimos es muy frecuente la presencia de síntomas digestivos, incluso como forma de comienzo de la enfermedad.

¿Se tratará de inmadurez inmunológica del tubo digestivo del niño? Sin duda se trata de un gran desafío para gastroenterólogos infantiles y de adultos.

Las infecciones virales respiratorias suelen asociarse a aparición o aumento de broncoespasmo en pacientes con antecedentes asmáticos, como podría ser este caso. Sin embargo, durante la pandemia 2009 observamos varios pacientes con clínica de obstrucción bronquial, sin antecedentes previos, hecho que no es frecuente en la influenza estacional. Otra novedad en la mochilita del virus influenza A H1N1 2009.

Como siempre, la influenza, aunque aparentemente similar año tras año es una fuente inagotable de observación y estudio.

Dr. Franz Baehr
Neumólogo Clínica Las Condes
Email: fbaehr@clc.cl

INSTRUCCIÓN A LOS AUTORES

Revista Médica de Clínica Las Condes, está definida como un medio de difusión del conocimiento médico, a través de la publicación de trabajos de investigación, revisiones, actualizaciones, experiencia clínica derivadas de la práctica médica, y casos clínicos, en todas las especialidades de la salud. El mayor objetivo es poner al día a la comunidad médica de nuestro país y el extranjero, en los más diversos temas de la ciencia médica y biomédica. Actualizarlos en los últimos avances en los métodos diagnósticos que se están desarrollando en el país. Transmitir experiencia clínica en el diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de diversas enfermedades. Está dirigida a médicos generales y especialistas, quienes pueden utilizarla a modo de consulta, para mejorar conocimientos o como guía en el manejo de sus pacientes.

Los artículos deberán ser entregados a la oficina de Revista Médica en la Dirección Académica de Clínica Las Condes y serán revisados por el Comité Editorial. Los trabajos que cumplan con los requisitos formales, serán sometidos a arbitraje por expertos. La nómina de árbitros consultados se publica una vez al año, en su último número.

Los trabajos deben ser inéditos y estar enmarcados en los requisitos "Uniformes para los manuscritos sometidos a revistas biomédicas establecidas por el International Committee of Medical Journal Editors (Annals of Internal Medicine 1997; 126: 36-47/ www.icmje.org). El orden de publicación de los mismos, queda al criterio del Comité, el que se reserva el derecho de aceptar o rechazar artículos por razones institucionales, técnicas o científicas, así como de sugerir o efectuar reducciones o modificaciones del texto o del material gráfico.

Los autores deberán enviar un original del trabajo y una copia en disco de computador. Su extensión máxima será de 10 páginas para revisiones, 10 para trabajos originales, 5 para casos clínicos, 3 para comunicaciones breves y 2 para notas o cartas al editor, en letra Times New Roman, cuerpo 12, espacio simple.

La página inicial, separable del resto y no remunerada deberá contener:

- a) El título de artículo en castellano e inglés debe ser breve y dar una idea exacta del contenido del trabajo.
- b) El nombre de los autores, el primer apellido y la inicial del segundo, el título profesional o grado académico y filiación. Dirección de contacto (dirección postal o electrónica), y país.
- c) El resumen de no más de 150 palabras en castellano e inglés.
- d) El o los establecimientos o departamento donde se realizó el trabajo, y los agradecimientos y fuente de financiamiento, si la hubo.
- e) Keywords de acuerdo al Mesh data base en Pubmed, en castellano e inglés.

Las tablas: Los cuadros o tablas, en una hoja separada, debidamente numeradas en el orden de aparición del texto, en el cual se señalará su ubicación. Formato Word o Excel, texto editable, no como foto.

Las figuras: Formato jpg, tiff a tamaño preferentemente de 12 x 17 cms. de tamaño (sin exceder de 20 x 24 cms.), y a 300 dpi, textos legibles, formato Word o Excel editable. Deben presentarse en hojas separadas del texto, indicando en éste, la posición aproximada que les corresponde.

Los dibujos y gráficos deberán ser de una buena calidad profesional. Las leyendas correspondientes se presentarán en una hoja separada y deberán permitir comprender las figuras sin necesidad de recurrir al texto.

Las fotos: Formato jpg o tiff, a 300 dpi, peso mínimo 1 MB aproximadamente.

Las referencias bibliográficas deberán enumerarse en el orden en que aparecen citadas en el texto. Se presentarán al final del texto por el sistema Vancouver. Por lo tanto cada referencia debe especificar:

- a) Apellido de los autores seguido de la primera inicial del nombre, separando los autores con una coma, hasta un máximo de 6 autores; si son más de seis, colocar los tres primeros y la expresión et al.
- b) Título del trabajo.
- c) Nombre de la revista abreviado de acuerdo al Index-Medicus (año) (punto y coma).
- d) Volumen (dos puntos), página inicial y final de texto. Para citas de libros deben señalarse: autor (es), nombre del capítulo citado, nombre del autor (es) del libro, nombre del libro, edición, ciudad en que fue publicado, editorial, año: página inicial-final.
- e) **No más de 30 referencias bibliográficas.**

En caso de trabajo original: artículo de Investigación debe adjuntarse título en castellano e inglés y resumen en ambos idiomas de máximo de 150 palabras. Se incluirán las siguientes secciones:

Introducción: que exprese claramente el propósito del estudio.

Material Métodos: describiendo la selección y número de los sujetos estudiados y sus respectivos controles. Se identificarán, describirán y/o citarán en referencias bibliográficas con precisión los métodos, instrumentos y/o procedimientos empleados. Se indicarán los métodos estadísticos empleados y el nivel de significancia elegido previamente para juzgar los resultados.

Resultados que seguirán una secuencia lógica y concordante con el texto y con tabla y figuras.

Discusión de los resultados obtenidos en el trabajo en sus aspectos novedosos y de aportes importantes y la conclusiones propuestas. Explicar las concordancias o discordancias de los hallazgos y relacionarlas con estudios relevantes citados en referencias bibliográficas.

Conclusiones estarán ligadas al propósito del estudio descrito en la Introducción.

Apartados de los trabajos publicados se pueden obtener si se los solicita junto con la presentación del manuscrito y se los cancela al conocerse la aceptación del éste.

Todos los trabajos enviados a Revista Médica CLC (de investigación, revisiones, casos clínicos), serán sometidos a revisión por pares, asignados por el Comité Editorial. Cada trabajo es revisado por dos revisores expertos en el tema, los cuales deben guiarse por una Pauta de Revisión. La que posteriormente se envía al autor.

Es política de Revista Médica CLC cautelar la identidad del autor y de los revisores, de tal manera de priorizar la objetividad y rigor académico que las revisiones ameritan.

Toda la correspondencia editorial debe ser dirigida a Dr. Jaime Arriagada, Editor Revista Médica Clínica Las Condes, Lo Fontecilla 441, tel: 6103258 - 6103250, Las Condes, Santiago-Chile. Email: jarriagada@clinicalascondes.cl y/o editorejecutivorm@clc.cl

Cervarix®. Vacuna Bivalente Antivirus del Papiloma Humano (Tipos 16 y 18) recombinante adsorbida suspensión inyectable

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

1. Nombre del producto medicinal Cervarix®

Vacuna bivalente antipapiloma humano (Tipos 16 y 18) recombinante adsorbida suspensión inyectable (ADNr) (antígeno adsorbido con adyuvante AS04)

2. Composición cualitativa y cuantitativa

Una dosis (0,5 ml) contiene:

Proteína L1 del virus del papiloma humano tipo 16 ¹	20 microgramos
Proteína L1 del virus del papiloma humano tipo 18 ¹	20 microgramos
3-O-desacil-4'-monofosforil lipido A (MPL)(2)(AS04)	50 microgramos
Hidróxido de aluminio hidratado ²	0,5 miligramos Al ³⁺

¹Proteína L1 en la forma de partículas no infecciosas semejantes al virus (VLP) producida mediante tecnología de ADN recombinante usando un sistema de expresión del baculovirus.

²El sistema adyuvante AS04, patentado por GlaxoSmithKline, está compuesto de hidróxido de aluminio y 3-O-desacil-4'-monofosforil lipido A (MPL) (véase el apartado 5.1).

3. Forma farmacéutica. Suspensión inyectable.

4. Detalles clínicos

4.1 Indicaciones terapéuticas. Cervarix® es una vacuna para la prevención de las lesiones cervicales premalignas y cáncer de cérvix relacionados causalmente con los tipos 16 y 18 del Virus del Papiloma Humano (VPH).

La indicación está basada en la demostración de la eficacia en mujeres de 15 a 25 años de edad tras la vacunación con Cervarix® y de la inmunogenicidad de la vacuna en niñas y mujeres de 10 a 25 años.

La utilización de Cervarix® debe realizarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Posología y forma de administración: El esquema de vacunación recomendado es de 0, 1, 6 meses.

No se ha establecido la necesidad de una dosis de refuerzo. Si fuese necesario tener flexibilidad en el programa de vacunación, la segunda dosis podría administrarse entre 1 mes y 2,5 meses después de la primera dosis.

Se recomienda que los sujetos que recibieron una primera dosis de Cervarix® completen el ciclo de vacunación de 3 dosis con Cervarix®.

Niñas menores de 10 años: Cervarix® no está recomendada para uso en niñas de menos de 10 años de edad debido a la falta de datos de seguridad e inmunogenicidad en este grupo de edad.

Cervarix® se debe inyectar por vía intramuscular en la región deltoidea.

4.2 Posología y método de administración. La vacunación primaria consiste en tres dosis que se administrarán conforme a un calendario de 0, 1 y 6 meses.

Si fuese necesario tener flexibilidad en el programa de vacunación, la segunda dosis podría administrarse entre 1 mes y 2,5 meses después de la primera dosis. Se recomienda que los sujetos que recibieron una primera dosis de Cervarix® completen el ciclo de vacunación de 3 dosis con Cervarix®.

Queda por establecer la necesidad de una dosis de refuerzo después de este tiempo. Cervarix® se aplica como inyección intramuscular, en la región deltoidea (véanse también los apartados 4.4 y 4.5).

4.3 Contraindicaciones. Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes (véanse los apartados 2 y 5.1).

4.4 Advertencias especiales y precauciones especiales de uso. Como ocurre con otras vacunas, la administración de Cervarix® deberá posponerse en los pacientes que padecen una afección febril grave y aguda. Sin embargo, la presencia de una infección menor, por ejemplo un resfriado no debería ser motivo para aplazar la aplicación de la vacuna. Una buena práctica clínica consiste en revisar, antes de la vacunación, los antecedentes médicos (especialmente en lo que respecta a vacunaciones anteriores y a la posible aparición de reacciones adversas) y a la realización de una exploración clínica. Como ocurre con todas las vacunas inyectables, en caso de producirse algún episodio anafiláctico, muy infrecuente, después de la administración de la vacuna, deberá disponerse inmediatamente de un tratamiento médico y supervisión adecuados. **En ningún caso deberá administrarse Cervarix® por vía intravascular o intradérmica.** Como ocurre con otras vacunas administradas por vía intramuscular, Cervarix® deberá administrarse con precaución a las personas con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, puesto que en estos pacientes puede producirse una hemorragia después de la administración intramuscular.

No se dispone de datos sobre la administración de Cervarix® por vía subcutánea. Aunque en los estudios clínicos se ha demostrado un 100% de seroconversión, es posible que no se presente respuesta inmuno protectora en todas las personas vacunadas. No se espera que Cervarix® induzca la regresión de las lesiones y es posible que no proteja contra la evolución de la enfermedad asociada a la infección por el VPH-16 o al VPH-18 que pueda estar presente al inicio del ciclo de vacunación. Los datos clínicos en los pacientes ADN positivos al VPH-16 o al VPH-18, con citología normal o no superior a células escamosas atípicas de significancia indeterminada (ASC-US), han demostrado que Cervarix® es seguro e inmunogénico.

Los tipos VPH-16 y VPH-18 no son responsables en todos los casos de cáncer de cuello del útero.

Cervarix® no ha mostrado tener un efecto terapéutico. Por lo tanto, esta vacuna no está indicada para el tratamiento del Cáncer de Cérvix, ni de la Neoplasia Cervical Intraepitelial (CIN) no de otras lesiones relacionadas con VPH ya establecidas.

Cervarix® no previene las lesiones relacionadas con VPH en mujeres que ya están infectadas con el VPH-16 o VPH-18 en el momento de la vacunación.

No se ha estudiado ni el momento, ni la necesidad de una(s) dosis de refuerzo. Otros tipos de VPH oncogénicos también pueden causar cáncer de Cérvix. Por lo que el cribado rutinario del cáncer de cérvix sigue siendo crítico y deben seguir las recomendaciones locales al respecto.

La vacunación es una prevención primaria y no es sustituto de los programas de detección temprana de anomalías del cuello del útero (prevención secundaria) o de la adopción de precauciones contra la exposición al VPH y las enfermedades de transmisión sexual. Es posible que después de la vacunación de pacientes inmunosuprimidos, por ejemplo, los pacientes infectados por el VIH, no se obtenga la respuesta inmunológica esperada.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Uso con otras vacunas

No se han obtenido datos sobre la administración concomitante de Cervarix® y otras vacunas.

Uso de anticonceptivos hormonales

En estudios de eficacia clínica, aproximadamente 60 % de las mujeres tratadas con Cervarix®

usaban anticonceptivos hormonales. No se tiene evidencia de que el uso de anticonceptivos hormonales afecte la eficacia de Cervarix®.

Uso con medicamentos inmunosupresores sistémicos

Como ocurre con otras vacunas, puede esperarse que, en los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor, no se obtenga una respuesta adecuada.

4.6 Uso en el embarazo y la lactancia. Embarazo

Existen insuficientes datos para recomendar el uso de Cervarix® durante el embarazo. Por tanto la vacunación debe posponerse hasta después del término del embarazo.

No se ha evaluado, en estudios clínicos prospectivos, el efecto de Cervarix® en la supervivencia y el desarrollo embrio-fetal, perinatal y postnatal.

Se ha evaluado en ratas el efecto de Cervarix® en la supervivencia y en el desarrollo del embrión-feto, en efectos, perinatales y postnatales. Dichos estudios en animales no indican ningún efecto perjudicial directo o indirecto con respecto a la fertilidad, el embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o el desarrollo postnatal.

Lactancia. Cervarix® podrá emplearse durante el periodo de lactancia únicamente si es estrictamente necesario, y cuando las posibles ventajas superen a los posibles riesgos para el recién nacido.

No se ha evaluado, en estudios clínicos, el efecto en los lactantes cuyas madres recibieron Cervarix® durante el periodo de lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria. No se han realizado estudios que investiguen el efecto de Cervarix® en el desempeño al conducir o en la habilidad para operar maquinaria.

4.8 Efectos indeseables. En estudios clínicos, se administró un total de aproximadamente 45.000 dosis de Cervarix® a aproximadamente 16.000 participantes de 10-68 años. Se continuó estudiando a estas participantes para evaluar la seguridad de la vacuna. La reacción observada con mayor frecuencia después de la administración de la vacuna fue dolor en el sitio de la inyección, que se produjo después del 78% de todas las dosis. La mayoría de estas reacciones tuvieron una intensidad leve o moderada, y no fueron de larga duración.

Las reacciones adversas que se consideraron por lo menos posiblemente relacionadas con la vacunación se han clasificado por su frecuencia.

Las frecuencias notificadas son las siguientes:

Muy frecuentes (≥1/10)

Frecuentes (≥1/100 a < 1/10)

Infrecuentes (≥1/1.000 a ≤1/100)

Muy infrecuentes (≥1/10.000 a ≤1/1.000)

Infecciones e infestaciones:

Infrecuentes: infección de las vías respiratorias altas.

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuentes: cefalea

Infrecuentes: mareos

Trastornos digestivos:

Frecuentes: gastrointestinales, incluidas las náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal.

Trastornos de la piel y de los tejidos blandos:

Frecuentes: comezón/prurito, erupción, urticaria.

Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo, y óseos:

Muy frecuentes: mialgia

Frecuentes: artalgia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy frecuentes: reacciones en el sitio de la inyección, como dolor, rubor, tumefacción y fatiga.

Frecuentes: fiebre (≥ 38°C)

Infrecuentes: otras reacciones en el sitio de la inyección, como induración, alteración de la sensibilidad (parestesia) local.

4.9 Sobredosificación

Los datos disponibles son insuficientes.

5. Características farmacéuticas

5.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio, fosfato de sodio dihidrogenado dihidratado, agua para inyectables.

5.2 Incompatibilidades

A falta de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

5.3 Período de caducidad

La fecha de caducidad está indicada en la ficha técnica y en el envase.

5.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Conservar en refrigeración (de 2 a 8 °C).

No congelar.

Conservar en el envase original a fin de proteger el producto de la luz.

En caso de almacenamiento temporal de la vacuna fuera del refrigerador, los datos experimentales han demostrado que la vacuna permanece estable si se conserva a temperaturas de hasta 37 °C durante una semana. Estos datos no son recomendaciones de conservación.

5.5 Naturaleza y contenido del recipiente

0,5 mL de suspensión en una jeringa prellenada (vidrio tipo 1), con un tope de émbolo (goma de butilo), con o sin agujas.

0,5 mL de suspensión en vial (vidrio tipo 1), con un tope (goma de butilo) Cervarix® se presenta como una suspensión blanca turbia, durante su almacenamiento se puede observar un depósito blanco, fino, con un sobrenadante transparente incoloro.

5.6 Instrucciones de uso, manejo y eliminación

Con el almacenamiento de la jeringa o vial, puede observarse un depósito blanco y fino, con un sobrenadante incoloro y transparente. Esto no constituye un signo de deterioro. El contenido de la jeringa o vial deberá inspeccionarse visualmente tanto antes, como después de agitarse, para comprobar si hay presencia de partículas extrañas o un aspecto físico anormal antes de la administración.

En caso de observar alguno de éstos, elimínese la vacuna.

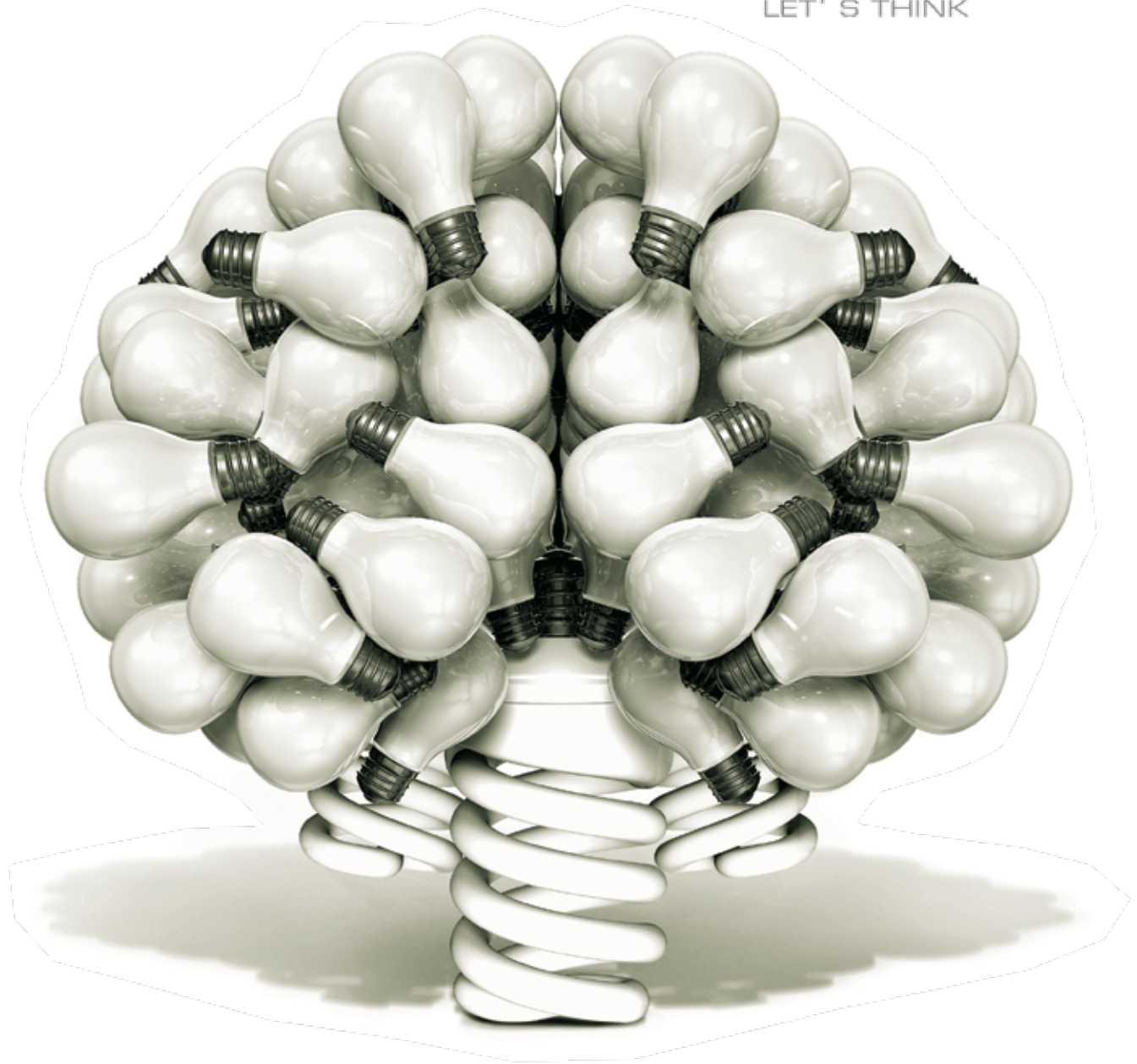
La vacuna deberá agitarse bien antes de su uso.

Todo producto no utilizado y los materiales de desecho deberán eliminarse de acuerdo a las recomendaciones locales.

Cervarix® es una marca registrada.

Mayor información puede ser solicitada a GlaxoSmithKline, Av. Andrés Bello 2687, Piso 19, Las Condes. Fono: 382 9000 (Cervarix® IDS versión 2.0)

LET' S THINK



SI CADA UNO DE NOSOTROS ES CAPAZ DE PENSAR NUEVAS
FORMAS DE ENFRENTARNOS AL CÁNCER,
¿QUÉ NO SEREMOS CAPACES DE HACER TODOS JUNTOS?

ESTE ES EL ESPÍRITU DE BOEHRINGER INGELHEIM ONCOLOGY.



Nestlé

Good Food, Good Life



Para alimentarte día a día, **Confía en nosotros**

En Nestlé nos preocupamos por tu Nutrición, Salud y Bienestar;
por eso estamos realizando constantemente mejoras
e innovaciones nutricionales.



Yoghurt Nestlé
Bajo en grasas



Chiquitín Sorpresa
Reducción de azúcares



Jalea, Compota, Flan y Sémola
Sin colorantes artificiales



Cereales para el desayuno
Hecho con cereal integral