

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA
UNAN - LEON
FACULTAD DE MEDICINA**

**HOSPITAL ESCUELA DR. OSCAR DANILO ROSALES
ARGUELLO**



“COMPORTAMIENTO EPIDEMIOLOGICO DE LOS DIFERENTES TIPOS DE
CANCER EN EL DEPARTAMENTO DE CIRUGIA GENERAL DEL HEODRA
DEL PERIODO DE ABRIL 2017 - DICIEMBRE 2019”

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN CIRUGIA
GENERAL
PRESENTA

DR. CARLOS ALBERTO LOPEZ SANDOVAL
RESIDENTE DE CIRUGIA GENERAL

DIRECTOR DE TESIS

DR. WILBER BENITO PAIZ PEREZ
CIRUJANO GENERAL

TESISTA

DR. CARLOS ALBERTO LOPEZ SANDOVAL ⁽¹⁾

DIRECTOR DE TESIS

DR. WILBER BENITO PAIZ PEREZ ⁽²⁾

⁽¹⁾ Médico Residente de la Especialidad en Cirugía general (adultos), departamento cirugía general, HEODRA, León, Nicaragua, Teléfono: +50578799001. Correo Electrónico: carloslopez28590@gmail.com

⁽²⁾ Médico de Base, Adscrito al Departamento de Cirugía general (adultos) HEODRA, León, Nicaragua, Teléfono: +50557839534. Correo Electrónico: Wbpp04@hotmail.com

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua Unan - León
Facultad de medicina Hospital escuela Dr. Oscar Danilo Rosales Arguello.

Tesis para obtener el título de especialista en cirugía general
Comportamiento epidemiológico de los diferentes tipos de cáncer en el
departamento de cirugía general del HEODRA del período de abril 2017 -
diciembre 2019.

RESUMEN.

El objetivo del estudio es caracterizar el comportamiento epidemiológico de los diferentes tipos de cáncer en el Departamento de Cirugía General del HEODRA en el período comprendido desde Abril 2017 a Diciembre 2019. Se realizó un estudio observacional, descriptivo, prospectivo, transversal, serie de casos. Se estudiaron 113 pacientes con cáncer. . Se recolectó datos demográficos e información del expediente clínico sobre tipo de cáncer, tiempo de evolución de síntomas, métodos diagnósticos y complementarios, estadio clínico y diagnóstico histopatológico así como la modalidad de tratamiento y se procesó la información para determinar frecuencias y porcentajes en tablas uni y bivariadas. Como resultado se obtuvo que los pacientes con cáncer en su mayoría son mujeres de procedencia urbana y mayores de 40 años siendo el cáncer más frecuente el de tiroides y en varones estómago. El tiempo de evolución de los síntomas es menor a 6 meses en la mayoría de los pacientes. El principal método diagnóstico es la biopsia y el ultrasonido.

La variante histológica más frecuente para el cáncer de tiroides es la papilar, para el de estómago es el carcinoma intestinal y los estadios clínicos más frecuentes para el cáncer de tiroides es el II y para el cáncer de estómago, el IV. La modalidad de tratamiento empleada en la mayoría de los pacientes fue la cirugía con intenciones curativas asociada a quimioterapia adyuvante.

DEDICATORIA.

Dedico este trabajo investigativo:

A Dios todo poderoso quien es mi guía y luz, por estar conmigo siempre, gracias señor por amarme tanto y cuidarme, por estar en los momentos más difíciles de mi vida, por haberme brindado el conocimiento y sabiduría para llevar a cabo este trabajo y permitir poner mi vida al servicio de la población mediante el ejercicio de la medicina y cirugía.

A mi familia, quienes han estado a mi lado en los grandes momentos de angustia y cansancio, dándome una mano de la cual sujetarme para poder seguir; porque culminar este trabajo es parte del esfuerzo de ellos y ellas también.

ÍNDICE

| | |
|-----------------------------------|----|
| <i>INTRODUCCIÓN</i> | 06 |
| <i>ANTECEDENTES</i> | 08 |
| <i>JUSTIFICACIÓN</i> | 11 |
| <i>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</i> | 12 |
| <i>OBJETIVOS</i> | 13 |
| <i>MARCO TEÓRICO</i> | 14 |
| <i>DISEÑO METODOLÓGICO</i> | 51 |
| <i>CRONOGRAMA</i> | 54 |
| <i>RESULTADOS</i> | 55 |
| <i>DISCUSION</i> | 59 |
| <i>CONCLUSIONES</i> | 61 |
| <i>RECOMENDACIONES</i> | 62 |
| <i>REFERENCIA</i> | 63 |
| <i>ANEXOS</i> | 65 |

INTRODUCCIÓN.

Conforme la población envejece, la oncología abarca una porción cada vez mayor de la práctica quirúrgica. El cirujano a menudo es responsable del diagnóstico y tratamiento inicial de los tumores. El conocimiento de la epidemiología, causas, estadificación y evolución natural del cáncer es necesario para hacer la valoración inicial del paciente, así como para elegir el tratamiento quirúrgico óptimo.

El tratamiento moderno del cáncer es multidisciplinario, implica la atención coordinada por parte de cirujanos, oncólogos médicos, oncólogos radiólogos, cirujanos reconstructivos, patólogos, radiólogos y médicos de atención primaria. El tratamiento quirúrgico primario (o definitivo) se refiere a la resección en bloque del tumor con márgenes adecuados de tejidos normales y ganglios linfáticos regionales, según sea necesario. El tratamiento complementario se refiere a la radiación y tratamientos sistémicos, incluidos quimioterapia, inmunoterapia, tratamiento hormonal y cada vez más, terapia biológica. El objetivo primario del tratamiento quirúrgico y radiológico es el control local y regional. Por otro lado, el objetivo primario del tratamiento sistémico es el control general de focos distantes de enfermedad subclínica para prevenir la recurrencia a distancia. Los cirujanos deben estar familiarizados con los tratamientos complementarios para coordinar la atención multidisciplinaria y establecer la mejor secuencia del tratamiento¹

En el año 2010 se diagnosticaron unos 1,5 millones de casos de cáncer, sin incluir más de un millón de casos nuevos de carcinomas basocelulares y epidermoides cutáneos.

En los hombres los cánceres más frecuentes afectan a la próstata, el pulmón, el colon y recto y la vejiga urinaria mientras que en las mujeres

destacan por su frecuencia la mama, el pulmón, el carcinoma de colon y recto y los tumores uterinos (cervicales y endometriales).

El cáncer es la segunda causa más frecuente de muerte en EE. UU. y ocasiona uno de cada cuatro fallecimientos.

A nivel mundial, el cáncer es responsable de una de cada ocho muertes. La distribución y los tipos de cáncer se hallan en continuo cambio, y fundamentalmente afectan a los siguientes aspectos: 1) crecimiento y envejecimiento de la población; 2) creciente influencia de los factores de riesgo modificables (p. ej., consumo de tabaco, dieta occidental, inactividad física), y 3) avance relativamente lento de los cánceres relacionados con Infecciones. Se prevé que en torno a 2020, el 70% del total de muertes relacionadas con cáncer se produzcan en los países en desarrollo, en los que las tasas de supervivencia (del 20 al 30%) son casi la mitad que las registradas en el mundo desarrollado. De hecho, entre el 80 y el 90% de las personas diagnosticadas de cáncer en los países en vías de desarrollo se presentan con formas de cáncer terminales.

Hay que ser conscientes, pues, de que la gran mayoría de las muertes por cáncer se producirán en países menos preparados para afrontar la carga de la enfermedad.²

ANTECEDENTES.

El cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo; en 2012 hubo unos 14 millones de nuevos casos y 8,2 millones de muertes relacionadas con el cáncer. Se prevé que el número de nuevos casos aumente en aproximadamente un 70% en los próximos 20 años.

En 2012, los cánceres diagnosticados con más frecuencia en el hombre fueron los de pulmón, próstata, colon y recto, estómago e hígado. En la mujer fueron los de mama, colon y recto, pulmón, cuello uterino y estómago.

Aproximadamente un 30% de las muertes por cáncer son debidas a cinco factores de riesgo conductuales y dietéticos: índice de masa corporal elevado, ingesta reducida de frutas y verduras, falta de actividad física, consumo de tabaco y consumo de alcohol. El consumo de tabaco es el factor de riesgo más importante, y es la causa más del 20% de las muertes mundiales por cáncer en general, y alrededor del 70% de las muertes mundiales por cáncer de pulmón.

Los cánceres causados por infecciones víricas, tales como las infecciones por virus de las hepatitis B (VHB) y C (VHC) o por papilomavirus humanos (PVH), son responsables de hasta un 20% de las muertes por cáncer en los países de ingresos bajos y medios.

Más del 60% de los nuevos casos anuales totales del mundo se producen en África, Asia, América Central y Sudamérica. Estas regiones representan el 70% de las muertes por cáncer en el mundo. Se prevé que los casos anuales de cáncer aumentarán de 14 millones en 2012 a 22 millones en las próximas dos décadas.³

En Costa Rica se estudió la mortalidad (1973-1982) y la incidencia (1979-1983) del cáncer utilizando los datos del Registro Nacional de Tumores y

la Dirección General de Estadística y Censos. Los resultados demostraron que la tendencia de mortalidad por cáncer es semejante a la de los países desarrollados aunque con tasas menores. El cáncer gástrico es la principal causa de muerte en ambos sexos (32,7% de todos los tipos de cáncer) y, aunque las tasas de mortalidad están disminuyendo, Costa Rica es uno de los países con mayor mortalidad en el mundo por este tumor. Siguen en magnitud los cánceres de próstata y pulmón en hombres y los de cérvix y mama en mujeres. Se destaca la importancia del Registro Nacional de Tumores para la detección, prevención y estudio del cáncer y se sugieren líneas futuras de investigación que contribuyan a diseñar programas de control de la enfermedad en Costa Rica.⁴

Según la Organización Mundial de la Salud en su informe: Perfiles oncológicos de los países, 2014. En Nicaragua de 29000 muertes registradas se dieron 3600(12%) muertes por cáncer en la población, de estas 1700 fue en hombres y se distribuían de la siguiente manera: Próstata 18.0%, Estómago 14.5%, Hígado 12.4%, Tráquea, bronquios y pulmones 9.3%, Leucemia 6.9%, Otros 39.0%. Y 1900 muertes en mujeres distribuidas así: Cervicouterino 22.7%, Mama 12.2%, Hígado 10.9%, Estómago 9.3%, Colorrectal 6.9% y Otros 37.9%⁵

En el hospital Antonio Lenin Fonseca de Nicaragua en el estudio: Comportamiento clínico y epidemiológico de los casos de cáncer gástrico intervenidos quirúrgicamente 2013 – 2015, el grupo de edad más afectado correspondió a los pacientes entre 60 y 69 años de edad, con un ligero predominio del sexo masculino sobre el femenino. Dentro de los factores de riesgo establecidos el hábito de fumar ocupa el primer lugar, seguido del consumo de alimentos de riesgo y la ingesta de alcohol. Las manifestaciones clínicas más relevantes fueron: la pérdida de peso, la astenia y la sensación de plenitud gástrica. Teniendo en cuenta la localización endoscópica de la lesión, la variedad macroscópica que prevaleció en el grupo estudiado lo constituyó el tipo ulcerado, con un predominio de las lesiones a nivel del antro gástrico y según la

localización endoscópica de la lesión, la variedad hística que predominó fue el Adenocarcinoma de tipo intestinal.⁶

En un estudio de Comportamiento clínico-patológico del cáncer de recto y su abordaje terapéutico de pacientes ingresados en el HEODRA, León, 2011-2013, se concluyó que de los 16 casos de cáncer de recto ingresados la mayoría tenía 65 años o más, eran urbanos, casados/acompañados, con baja escolaridad y amas de casa, pero se observó igual número de casos según sexo. Los principales hallazgos clínicos que predominaron fueron pérdida de peso, anemia, rectorragia, palidez, astenia y tenesmo rectal.

El estadio de cáncer de recto que predominó fue el T1N0M0 (38%), seguido de T3N0M0 (6%), pero en el 56% no se pudo determinar porque a estos pacientes se les realizó manejo paliativo o fallecieron y el sistema de salud no cuenta con ultrasonido endorrectal, por lo que no se hizo estadiaje prequirúrgico a ningún paciente en estudio, obteniéndose únicamente postquirúrgico.

Por otro lado, el 25% de los adenocarcinoma era pobremente diferenciado, 62% moderadamente diferenciado y 6% bien diferenciado. La frecuencia de metástasis fue de 19%, afectando principalmente a hígado.

El 44% fueron manejados con cirugía paliativa y curativa, respectivamente. Dos casos recibieron quimioterapia y un caso radioterapia. Los principales tipos de cirugía fueron: colostomía de Devine, resección abomino-perineal y resección anterior baja. La frecuencia de complicaciones fue de 12% con el 25% de fallecidos.⁷

JUSTIFICACIÓN.

En el servicio de cirugía general del hospital escuela Dr. Oscar Danilo Rosales Arguello de la ciudad de León, se presentan pacientes con diagnósticos de cáncer, todos ellos con diferentes síntomas de presentación, estos son evaluados con diferentes métodos diagnósticos, y tratados según la experiencia de los clínicos, no existiendo un protocolo de evaluación, que estratifique los diferentes estadios clínicos y patológicos de los mismos y de esta manera estandarizar el tratamiento, lo cual ya está claramente demostrado que impacta en la evolución de los pacientes, en cuanto a período libre de enfermedad, calidad de vida y sobrevida global, por otra parte no existe un registro de nuestra experiencia que permita publicar los resultados de nuestros pacientes, es por esto que considero de mucha relevancia partir con un estudio descriptivo de serie de casos de los pacientes atendidos con diagnóstico de cáncer en la unidad de cirugía general del HEODRA para de esta forma evaluar y proponer el mejor protocolo de atención que sea reproducible y aplicable a nuestros pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Cuál es el comportamiento epidemiológico de los diferentes tipos de cáncer en el Departamento de Cirugía General del HEODRA, en el período de Abril 2017 a Diciembre 2019?

OBJETIVO GENERAL.

Caracterizar el comportamiento epidemiológico de los diferentes tipos de cáncer en el Departamento de Cirugía General del HEODRA en el período comprendido desde Abril 2017 a Diciembre 2019.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Describir las características demográficas según edad, sexo y procedencia de los pacientes con cáncer.
2. Determinar el tiempo de evolución de los síntomas y métodos diagnósticos empleados en el estudio del cáncer de los pacientes.
3. Nombrar las variantes histológicas y estadio clínico de los cánceres más frecuentes
4. Describir modalidad de tratamiento empleado.

MARCO TEÓRICO.

Neoplasia (que significa literalmente «nuevo crecimiento») es la proliferación incontrolada de células transformadas. El término tumor, que originalmente se utilizó para describir la tumefacción causada por la inflamación, se utiliza ahora de forma intercambiable con neoplasia.

La transformación es el proceso en múltiples pasos durante el cual las células normales adquieren características malignas. Cada paso refleja una alteración genética que aporta una ventaja de crecimiento sobre las células normales. Existen una serie de alteraciones esenciales en la fisiología celular, que en conjunto permiten el crecimiento maligno; la autosuficiencia de las señales de crecimiento, la evasión de la muerte celular programada (apoptosis), la huida del reconocimiento y la destrucción inmunitaria, la capacidad de replicación ilimitada, la angiogenia mantenida y la capacidad de infiltrar los tejidos y generar metástasis. Estas características son compartidas por la mayor parte, si no todos, de los tumores humanos.²

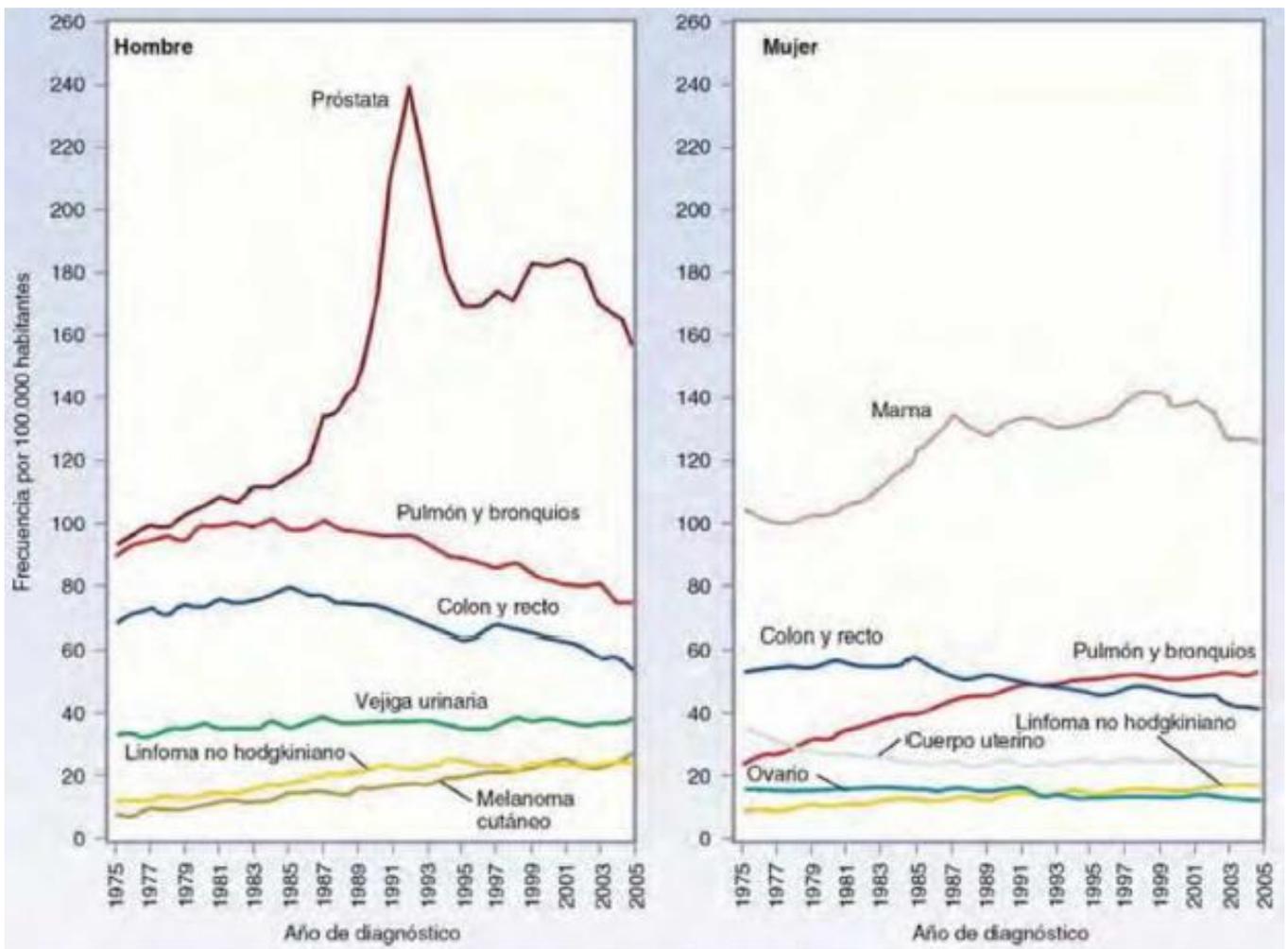
EPIDEMIOLOGÍA.

La incidencia es el número de casos nuevos en un tiempo determinado y en general se expresa como casos por 100.000 habitantes y año. La prevalencia es el número de pacientes con una enfermedad en una población.

El riesgo que una persona tiene de desarrollar o fallecer por un cáncer se suele expresar en forma de riesgo durante la vida (riesgo a lo largo de toda la vida) o, cuando se describe la relación entre factores de riesgo específicos y un tipo de cáncer concreto, como riesgo relativo (que compara a los pacientes con una exposición determinada o sin ella).²

INCIDENCIA.

La incidencia anual ajustada de cáncer para hombres y mujeres para tumores seleccionados en EE.UU., 1975-2005 se muestran en el siguiente gráfico.²



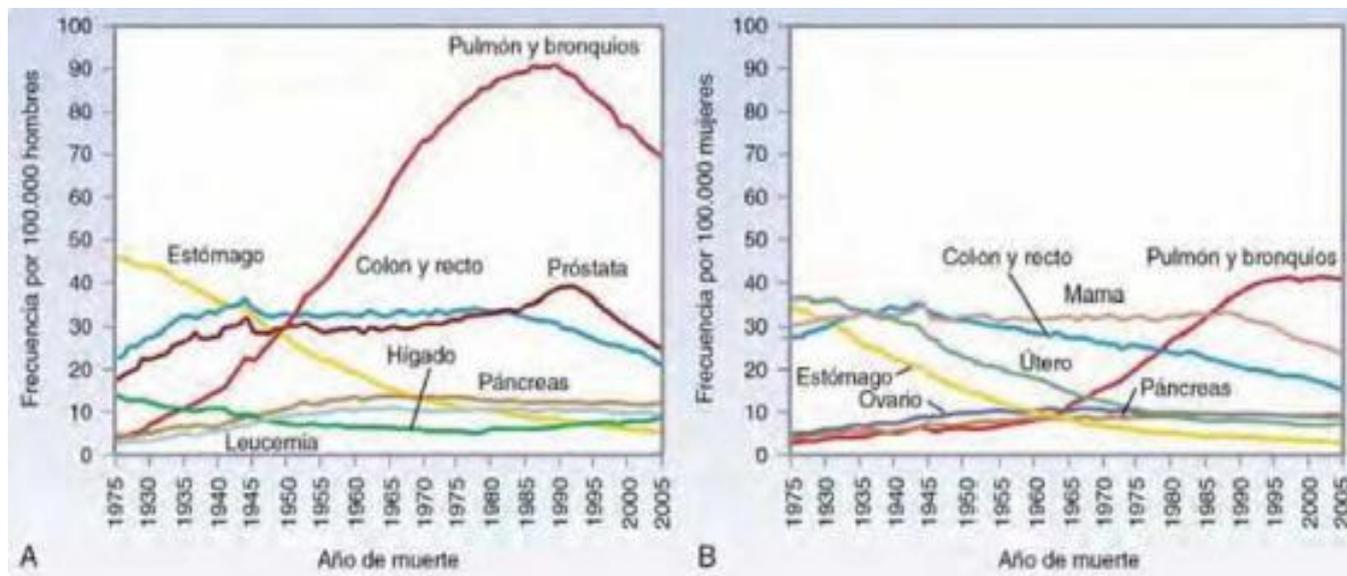
Incidencia anual ajustada de cáncer para hombres y mujeres para tumores seleccionados en EE. UU., 1975-2005. (Tomado de Jemal A, Siegel R, Ward E, et al: Cancer statistics, 2009. CA Cancer J Clin 59:225-249, 2009.)

Los 10 principales tipos de cáncer en hombres y mujeres por incidencia y mortalidad se representan en la siguiente tabla: ²

| Hombre | | Mujer | |
|----------------------------------|------------|--------------------------|------------|
| Tipo de cáncer | Incidencia | Tipo de cáncer | Incidencia |
| Nuevos casos estimados | | | |
| próstata | 25 | mama | 27 |
| pulmón y bronquios | 15 | pulmón y bronquios | 14 |
| colon y recto | 10 | colon y recto | 10 |
| vejiga urinaria | 7 | cuerpo del útero | 6 |
| melanoma cutáneo | 5 | linfoma no hodkiniano | 4 |
| linfoma no hodkiniano | 5 | melanoma cutáneo | 4 |
| riñón y pelvis renal | 5 | tiroides | 4 |
| cavidad oral y faringe | 3 | ovario | 3 |
| leucemia | 3 | riñón y pelvis renal | 3 |
| páncreas | 3 | páncreas | 3 |
| otras localizaciones en conjunto | 19 | otras | 22 |
| Muertes estimadas | | | |
| pulmón y bronquios | 30 | pulmón y bronquios | 26 |
| colon y recto | 9 | mama | 15 |
| próstata | 9 | colon y recto | 9 |
| páncreas | 6 | páncreas | 6 |
| leucemia | 4 | ovario | 5 |
| hígado y conducto biliar | 4 | linfoma no hodkiniano | 4 |
| esófago | 4 | leucemia | 3 |
| linfoma no hodkiniano | 3 | cuerpo del útero | 3 |
| vejiga urinaria | 3 | hígado y conducto biliar | 2 |
| riñón y pelvis renal | 3 | cerebro | 2 |
| otras localizaciones en conjunto | 25 | otras | 25 |

MORTALIDAD.

La mortalidad anual ajustada por cáncer en hombres y mujeres para cánceres seleccionados en EE. UU: 1930 – 2005 se muestra en el siguiente gráfico:²



Mortalidad anual ajustada por cáncer en hombres y mujeres para cánceres seleccionados en EE. UU., 1930-2005. (Tomado de Jemal A, Siegel R, Ward E, et al: Cancer statistics, 2009. CA Cancer J Clin 59:225-249, 2009.)

ENVEJECIMIENTO Y CÁNCER.

El cáncer afecta de forma desproporcionada a las personas de 65 años o más. En EE. UU. este grupo de edad supone un 56% de todos los pacientes con diagnóstico reciente de cáncer y un 71% de todas las muertes por esta causa. La media de edad en el momento de la muerte por los cánceres comunes a ambos sexos (como el pulmón, colon y recto, páncreas, estómago y vejiga urinaria) oscila entre 71 y 77 años.²

El número de personas de este grupo de edad se duplicará hasta llegar a los 70 millones (1 de cada 5 personas) en los próximos 25 años, algo que será motivado por la cohorte denominada de la explosión de la natalidad (*baby boomers*) que se produjo entre 1946 y 1964. Esta tendencia se reconoce en todos los países desarrollados.

Al aumentar la población de ancianos, la incidencia de cáncer también aumentará, lo que supondrá un agravamiento de la carga que el cáncer representa para la sociedad. Además, el tratamiento del cáncer será cada vez

más complejo. Los motivos incluyen que las personas ancianas padecen más patologías asociadas y más graves por el deterioro de sus reservas fisiológicas, con dificultades para el acceso a la asistencia y falta de apoyo social.²

OBESIDAD Y CÁNCER.

La prevalencia de sobrepeso (índice de masa corporal [IMC] de 25-30) y obesidad (IMC > 30) ha estado aumentando de forma notable en los últimos 25 años en los países desarrollados (y también en áreas urbanas de países menos desarrollados). En EE. UU. aproximadamente un tercio de la población se puede clasificar como obesa en este momento.

Aunque la obesidad se reconoce desde hace tiempo como una causa importante de diabetes y enfermedad cardiovascular, la relación entre obesidad y cáncer ha recibido menos atención. Los estudios epidemiológicos indican que la obesidad contribuye a un aumento de la incidencia, muerte o ambos por cáncer de colon, mama (en mujeres posmenopáusicas), endometrio, riñón (células renales), esófago (adenocarcinoma), cardias, gástrico, páncreas, vesícula biliar e hígado (hepatocarcinoma).

Se ha estimado que un 15-20% de todas las muertes por cáncer de EE. UU. se pueden atribuir al sobrepeso o la obesidad.²

Los mecanismos mediante los cuales la obesidad incrementa el riesgo de cáncer parecen relacionados con los efectos metabólicos y endocrinos de la obesidad por alteraciones en las concentraciones de las hormonas peptídicas y esteroideas. Por ejemplo, un aumento de la cantidad de tejido adiposo incrementa las concentraciones circulantes de ácidos grasos libres, lo que determina que el hígado, el músculo y otros tejidos utilicen la grasa para producir energía, lo que reduce la necesidad de captar y metabolizar la glucosa y se traduce en hiperglucemia.

La resistencia a la insulina condiciona un aumento de la secreción de insulina pancreática. Existen pruebas epidemiológicas y experimentales de que la hiperinsulinemia crónica incrementa el riesgo de cáncer de colon y endometrio y posiblemente de algunos tumores más (p. ej., páncreas y riñón).²

Las concentraciones circulantes de estrógenos se relacionan mucho con la obesidad. En el cáncer de mama (en posmenopáusicas) y endometrio, los efectos del sobrepeso y la obesidad sobre el riesgo de cáncer vienen mediados en gran medida por las concentraciones de estrógenos.

En las pacientes con cáncer de mama se ha asociado la obesidad con una peor supervivencia y mayor riesgo de recidivas, un efecto que persistió tras ajustar en función del estadio y el grado tumoral, el estado de los receptores hormonales y el tratamiento complementario.²

BIOLOGÍA TUMORAL.

Se ha aprendido mucho acerca del proceso en múltiples pasos de la oncogenia. Los sucesivos cambios genéticos van aportando una ventaja de crecimiento que culmina en la conversión progresiva de las células normales en células tumorales.

Este proceso se asocia a una serie de cambios definidos en la fisiología celular. Cada uno de estos rasgos se analiza en las siguientes secciones de forma más detallada.²

Autosuficiencia respecto de las señales de crecimiento.

Las células de los tejidos normales están formadas para que crezcan en función de las señales que emiten las células vecinas (señales paracrinas) o de señales sistémicas (endocrinas). Del mismo modo, se produce una transmisión de señales de una célula a otra en la inmensa mayoría de las células tumorales. El entorno inmediato del tumor (estroma) contiene células residentes no malignas, como las células parenquimatosas, las células epiteliales, los fibroblastos y las células endoteliales. Además, la mayor parte de los tumores presentan células inmunitarias infiltrantes, como linfocitos, polimorfonucleares, mastocitos y macrófagos. En algunos tumores estas células colaboradoras pueden transformarse al final y evolucionar con las células tumorales manteniendo el crecimiento de las mismas. Por último, las membranas basales forman la matriz extracelular (MEC), que aporta un andamiaje para la proliferación de los fibroblastos y las células endoteliales.

Las células tumorales y el estroma producen en conjunto factores (autocrinos y paracrinos) que condicionan de forma directa o indirecta el crecimiento del tumor y actúan en forma soluble, ligada a la matriz o a las células. Los factores autocrinos que secretan las células tumorales potencian el crecimiento de las células neoplásicas, pero también pueden estimular a las células vecinas. Además, las células tumorales secretan factores paracrinos que actúan sobre las células huésped o la MEC para generar un microambiente de soporte. El crecimiento del tumor depende, de forma simplificada, de la respuesta de las células neoplásicas a estos factores paracrinos y autocrinos. Entre ellos se incluyen los factores angiogénicos, los factores de crecimiento, las quimosinas, citosinas, hormonas, enzimas, factores citolíticos, etc. que pueden fomentar o reducir el crecimiento del tumor. Durante la evolución de un tumor se producen cambios en su capacidad de responder ante las señales de crecimiento. ²

Los mecanismos de crecimiento paracrino predominan en las fases iniciales del crecimiento del tumor. Los tumores van desarrollando resistencia frente a los inhibidores del crecimiento paracrino y ganan capacidad de responder ante los promotores del crecimiento paracrinos. Sin embargo, al evolucionar los tumores, los mecanismos de crecimiento autocrinos van adquiriendo importancia. La observación de que en los tumores en estadios tardíos, las células tumorales metastásicas tienden a diseminarse por todo el cuerpo de forma más aleatoria sugiere que los mecanismos de crecimiento autocrino predominan sobre los paracrinos.

Por ejemplo, los cánceres de mama avanzados pierden la respuesta a las hormonas. Incluso es posible que el tumor crezca de forma totalmente independiente (estado acrino) y no dependa de factores e inhibidores del crecimiento ²

Para conseguir la autosuficiencia de crecimiento, se deben producir alteraciones en las vías de transmisión de señales de crecimiento. En este proceso se producen alteraciones de las señales de crecimiento extracelulares, de los transductores de las mismas a nivel transmembrana o de las vías de transmisión de señales intracelulares que ocasionan la acción de estas señales. Muchos cánceres sobreexpresan los receptores de factores de

crecimiento. La sobreexpresión de estos receptores permite a las células tumorales responder a concentraciones bajas de este factor de crecimiento, que no deberían ocasionar proliferación en condiciones normales.²

Además, la sobreexpresión franca de los receptores del factor de crecimiento puede condicionar una transmisión de señales independientes del factor de crecimiento. Este último efecto se consigue también mediante la alteración estructural de estos receptores.

Las células tumorales pueden modular también el medio ambiente estromal, incluida la MEC, mediante la secreción de factores como el factor de crecimiento básico fibroblástico (b FGF), el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, (TGF β) etc. Los componentes de la MEC, como colágenos, fibronectinas, lamininas y vitronectinas, pueden ligarse a dos o más receptores y también a otras moléculas de la MEC. La interacción entre las moléculas de la matriz y el receptor induce señales que condicionan el comportamiento de las células, como la entrada en el ciclo celular activo. Las células tumorales pueden elegir los tipos de receptores de la MEC que expresan y favorecen los que transmiten señales estimuladoras del crecimiento.²

El tercer y más complejo mecanismo de adquisición de la autosuficiencia respecto de las señales de crecimiento se basa en cambios en las vías de transmisión de señales intracelulares. Muchos de los oncogenes, como la activación de las mutaciones en *KRAS*, imitan la transmisión de señales del crecimiento normales e inducen señales mitogénicas sin estimulación por parte de reguladores proximales.²

Insensibilidad a las señales inhibitoras del crecimiento.

La división celular es un proceso ordenado y regulado de forma estrecha en el que participan señales estimuladoras e inhibitoras. Por tanto, además de adquirir señales estimuladoras del crecimiento, las células tumorales deben superar/neutralizar señales inhibitoras del mismo. Entre ellas se incluyen los inhibidores solubles del crecimiento e inhibidores inmovilizados, que están incluidos dentro de la MEC o sobre las superficies de células vecinas. Igual que sucede con muchas señales estimuladoras, las señales inhibitoras del

crecimiento se transducen mediante receptores transmembrana acoplados con vías de transmisión de señales intracelulares, que tienen como diana los genes que regulan el ciclo celular. El ciclo celular se puede dividir en una fase de interfase y otra de mitosis (M) La interfase se subdivide a su vez es dos fases de separación (G 1 y G 2), entre las cuales se produce la de síntesis del ADN (fase S). En las dos fases de separación se producen acontecimientos importantes que preparan a la célula para la replicación del ADN y la mitosis.²

Entre los elementos centrales para la progresión del ciclo celular se encuentran las cinasas dependientes de ciclina (C D K), que se unen a las proteínas llamadas ciclinas. Estas proteínas se regulan por numerosas proteínas más, como supresores tumorales y oncogenes, que inducen señales estimuladoras o inhibitoras. Las señales contrarias al crecimiento pueden bloquear la división celular por dos mecanismos distintos. Las células pueden ser forzadas a salir del ciclo celular y entrar en una fase quiescente (Gy) Otra alternativa es que la célula sea inducida para entrar en un estado postmitótico, en general asociado a una diferenciación terminal.

Muchas de las vías de transmisión de señales que permiten a las células responder a las señales anticrecimiento se asocian a un bloqueo del ciclo celular, en concreto con componentes que controlan el punto de restricción situado en la fase G1 del ciclo celular. El punto de restricción marca la transición desde la fase inicial de G1 a la final e implica un compromiso irreversible de sufrir división celular. Las células monitorizan su medio ambiente externo durante este período y, en función de las señales que perciben, deciden si deben proliferar, quedar quiescentes o entrar en un estado postmitótico. A nivel molecular muchas o puede que incluso todas las señales antiproliferativas implican a la proteína del retinoblascoma (pRb) y dos miembros de su familia p107 y p130. En células latentes, la pRb es hipofosforilada y bloquea la división celular mediante la unión a factores de transcripción E2E, que controlan la expresión de numerosos genes esenciales para la progresión de G1 a la fase S. Por contra, las señales estimuladoras del crecimiento inducen una fosforilación de pR b que no se une a los factores E2F y que se considera funcionalmente inactiva.²

Del mismo modo, una alteración de la vía del pRb libera E2F y permite de este modo la proliferación celular, porque las células se vuelven insensibles a los factores anticrecimiento que operan en condiciones normales en esta vía para bloquear el avance por la fase G 1 del ciclo celular.

En resumen, las vías de transmisión de señales anticrecimiento que convergen en Rb y el ciclo celular quedan alteradas en la mayor parte de los cánceres humanos.

Los complejos ciclina-CDK que resultan esenciales para la progresión del ciclo celular se regulan en las células normales por dos familias de inhibidores de ciclina-CDK. Sin embargo, en las células tumorales es frecuente que las proteínas reguladoras, como el miembro p 16 de la familia IN K4, estén deletionadas, lo que permite a las células tumorales evitar la detención del ciclo celular.²

Además de evitar las señales antitumorales, las células tumorales pueden evitar la diferenciación terminal, como sucede mediante la sobreexpresión del oncogén *c-myc*, que codifica un factor de transcripción que regula la expresión de las ciclinas y las CDK o mediante la regulación al alza de los miembros de la familia ID (inhibidor de la unión y la diferenciación del ADN). De la misma forma, en la carcinogénesis en el colon humano la inactivación de la vía de la poliposis adenomatosa del colon (APC)/ β -catenina sirve para bloquear el paso de los enterocitos de las criptas colónicas a un estado de diferenciación postmitótico.²

Evasión de la muerte celular.

El crecimiento de los tumores viene determinado por la capacidad de las células tumorales de proliferar, contrarrestada por la muerte celular.²

La mayor parte de los tumores, si no todos, se caracterizan por defectos en las vías de transmisión de señales de muerte celular y su resistencia a la muerte celular. Esta muerte de las células tumorales viene determinada principalmente por apoptosis (la muerte celular programada), que es la forma mejor definida y más frecuente de muerte celular. La apoptosis es el programa de suicidio celular fisiológico esencial para el desarrollo embriológico, el funcionamiento del sistema inmunitario y el mantenimiento de la homeostasis tisular. La apoptosis se caracteriza por la rotura de las membranas y la degradación de los cromosomas en horas. La vía general de transmisión de señales en la apoptosis implica la liberación del citocromo c de las mitocondrias con la consiguiente activación de diversas caspasas (una familia de al menos 10 proteasas) de forma secuencial.

La activación de las cascadas de las caspasas determina la fragmentación del ADN con apoptosis. La inducción de la apoptosis puede depender de un receptor (vía extrínseca) o ser independiente del mismo (vía intrínseca). Los dos receptores de muerte celular mejor conocidos son el receptor Fas y el receptor de muerte (DR)-5, que se unen al ligando Fas extracelular y TRAIL (factor inductor de la apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral [TNF]), respectivamente.²

La unión de estos ligandos condiciona la activación de la caspasa 8 y estimula la activación de las cascadas de las procaspasas, que culmina con la liberación del citocromo c de las mitocondrias y al final en la apoptosis. La vía intrínseca se activa por diversas situaciones de estrés intra- y extracelulares, como la retirada de los factores de crecimiento, la hipoxia, las lesiones del ADN y la inducción de los oncogenes.

Las vías independientes de receptor implican la translocación de moléculas preapoptóticas desde el citoplasma a la mitocondria, en la que inducen

lesiones y liberación del citocromo c. El citocromo c está implicado directamente en la activación de la caspasa 9, que activa la caspasa 3 y esta última ocasiona la apoptosis.²

La idea de que la apoptosis es una limitación para el cáncer fue planteada por primera vez en 1972 cuando se demostró apoptosis masiva en las células de crecimiento rápido de tumores dependientes de hormonas tras la retirada de las hormonas.

Las investigaciones posteriores han demostrado que al alterar los componentes de la maquinaria de la apoptosis las células pueden resistir a las señales de muerte y esto les supone una ventaja de crecimiento selectiva.

Los tipos de muerte celular distintos de la apoptosis incluyen la necrosis, la autofagia y la catástrofe mitótica. La necrosis se suele inducir en condiciones normales por trastornos fisiopatológicos como la infección, la inflamación o la isquemia. La necrosis se caracteriza por una destrucción celular no regulada. Por otro lado, la autofagia se caracteriza por la proteólisis de las proteínas de larga duración y los orgánulos en los lisosomas. Las células que sufren una autofagia excesiva experimentan apoptosis. La autofagia se desencadena por la eliminación de los factores de crecimiento, la hipoxia, el daño en el ADN y los estímulos de diferenciación y desarrollo. Por último, las mitosis aberrantes debidas al fallo del punto de control en G 1 a la hora de bloquear las mitosis cuando se lesiona el ADN pueden culminar en la muerte celular y se denominan catástrofe mitótica. Las vías de transmisión de señales implicadas en el control de estos tipos de muerte celular distintas de la apoptosis están peor definidas, pero es evidente que los defectos en esta muerte celular también guardan relación con el cáncer.²

Además de la muerte celular, las células pueden sufrir una detención permanente del crecimiento, que se llama senescencia, cuando falla la capacidad de reparar el ADN lesionado. Las células senescentes pierden la clonogenicidad, pero los defectos del programa de senescencia contribuyen al desarrollo de los tumores.

Capacidad de replicación ilimitada.

Una alteración adquirida de la capacidad de transmisión de señales de una célula a otra no garantiza por sí sola el crecimiento expansivo de un tumor. Esto se debe a una reducción programada de forma intrínseca en la capacidad de replicación que limita la multiplicación de las células somáticas normales. Deben producirse alteraciones de este programa para que un clon de células se convierta en un tumor macroscópico. Cuando una célula supera un determinado número de duplicaciones, deja de crecer, proceso denominado *senescencia*.

Salvo las células madre, los linfocitos activados y las células de la línea germinal, las células normales tienen una capacidad limitada de replicación. Las células madre originan células madre que sufren una serie de duplicaciones determinada con aumento del grado de diferenciación.²

Las células totalmente diferenciadas no tienen ya capacidad de replicarse. El número de duplicaciones viene controlado por los telómeros, los extremos de los cromosomas que están constituidos por varios miles de repeticiones de un elemento de secuencia de 6 pares de bases (pb) cortas. Los telómeros impiden la fusión término-terminal de los cromosomas. Sin embargo, cada replicación del ADN se asocia a una pérdida de 50 -100 pb del ADN telomérico en los extremos de cada cromosoma. Este progresivo acortamiento de los telómeros durante los ciclos sucesivos de replicación acaba provocando que pierdan la capacidad de proteger los extremos del ADN cromosómico.

Cuando se supera la longitud crítica, los extremos del cromosoma no protegidos participan en la fusión término terminal de cromosomas ocasionando una disfunción del cariotipo, que se traduce de forma casi inevitable en la muerte de la célula afectada. Este acortamiento de los telómeros se compensa gracias a la enzima telomerasa, que elonga el ADN telomérico. La actividad telomerasa es alta durante el desarrollo embrionario y en determinadas poblaciones celulares, como las células madre de los adultos. Sin embargo, muchos tumores se caracterizan por una actividad aumentada de la telomerasa. Como alternativa, los telómeros se pueden mantener mediante

intercambios intercromosómicos basados en la recombinación de secuencias de información. Por tanto, al mantener la longitud de los telómeros por encima de un umbral crítico, las células tumorales desarrollan una capacidad ilimitada de proliferación y se consideran inmortales.²

Recientemente se han hallado pruebas de la existencia de células madre cancerosas o de células iniciadoras del cáncer que originan células madre específicas de tejidos y células cancerosas fenotípicamente diferenciadas, con potencial de replicación limitado. A diferencia de las células tisulares maduras diferenciadas terminalmente, las células con capacidad de autorrenovarse pueden vivir lo suficiente como para que se produzca la acumulación por etapas de mutaciones genéticas en el tiempo. Poblaciones pequeñas de potenciales células madre cancerosas han sido actualmente identificadas en muchos de los cánceres más comunes en virtud de su capacidad de replicación, en tanto que la mayor parte de las células cancerosas carecen de capacidad de proliferación o bien esta es limitada en ellas. El origen más probable de las células madre cancerosas son las células madre adultas normales que reemplazan a las células maduras de vida corta, en tejidos de, por ejemplo, piel, intestino y sangre.

En las células madre cancerosas, los genes que regulan la autorrenovación, como el *Bmi-1*, están sobreexpresados por lo que suprimen la vía alternativa de diferenciación.²

Angiogenia mantenida.

Basándose en la observación de que muchos individuos que fallecen por causas no relacionadas con el cáncer tienen tumores *in situ* en la autopsia, los médicos y los científicos han llegado a la conclusión de que estos tumores microscópicos se encontraban en estado durmiente.

El motivo de esta situación es que el cuerpo bloquea la capacidad del tumor de reclutar su propio aporte vascular para dotar a las células tumorales de los nutrientes y el oxígeno que necesitan. El crecimiento de neovasos o angiogenia es un proceso muy bien regulado que trata de asegurar que todas las células de un órgano reciban aporte. Sorprende comprobar que los tumores

microscópicos no tienen capacidad inductora de angiogenia y solo 1 de cada 600 desarrollan la actividad angiogénica. Las investigaciones han demostrado que los inhibidores de la angiogenia endógenos existentes de forma natural impiden la expansión de los tumores. Los inhibidores de la angiogenia controlan los tumores contrarrestando las señales angiogénicas. Estas señales son mediadas por factores solubles y sus receptores en las células endoteliales y también por las integrinas y las moléculas de adhesión que intervienen en las interacciones entre las células y entre las células y la matriz. La actividad angiogénica se induce por factores de crecimiento, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento fibroblástico (FGF) básico y ácido y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas. Cada uno de ellos se liga a un receptor de tipo tirosina cinasa transmembrana de las células endoteliales, que se conecta con vías de transmisión de señales intracelulares. Los inhibidores de la angiogenia se asocian a tejidos específicos o circulan por la sangre. El primero, el interferón α (IFN α), fue descrito en 1980 y desde este momento se han identificado otros 26 inhibidores endógenos más, entre los que se incluyen trombospondina, tumestatina, canestatina, endostatina y angiostatina.²

Existen pruebas abrumadoras sobre la importancia de inducir y mantener la angiogenia en los tumores.

La capacidad de inducir y mantener la angiogenia parece adquirida en un paso (o pasos) determinados durante el desarrollo del tumor por un cambio a un fenotipo angiogénico. Parece que los tumores activan este cambio angiogénico modificando el equilibrio entre los factores estimulantes e inhibidores de la angiogenia totales. Esto se produce en la mayor parte de los casos cuando los estimuladores de la angiogenia superan a los inhibidores de la misma.

Es probable que la alteración del equilibrio angiogénico esté bajo el control de la constitución genética de una célula tumoral individual y su medio ambiente microscópico.²

Los inductores e inhibidores de la angiogenia pueden estar controlados desde un punto de vista genético por genes supresores de tumores, mientras que los

oncogenes, pueden regular a la baja la transcripción de los inhibidores endógenos o activar los inductores.

Otra dimensión de la regulación son las proteasas, que pueden controlar la disponibilidad biológica de activadores e inhibidores de la angiogenia.

Por último, la hipoxia y otros generadores de estrés metabólico, el estrés mecánico generado por las células en proliferación o las respuestas inmunológicas inflamatorias pueden desencadenar la angiogenia. La expresión coordinada de las moléculas de señalización proangiogénicas y antiangiogénicas, y su modulación por proteólisis parecen reflejar la compleja regulación homeostática de la angiogenia tisular normal y la integridad vascular. Los distintos tipos de tumores utilizan diferentes estrategias para activar el cambio angiogénico.²

Esenciales para la formación de los nuevos vasos sanguíneos son las células endoteliales, a través de la producción o la expresión de factores promotores de la angiogenia. Entre ellos se cuentan citosinas pro inflamatorias, como la iL6, el VEGF y factores de crecimiento hematopoyético, como los factores estimuladores de colonias que reclutan y activan las células madre derivadas de médula ósea.²

Invasión tumoral y metástasis.

Los tumores en progresión originan metástasis a distancia, que son la causa del 90% de las muertes por cánceres en las personas. La formación de las metástasis tumorales se caracteriza porque se sueltan algunas células neoplásicas en el tumor primario con infiltración del torrente circulatorio o los linfáticos (intravasación). El proceso recíproco se produce en otras localizaciones del cuerpo (extravasación). Tanto la extravasación como la intravasación se caracterizan por cambios en la MEC y sus interacciones con las células tumorales.²

Las interacciones entre las células y de estas con la matriz, son mediadas por las CAM, principalmente por miembros de las familias de las inmunoglobulinas

y las cadherinas dependientes del calcio, el receptor del hialuronato CD44, las selectinas y las integrinas, que unen las células con los sustratos de la MEC.

Estudios recientes han demostrado que las moléculas que intervienen en la adhesión son capaces también de transducir señales y, como tal, los cambios en su expresión modificarán las vías de transmisión de señales y, al contrario, las moléculas transmisoras de señales pueden influir de forma directa sobre la función de las moléculas de adhesión.²

La cadherina epitelial (E) es el prototipo de cadherina responsable de la polaridad celular y la organización del epitelio. La función de la E-cadherina se pierde en la mayor parte de los tumores epiteliales durante la progresión maligna y puede ser incluso un requisito previo para la infiltración por las células tumorales y las metástasis.

Los cambios en la expresión de las CAM de la superfamilia de las inmunoglobulinas también parecen tener una importancia esencial en los procesos de invasión y metástasis.

Las selectinas son una familia de moléculas transmembrana, constituidas por las selectinas E, L (leucocítica) y P (plaquetaria), que suelen actuar como mediadoras en la interacción entre las células sanguíneas y las endoteliales. Sin embargo, las alteraciones en la expresión de la concentración de selectinas y/o sus ligandos, como el ligando de las selectinas E y L, C D -44, se han asociado a aumento de la invasividad o a escasa supervivencia en diversas neoplasias malignas (p. ej., de mama, colorrectal).²

Los cambios en la expresión de integrinas también se hacen patentes en las células invasivas y metastásicas. Para que tales células tengan éxito en su función, necesitan adaptarse a los microentornos tisulares cambiantes.

El gran dominio extracelular de las integrinas puede unirse a moléculas de la MEC, como colágeno, laminina y fibronectina, a ligandos asociados a la fisiología vascular y de la coagulación, como trombospondina y factor X, o con otras CAM. Hay varios subtipos de integrinas — hasta el momento se han descrito 24 combinaciones—, que presentan diversas preferencias de sustrato.

Asimismo, las integrinas pueden exhibir diferentes especificidades cuando son expresadas en distintos tipos celulares.²

Así, las células de carcinoma facilitan la invasión diferenciando su expresión de integrinas de la de aquellas que favorecen a la MEC presente en el epitelio normal y de la de aquellas otras integrinas que preferentemente se unen a los componentes estromales degradados producidos por las proteasas extracelulares.

Los cambios en la expresión de integrinas también pueden ser esenciales para la expansión del compartimento de las células madre tumorales por inhibición de la diferenciación o apoptosis.

El segundo parámetro general para la capacidad de invadir y causar metástasis implica a las proteasas extracelulares que regulan el recambio de la MEC. Está claro que la progresión tumoral puede implicar una expresión aumentada de proteasas, una expresión reducida de inhibidores de las proteasas y las formas inactivas cimógenas de proteasas que se convierten en enzimas activas. La expresión de la proteasa tenascina, que neutraliza la adhesión de la fibronectina, aumenta 10 veces en el carcinoma infiltrante de mama en comparación con el tejido mamario normal.²

Las proteínas que degradan la matriz se asocian típicamente a la superficie celular por su síntesis con un dominio transmembrana, por su unión a receptores específicos de las proteasas o por su asociación a las integrinas. Se puede imaginar que el anclaje de las proteasas activas sobre la superficie celular puede facilitar la invasión del estroma vecino por las células tumorales, su paso por las paredes vasculares y su paso por las capas de células epiteliales normales.

Aunque esta noción es importante, es difícil atribuir de forma inequívoca las funciones de una proteasa particular exclusivamente a esta capacidad, dado su papel evidente en otras capacidades relevantes, como la angiogenia y la transmisión de señales de crecimiento, que contribuyen a su vez de forma directa o indirecta a la capacidad de infiltrar/metastatizar. Se produce todavía mayor complejidad por los múltiples tipos celulares que participan en la

expresión y manifestación de las proteasas, incluidas las células estromales e inflamatorias.²

La activación de las proteasas extracelulares y las alteraciones en la especificidad de unión de las cadherinas, las CAM, las selectinas y las integrinas resultan claramente fundamentales para la adquisición de la capacidad de invasión y el potencial metastásico. La diversidad clonal y genética de los tumores permite la adhesión y la separación a la misma matriz. Algunas células tumorales dentro de un tumor primario pueden mostrar el genotipo y fenotipo adecuado para permitir tanto la separación del tejido circundante como la entrada a los vasos linfáticos o sanguíneos. Del mismo modo, la extravasación puede venir mediada por unas pocas células tumorales que expresan los receptores necesarios para determinadas moléculas de la MEC. En general, las mutaciones que permiten escapar de los mecanismos de control homeostático del huésped o que aportan a la célula tumoral una ventaja de crecimiento sobre las demás son seleccionadas de forma favorable. Por tanto, los clones de tumor que mejor se complementan con el entorno y la expresión de determinados receptores de la MEC pueden progresar porque tienen ventajas sobre otros clones. Sin embargo, no se comprenden del todo las vías reguladoras ni los mecanismos moleculares que ordenan estos cambios y parecen diferir de un tejido a otro.²

Crecimiento en sitios preferenciales.

La capacidad de infiltrar y ocasionar metástasis de las células tumorales no parece un proceso aleatorio. Paget observó en 1889 que el carcinoma de mama causaba con frecuencia metástasis en el hígado, los pulmones, el hueso, las suprarrenales o el encéfalo. Este autor planteó la hipótesis de que las células tumorales (las semillas) crecerían exclusivamente en un ambiente selectivo (la tierra), en el cual las condiciones fomentaran el crecimiento tumoral, lo que dio lugar a la llamada hipótesis de la semilla y la tierra. Desde entonces, más estudios han confirmado su hipótesis.²

Aunque la diseminación metastásica es en parte determinada por pautas de circulación, la retención de células tumorales diseminadas en órganos a

distancia es indicativa de la existencia de interacciones moleculares específicas. El análisis molecular ha aportado tres teorías fundamentales para explicar el crecimiento preferencial de las células tumorales. La primera teoría, de los factores de crecimiento, propone que las células tumorales presentes en la sangre o los linfáticos infiltran los órganos con una frecuencia similar, pero que solo aquellas que encuentran factores de crecimiento favorables se multiplican.

La segunda teoría, la teoría de la adhesión, propone que las células endoteliales que revisten los vasos de determinados órganos expresan moléculas de adhesión que se ligan a las células tumorales y permiten su extravasación.

La tercera teoría es que las quimosinas secretadas en un órgano diana pueden penetrar en la circulación y atraer de forma selectiva a las células tumorales que expresan receptores para ellas.

Como ahora se sabe que las quimosinas influyen sobre la angiogenia y la expresión de citosinas, moléculas de adhesión y proteasas, además de inducir la emigración, parece que las quimosinas y sus receptores desempeñan papeles fundamentales en el crecimiento de los tumores en sus lechos preferentes.²

Análisis detallados de los tumores primarios han indicado que las funciones genéticas que median las actividades metastásicas están presentes en las fases iniciales de la enfermedad. Tales funciones son consecuencia de alteraciones genéticas o epigenéticas. Los genes pueden agruparse en clases tales como las de los genes iniciadores de metástasis, que controlan la invasión, la angiogenia, la circulación y la movilización de médula ósea. De manera similar, los genes de progresión de las metástasis controlan la extravasación, la supervivencia y el reinicio, mientras que los genes de virulencia de la metástasis regulan la colonización específica del órgano. Estas propiedades intrínsecas del tumor, junto con su origen celular, determinan la especificidad del órgano y la evolución temporal de la formación de la metástasis.²

INMUNOVIGILANCIA E INMUNOEDICIÓN.

Inmunovigilancia.

A principios del siglo xx Paul Ehrlich propuso que la frecuencia de transformación cancerosa sería muy elevada si no fuera porque existe un sistema de defensa en el huésped. Este concepto fue demostrado con posterioridad en los años cincuenta y sesenta, y Burnet introdujo en 1970 el término inmunovigilancia. Burnet planteó la hipótesis de que el desarrollo de la inmunidad dependiente de los linfocitos T durante la evolución era específico para eliminar células transformadas. Planteó además que hay una vigilancia continua del cuerpo para identificar las células transformadas, por lo que se debe mantener el término inmunovigilancia.²

Se sugiere que el sistema inmunitario no manipulado es capaz de reconocer y eliminar tumores primarios.

La valoración de los estudios a largo plazo en pacientes trasplantados que se inmunodeprimieron e individuos con inmunodeficiencias muestran un aumento de la incidencia de tumores inducidos por virus, como el linfoma no hodgkiniano, el sarcoma de Kaposi o los carcinomas de las regiones genitourinaria y anogenital. Sin embargo, también se demostró una mayor incidencia de tumores sin aparente etiología vírica, como melanomas, cáncer de pulmón, carcinomas pancreáticos y colónicos y carcinomas renales.

Por último, extensos estudios sobre la infiltración inmunitaria en cánceres humanos primarios han establecido que la presencia de linfocitos T de memoria, particularmente del subtipo 1 T cooperador, y los linfocitos T citolíticos son factores pronósticos de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en todas las etapas de la patología clínica. Los datos derivados de estudios humanos y murinos combinados sugieren que existe una vigilancia inmunitaria frente al cáncer y que viene mediada por células inmunitarias y factores solubles. Aunque el sistema inmunitario puede eliminar la mayor parte de las células transformadas, algunas se consiguen escapar y forman tumores.²

Inmunoedición.

La presión continua del sistema inmunitario en un huésped inmunocompetente determina en gran medida qué tumores evolucionan y cómo, un proceso que se denomina Inmunoedición.

En este proceso el sistema inmunitario desempeña un doble papel en las interacciones entre el tumor y el huésped. Por un lado, el sistema inmunitario elimina de forma eficaz las células tumorales muy inmunogénicas. Sin embargo, al mismo tiempo permite que las células tumorales menos inmunogénicas se desarrollen, de forma que elige variantes del tumor que han desarrollado mecanismos para esquivarlo. Con el tiempo esta selección permite el crecimiento de las células neoplásicas que no inducen una respuesta inmunitaria eficaz. Por tanto, las interacciones entre el sistema inmunitario intacto y las células tumorales evolucionan en tres fases, que se denominan fase de eliminación, fase de equilibrio y fase de escape. El reconocimiento y eliminación de las células transformadas es un esfuerzo concertado entre la inmunidad innata y adaptativa que representan los dos brazos del sistema inmunitario. Las alteraciones locales de los tejidos como consecuencia de la expansión de células transformadas se asocian a la liberación de quimosinas y citosinas pro inflamatorias, que activan la inmunidad innata, como IFN, IL -1 , IL-6 y factor de necrosis tumoral α (T N F - α).²

El sistema inmunitario innato es la primera línea de defensa frente a las células transformadas (y los gérmenes). El resultado más importante de estos acontecimientos iniciales es la producción del IFN γ por parte de las células inmunitarias innatas acrobadas. El IFN γ tiene efectos antitumorales directos y potencia todavía más la lisis tumoral por las células del sistema inmunitario innato. La disponibilidad resultante de antígenos tumorales pone en marcha una respuesta inmunitaria adaptativa. Para este proceso resulta clave la captación de antígenos por las células presentadoras de antígenos, sobre todo las células dendríticas. Las células dendríticas emigran a los ganglios linfáticos que drenan el tumor y estimulan a los linfocitos T y B. El desarrollo de una inmunidad adaptativa supone la segunda línea de defensa frente a los tumores y, junto con la inmunidad innata, podría eliminarlos por completo. Sin embargo,

esta eliminación no siempre se consigue y se puede llegar a la denominada fase de equilibrio. Esta fase se caracteriza por un equilibrio entre el crecimiento y la eliminación del tumor. La inmunidad antineoplásica permite la destrucción de células tumorales inmunogénicas, mientras que las células tumorales menos inmunitarias pasan desapercibidas.²

Con el tiempo, la inestabilidad genética y la heterogeneidad de las células tumorales pueden dar lugar a variantes de tumores que resisten mejor la presión inmunológica. Uno de los factores que atribuyen al fracaso del sistema inmunitario son los mecanismos depresores de la inmunidad inducidos por tumores. Una vez alcanzado este punto, designado como fase de escape, el sistema inmunitario ya no puede contener el tumor, con lo que este crece de forma progresiva. En los últimos 15 años se han identificado diversos mecanismos a través de los cuales los tumores eluden la eliminación por parte del sistema inmunitario. Tales mecanismos incluyen en factores relacionados con el huésped, factores relacionados con el tumor o una combinación de ambos. Entre los relacionados con el huésped cabe citar la inmunodepresión asociada al tratamiento, la inmunodeficiencia adquirida o heredada y el envejecimiento. La lista de mecanismos de escape relacionados con el tumor incluye pérdida de alelos del complejo principal de histocompatibilidad (M H C), reducción del procesado y/o presentación de antígenos, atenuación de la expresión de moléculas coestimuladoras requeridas para el reconocimiento de linfocitos X, secreción de factores inmunodepresores (TGF β , IL -10), estimulación de células depresoras y mecanismos que inducen activamente tolerancia o apoptosis en células inmunitarias activadas.²

CARCINOGENIA.

Genética del cáncer.

Como se ha comentado antes, la transformación maligna es el proceso mediante el cual una población clonal de células adquiere alteraciones que le aportan una ventaja de crecimiento sobre las células normales.²

Muchas de estas alteraciones se producen a nivel genético e implican una ganancia de función de oncogenes o una pérdida de función de los genes supresores de tumores. La designación como oncogén o gen supresor de tumores depende de la direccionalidad del efecto, sin implicaciones sobre los detalles moleculares. De hecho el nombre original de los ahora denominados genes supresores de tumores fue antioncogenes.²

Las mutaciones genéticas que se heredan de un progenitor y están presentes en todas las células del organismo se llaman mutaciones en la línea germinal (o constitutiva); por el contrario, las mutaciones somáticas se adquieren a lo largo de la vida del individuo y no se transmiten a la descendencia. Las mutaciones somáticas, que son la mayor parte de las mutaciones implicadas en el cáncer, pueden deberse a la exposición a carcinógenos en forma de radiaciones, sustancias químicas o inflamación crónica.

Un tumor que aparece en un individuo puede clasificarse en hereditario o esporádico. En los casos hereditarios una mutación en la línea germinal es responsable de la predisposición a la neoplasia.

Si el paciente con un tumor no sufre una predisposición hereditaria y la mutación genética presente en el tumor es de tipo somático, el tumor se considerará esporádico.

En algunos síndromes de cáncer hereditarios, las mutaciones en la línea germinal determinan que la célula tienda a acumular mutaciones somáticas.²

Aunque los síndromes de cáncer hereditario son infrecuentes, su estudio ha aportado importante información sobre las formas más frecuentes de cáncer. Las mutaciones más importantes en la línea germinal en los cánceres

hereditarios suelen ser las mismas que las mutaciones somáticas de los cánceres esporádicos. *p53* es el gen que con más frecuencia sufre mutaciones en el cáncer humano.

La predisposición a los síndromes de cáncer familiar se suele heredar de forma autosómica dominante.²

No todas las mutaciones genéricas hereditarias muestran una penetrancia completa. Sin embargo, los factores que la determinan siguen siendo desconocidos en gran medida.

CARCINÓGENOS.

Cualquier agente que contribuye a la formación de tumores se denomina carcinógeno y puede ser una sustancia química, física o biológica.²

Los compuestos se dividen en cinco grupos en función de los estudios epidemiológicos, los modelos animales y las pruebas de mutagenia a corto plazo. El grupo I contiene los carcinógenos humanos demostrados. El grupo 2A son carcinógenos probables en humanos, aunque existe una evidencia limitada en las personas, pero suficiente para demostrar carcinogenicidad en animales de experimentación. En el grupo 2B se incluyen agentes que posiblemente son carcinógenos en humanos, pero con evidencias limitadas en las personas y menos que suficientes en los estudios de carcinogenicidad en animales de experimentación.

En los agentes del grupo 3 las pruebas de carcinogenicidad se consideran inadecuadas tanto en los humanos como en animales experimentales y los agentes del grupo 4 se consideran probablemente no carcinógenos en humanos.²

Sustancias químicas.

Las sustancias químicas que inician la carcinogenia muestran una estructura y función notablemente distinta y contienen productos tanto naturales como sintéticos. Se incluyen dentro de una de estas dos categorías; 1) compuestos de acción directa que no necesitan ser transformados a nivel químico para ser carcinógenos, y 2) compuestos de acción indirecta o pro carcinógenos, que tienen que sufrir una conversión metabólica para conseguir efectos carcinógenos in vivo.²

| Carcinógeno químico | Medio de exposición | Tipo predominante de tumor |
|---|--|---|
| Aflatoxinas | Ingestión de maíz y cacahuetes contaminados | Hepatocarcinoma |
| Alquitranes del carbón | Inhalación, absorción transcutánea en diversas instalaciones industriales | Carbón cáncer de piel, cáncer de escroto |
| Amianto | Inhalación | Mesotelioma, cáncer de pulmón |
| Arsénico | Ingestión; también inhalación por trabajadores de fundiciones | Cáncer de piel |
| Benceno | Inhalación, en industrias relacionadas con la gasolina o producción de sustancias | Leucemia |
| Bencidina | Inhalación por trabajadores de la industria de los colorantes | Cáncer de vejiga urinaria |
| Berilio | Inhalación por trabajadores de la industria de refinamiento de metales y producción de productos que contienen berilio; | Cáncer de pulmón |
| Cadmio | Inhalación por trabajadores que producen y refinan el cadmio; fabricación de pilas de níquel-cadmio, otras industrias que emplean cadmio | Cáncer de pulmón |
| Cloruro de vinilo | Inhalación durante la producción de cloruro de polivinilo | Angiosarcoma hepático, hepatocarcinoma, tumores cerebrales, cáncer de pulmón, neoplasias malignas hematopoyéticas |
| Compuestos del cromo | Inhalación durante la cobertura con cromo, producción de cromatos, fundición | Cáncer de pulmón |
| Humo del tabaco | Inhalación | Cáncer de pulmón, cáncer oral, carcinoma de faringe, cáncer de laringe, de esófago |
| Níquel | Inhalación, ingestión o contacto de la piel con níquel o sus aleaciones en plantas de producción, fundición u operaciones de electrocubierta | Cáncer de pulmón, cáncer nasal |
| Oxido de etileno | Inhalación durante la producción de diversas sustancias químicas, como polietilenglicol | Leucemia, linfoma |
| Radón | Inhalación en minas subterráneas | Cáncer de pulmón |
| Basado en información de IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: international agency for research on cancer (iarc), 2014. < http://monographs.iarc.fr/eng/classification/classificationsgrouporder.pdf >. | | |

Radiación.

Las dos formas más importantes de radiación responsables de tumores malignos en humanos son la ultravioleta (UV) y la ionizante. Aunque esta última se ha demostrado como causa de diversos cánceres, la primera se implica sobre todo en el desarrollo de cáncer de piel.

Se produce típicamente un tiempo de latencia prolongado entre la exposición a la radiación y la aparición clínica del cáncer.²

Carcinógenos infecciosos.

Una de las primeras observaciones de que los cánceres se pueden deber a agentes transmisibles se debe a Peyton Rous, que en 1911 demostró que los extractos libres de células de los sarcomas del pollo pueden transmitir el sarcoma a otros animales cuando se les inyectan. Posteriormente se demostró que este fenómeno correspondía a la transmisión vírica de un cáncer causado por el virus del sarcoma de Rous.

Los agentes infecciosos pueden causar o aumentar el riesgo de transformación maligna por una serie de mecanismos, como la transformación directa, la expresión de oncogenes que interfieren con los puntos de control del ciclo celular o de reparación del ADN, la expresión de citosinas u otros factores de crecimiento y por alteración del sistema inmunitario.²

| Algunos carcinógenos infecciosos del grupo 1 de la IARC | |
|--|---|
| Carcinógeno infeccioso | Tipo predominante de tumor |
| Helicobacter pylori | Adenocarcinoma gástrico |
| Hepatitis b | Hepatocarcinoma |
| Hepatitis c | Hepatocarcinoma |
| Opisthorchis viverrini | Colangiocarcinoma, hepatocarcinoma |
| Schistosoma haematobium | Cáncer de la vejiga urinaria |
| Virus de epstein-barr | Linfoma de burkitt, enfermedad de hodgkin, linfomas secundarios a la inmunodepresión, carcinoma de nasofaríngeo |
| Virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 | Sarcoma de Kaposi |
| Virus linfótropo de los linfocitos t humanos de tipo 1 (htlv-1) | Leucemia de linfocitos t del adulto |
| Virus del papiloma humano de tipos 16 y 18 | Cáncer de cuello de útero, cáncer de ano |
| Basado en información de IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: international agency for research on cáncer (IARC), 2014. < http://monographs.iarc.fr/eng/classification/classificationsgrouporder.pdf >. | |

Principios de la carcinogenia vírica

- Los virus pueden causar neoplasias en animales y humanos.
- Los virus tumorales suelen ocasionar infecciones persistentes en huéspedes naturales.
- Las infecciones víricas son más frecuentes que la aparición de tumores en relación con los virus.
- Suelen transcurrir períodos de tiempo latente largos entre la infección vírica inicial y la aparición del tumor.
- Los factores del huésped son determinantes importantes de la oncogenia inducida por virus.
- Los virus pueden actuar como carcinógenos directos o indirectos.
- Los virus no suelen ser carcinógenos completos.
- Las cepas víricas pueden mostrar una capacidad oncogénica distinta.
- Los virus oncogénicos modulan las vías de control del crecimiento celular.

- En los tumores influidos por la carcinogenia vírica, los marcadores víricos se suelen identificar en las células neoplásicas.
- Un virus se puede asociar a más de un tipo de neoplasia. ²

Inflamación crónica.

La inflamación crónica sin infección se ha relacionado desde hace tiempo con el desarrollo de cáncer. Así, se puede mencionar la aparición de carcinomas epidermoides cutáneos en regiones de ulceración crónica (úlceras de Marjolin) y el elevado riesgo de cáncer colorrectal en pacientes con colitis ulcerosa. Sin embargo, ahora se está empezando a aclarar el mecanismo exacto mediante el cual la inflamación crónica ocasiona la transformación maligna. Por ejemplo, en el cáncer colorrectal asociado a colitis ulcerosa se ha propuesto un mecanismo doble. La ulceración del epitelio expone a las células subyacentes al contenido de la luz intestinal y la flora intestinal activa la vía del factor nuclear N F-k B en los macrófagos, condicionando la liberación de agentes pro inflamatorio, como prostaglandinas, quimosinas e interleucinas que estimulan de forma indirecta la supervivencia de las células epiteliales transformadas. ²

MARCADORES TUMORALES.

Los marcadores tumorales son indicadores de alteraciones celulares, bioquímicas, moleculares o genéticas que permiten reconocer una neoplasia. Estas medidas subrogadas de la biología del cáncer permiten obtener conocimientos sobre la conducta clínica de un tumor, algo que resulta especialmente útil cuando el cáncer no se detecta en clínica. ²

La información que aportan puede:

- Ser diagnóstica y distinguir las enfermedades benignas y malignas.
- Correlacionarse con la cantidad de tumor que existe (la denominada carga tumoral).
- Permitir la clasificación en subtipos para una estadificación más precisa de los pacientes.

- Tener valor pronóstico por la presencia/ausencia del marcador o según su concentración.
- Dirigir la elección del tratamiento y predecir la respuesta ante la misma.

El marcador tumoral ideal debe tener tres características definitorias:

Primera, el marcador se expresa de forma exclusiva en un tumor determinado.

Segunda, la recogida de la muestra para el estudio del marcador es sencilla.

Tercera, la prueba en sí misma es reproducible, rápida y barata.²

En este momento ningún marcador cumple en ningún cáncer todos estos criterios juntos, ni tampoco existe un cáncer específico cuyo comportamiento se pueda describir por completo con estos biomarcadores.

Los marcadores tumorales se pueden clasificar en tres categorías amplias: proteínas, mutaciones genéticas y cambios epigenéticos. Los tres se pueden encontrar en el propio tejido tumoral.

Los marcadores tumorales que se detectan en los líquidos corporales, sobre todo en sangre y orina, tienen la mayor capacidad de utilización clínica porque se puede acceder con facilidad a estos líquidos para medirlo y porque las medidas repetidas permiten una monitorización in vivo del tumor maligno para identificar rasgos del tumor, como la progresión o recidiva, las metástasis y la respuesta al tratamiento.

Más que revisar de forma exhaustiva todos los marcadores tumorales en este apartado se van a mencionar las principales categorías de marcadores tumorales y las pruebas acerca de los que actualmente se emplean en clínica.²

Marcadores tumorales proteínicos.

Las proteínas fueron el primer tipo de marcador tumoral identificado y se consideran los denominados marcadores tumorales clásicos. Sin embargo, a pesar de décadas de investigación, pocos se usan en clínica. Los que se suelen emplear tienen en general baja sensibilidad y especificidad. Las concentraciones séricas o plasmáticas se suelen correlacionar con la carga tumoral en la medida en que se liberan a partir de la neoplasia en crecimiento.²

Antígeno carcinoembrionario.

El antígeno carcinoembrionario (CEA) es posiblemente el marcador tumoral más estudiado y se utiliza principalmente en clínica para el cáncer de colon y recto. Se trata de una proteína oncofetal, que suele aparecer durante la vida fetal y que puede encontrarse en concentraciones bajas en adultos sanos. A nivel estructural se trata de una glucoproteína con un peso molecular de 200 kDa y es componente del glucocáliz, que se localiza en la vertiente luminal de la membrana celular de las células intestinales epiteliales normales. El CEA forma parte de la gran familia de proteínas relacionadas con la superfamilia del gen de las inmunoglobulinas.

La propia molécula se secreta hacia la circulación y se encuentra en las secreciones mucosas del estómago, el intestino delgado y el árbol biliar. Aunque se ignora su función exacta, se ha demostrado que CEA participa en la adhesión celular y puede inhibir la apoptosis inducida por la pérdida de anclaje en la MEC.²

A-fetoproteína.

La α -fetoproteína (AEP) se utiliza para la detección y el tratamiento del Carcinoma Hepatocelular. Se trata de un antígeno oncofetal que está constituido por un polipéptido de cadena única con un peso molecular de 700 kDa. Las concentraciones están elevadas en el feto y se reducen de forma abrupta tras el nacimiento, aumentando durante la gestación. Se sintetiza en los hepatocitos y tejidos digestivos de origen endodérmico.²

Antígeno 19-9 de tipo carbohidrato.

El antígeno 19-9 de tipo carbohidrato (CA 19-9) se utiliza mucho como marcador sérico para el cáncer de páncreas, pero su utilidad se limita a controlar la respuesta al tratamiento, y no es útil como marcador diagnóstico. Se trata de una glucoproteína de tipo mucina, que se expresa en la superficie de las células tumorales pancreáticas y que se detectó inicialmente con anticuerpos monoclonales generados frente a líneas de células de cáncer de colon en un modelo murino.

El epítipo CA 19-9 se expresa normalmente en el árbol biliar. Las enfermedades de la vía biliar, agudas y crónicas, pueden incrementar las concentraciones séricas de este marcador.²

Antígeno prostático específico.

El antígeno prostático específico (PSA) es una proteasa de serina que se forma en el epitelio de la próstata y se secreta hacia los conductos prostáticos. Su función es diferir el gel que se forma en el líquido seminal tras la eyaculación. En condiciones normales, solo una pequeña cantidad de PSA pasa a la circulación. Al aumentar de tamaño la glándula o cuando se distorsiona la arquitectura, se produce un aumento de las concentraciones séricas de PSA. Por tanto, el PSA se considera un marcador específico de tejido más que un marcador de cáncer de próstata, de forma que los pacientes que se han sometido a una prostatectomía radical curativa y las mujeres no muestran PSA detectable.²

Antígeno 125 de tipo carbohidrato.

El antígeno 125 de tipo carbohidrato (CA 125) es un epítipo de tipo carbohidrato sobre un antígeno de carcinoma de tipo glucoproteína. Aparece en el feto y en derivados del epitelio celómico, como el peritoneo, la pleura, el pericardio y el amnios. En adultos sanos se ha detectado CA 125 mediante inmunohistoquímica en el epitelio de las trompas de Falopio, el endometrio y el endocérvix. Sin embargo, no se expresa CA 125 en el epitelio ovárico adulto ni fetal.²

A -fetoproteína y gonadotropina coriónica humana en los tumores de células germinales testiculares.

Los carcinomas no seminomatosos testiculares incluyen diversos tipos histológicos, como el carcinoma embrionario, el tumor sincitiotrofoblástico (coriocarcinoma), el tumor del seno endodérmico y los teratomas. La expresión de marcadores se puede predecir en función del tipo histológico predominante: se detecta gonadotropina coriónica humana (hCG) en más del 90 % de los coriocarcinomas, mientras que la AFP se expresa en 90 -95 % de los tumores

del seno endodérmico, 20 % de los teratomas y 10% de los carcinomas embrionarios.²

Marcadores basados en el ADN.

Las mutaciones específicas de los oncogenes, genes supresores de tumores y genes de reparación de errores pueden servir como biomarcadores.

Estas mutaciones pueden producirse en la línea germinal, como sucede con el protooncogén *RET* en la MEN 2 y el gen *APC* en la PAF, o ser mutaciones somáticas, como las mutaciones de *p53* en diversos tipos de tumores. Las alteraciones cromosómicas, como la translocación 9:22 que genera un oncogén *bcrabl*, también son marcadores biológicos útiles.

Se han identificado polimorfismos de un solo nucleótido específicos que se asocian a un riesgo aumentado de cánceres específicos y se ha demostrado que la valoración del haplotipo predice la susceptibilidad a varios cánceres, como los de próstata, mama, pulmón y colon.²

Marcadores basados en el ARN.

Los marcadores basados en el ARN se han identificado en el contexto de la expresión global del ARNm mediante una tecnología de alto rendimiento. Estas micromatrices («chips genéticos») nos permiten medir la expresión de 30.000-40.000 genes humanos con un solo experimento. Los modelos estadísticos permiten después seleccionar grupos de genes, las denominadas huellas dactilares, que distinguen mejor diversas patologías.²

Perfiles proteómicos.

La proteómica es el estudio de todas las proteínas expresadas por el genoma. En último término, las mutaciones genéticas se manifiestan en las proteínas y se asocian a alteraciones de la función de las proteínas y de la comunicación dentro de las células enfermas y de estas con su medio ambiente microscópico. La ejecución del proceso patológico se produce por la fijación alterada de las proteínas. Se cree que los biomarcadores tumorales proteínicos son proteínas poco abundantes (concentraciones del orden de nanomoles), que se liberan en las células tumorales o desde la superficie de contacto entre el tumor y el huésped hacia la circulación.²

SÍNTOMAS.

Los síntomas del cáncer dependen del tipo de tumor y de su ubicación en el cuerpo. Por ejemplo, el cáncer de pulmón puede provocar tos, dificultad respiratoria o dolor en el pecho; mientras que el cáncer de colon frecuentemente ocasiona pérdida de peso, diarrea, estreñimiento y heces sanguinolentas. Algunos cánceres pueden ser totalmente asintomáticos y en otros, como el cáncer de la vesícula biliar, los síntomas no se presentan hasta que la enfermedad haya alcanzado una etapa avanzada. Sin embargo, los siguientes síntomas son comunes con la mayoría de los cánceres:⁸

- Fiebre
- Escalofríos
- Sudores nocturnos
- Pérdida de peso
- Pérdida del apetito
- Fatiga
- Malestar general

TRATAMIENTO DEL CÁNCER.

El tratamiento del cáncer se fundamenta en tres pilares: cirugía, quimioterapia y radioterapia. Existe un cuarto pilar llamado terapia biológica que incluiría la hormonoterapia, inmunoterapia, y nuevas dianas terapéuticas no citotóxicas. El tratamiento del cáncer es multidisciplinario. A veces, dada la incapacidad actual de la ciencia para curar los tipos de cáncer más agresivos en estados avanzados de evolución, es preferible renunciar al tratamiento curativo y aplicar un tratamiento paliativo que proporcione el menor grado posible de malestar y conduzca a una muerte digna. En estos casos el apoyo emocional cobra una importancia primordial.

En el plan de tratamiento hay que definir si la intención es curativa o paliativa.⁸

La respuesta al tratamiento puede ser:

Completa: Si se ha producido la desaparición de todos los signos y síntomas de la enfermedad.

Parcial: Si existe una disminución mayor del 50% en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de todas las lesiones mensurables.

Objetiva: Es la respuesta completa o parcial.

Progresión: Si aparece cualquier lesión nueva o existe un aumento mayor del 25% en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de todas las lesiones mensurables.

Estable: Si existe crecimiento o reducción del tumor que no cumple ninguno de los criterios anteriores.

Cuando no es posible la medida de las lesiones, los marcadores tumorales son útiles para valorar la respuesta al tratamiento.⁸

La búsqueda de los aspectos psicoemocionales o psicobiológicos que han podido generarla alteración cerebral que originó la formación del cáncer, es prioritario. Si se desconoce esto, lamentablemente, es frecuente que cuando diagnostican a una persona con cáncer, puede sufrir tensión y otras reacciones por su efecto nocivo, que van a agravar el cuadro clínico, debilitando su sistema inmunitario, y generando efectos iatrogénicos.

Las medidas terapéuticas tradicionales incluyen la cirugía, la radiación y la quimioterapia. En la actualidad se estudia la utilidad de la inmunoterapia y la modulación de la respuesta biológica.⁸

Cirugía: La principal estrategia para el tratamiento curativo del cáncer es la escisión de todas las células malignas mediante una intervención quirúrgica. En el pasado, esto implicaba la escisión de todo el tejido afectado y de la mayor cantidad posible de tejido potencialmente afectado, incluidos los tejidos vecinos y los ganglios linfáticos. Para algunos tumores, y en especial el cáncer de mama, no es precisa una cirugía tan ablativa (mastectomía) en la mayor parte de los casos. Las mejoras en las técnicas quirúrgicas, los conocimientos en fisiología, en anestesia y la disponibilidad de potentes antibióticos y hemoderivados, han permitido realizar cirugías más limitadas, con menos secuelas y más pronta recuperación. Sin embargo, muchos cánceres están demasiado extendidos en el momento del diagnóstico para que la cirugía curativa sea posible. Si la extensión local del tumor afecta a tejidos vecinos que

no pueden ser resecados, o si existen metástasis a distancia, la cirugía no será un tratamiento curativo. Sin embargo, puede ser beneficiosa para el alivio sintomático de ciertas situaciones como la obstrucción, o puede tener el objetivo de disminuir la masa tumoral para permitir una mejor respuesta al tratamiento quimioterapéutico o radioterapéutico sucesivo.⁸

Radioterapia: Las radiaciones ionizantes pueden ser electromagnéticas o por partículas y producen una destrucción tisular. La radiación electromagnética incluye los rayos gamma, una forma de emisión radiactiva, y los rayos X, que se producen cuando un haz de electrones impacta en un metal pesado. La radiación de partículas incluye haces de electrones, protones, neutrones, partículas alfa (núcleos de helio) y piones. La sensibilidad de los tumores a las radiaciones es muy variable. Son tumores sensibles aquellos cuya sensibilidad es superior a la de los tejidos vecinos normales. Cuando tales tumores son además accesibles los tumores superficiales o los tumores en órganos como el útero en el que se puede introducir una fuente de radiación pueden ser curados mediante radioterapia. La propiedad de la radiación de respetar hasta cierto punto los tejidos normales permite el tratamiento de tumores en localizaciones donde no es posible la cirugía por la proximidad de tejidos vitales o porque el tumor ha empezado a infiltrar estructuras adyacentes que no pueden ser sacrificadas. La radioterapia también se emplea con frecuencia como tratamiento paliativo, sobre todo en las metástasis. La radioterapia puede ser útil como coadyuvante a la cirugía. La radiación preoperatoria puede esterilizar las células tumorales con rapidez, impidiendo su diseminación en el acto quirúrgico. También puede disminuir la masa tumoral facilitando la cirugía, o transformando un tumor inoperable en otro operable. En otros casos la radioterapia se emplea en el postoperatorio.⁸

Quimioterapia: Consiste en la utilización de fármacos para el tratamiento del cáncer.

Puesto que los fármacos se distribuyen en el organismo a través del sistema circulatorio, la quimioterapia es útil para aquellos tumores cuya diseminación los hace inaccesibles a la cirugía o a la radioterapia. Existen multitud de fármacos anticancerosos, la mayor parte de los cuales actúan interfiriendo la

síntesis o función del ADN. Por tanto las células en división son más sensibles a la quimioterapia.

La sensibilidad de ciertos tumores a la quimioterapia es tal que es posible la curación en un alto porcentaje: esto sucede en el cáncer uterino; las leucemias agudas (sobre todo en los niños); la enfermedad de Hodgkin y los linfomas difusos de células grandes; el carcinoma de testículo; el carcinoma de ovario; los carcinomas de células pequeñas del pulmón, y gran parte de los cánceres infantiles. Muchas veces estos procesos cancerosos se han diseminado en el momento del diagnóstico y no existe otra opción terapéutica.⁸

Otros cánceres avanzados tienen buena respuesta a la quimioterapia y pueden ser controlados durante periodos prolongados, por lo que se utiliza con frecuencia como tratamiento paliativo.

Los dos principales problemas que limitan la utilización de la quimioterapia son la toxicidad y la resistencia. Las técnicas que evitan o controlan la toxicidad y disminuyen el riesgo de resistencias se han ido perfeccionando. Es importante la instauración precoz del tratamiento, la utilización de dosis óptimas del fármaco, la repetición de los ciclos con intervalos cortos si es posible, siempre que se permita la recuperación del paciente de los efectos tóxicos.

Terapia hormonal: Muchos cánceres procedentes de tejidos que son sensibles a la acción hormonal, como la mama, la próstata, el endometrio y el tiroides, responden al tratamiento hormonal. Consiste en la administración de diferentes hormonas o antihormonas o en la anulación de la hormona estimulante correspondiente.⁸

DISEÑO METODOLÓGICO.

Tipo de Estudio: Observacional, descriptivo, prospectivo, transversal, serie de casos.

Área de estudio: El estudio se realizó en el departamento de cirugía general del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, el cual está ubicado en el 3er piso ala norte, cuenta con 65 camas censadas.

Universo: Se tomó como universo todos los pacientes tratados por cáncer en el período comprendido de Abril 2017 a Diciembre 2019 en el departamento de Cirugía General del HEODRA.

Tamaño de la Muestra: nuestra muestra son todos los pacientes incluidos en el universo.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer.
- Pacientes tratados en el servicio de cirugía HEODRA en el período de estudio.
- Que los expedientes clínicos estén correctamente llenados.
- Pacientes que no recibieron tratamiento previo.

Instrumento de recolección de información: la información se obtuvo mediante fichas elaboradas a través de una fuente secundaria en la revisión de los expedientes clínicos del hospital, previo permiso al archivo clínico.

Análisis de los datos: La información se procesó utilizando determinación de medidas de tendencia central (media, mediana, moda, varianza, desviación estándar) así como frecuencias y porcentajes, mediante el programa estadístico epi info, se presenta en tablas de frecuencias uni y bivariadas.

Consideraciones éticas:

Estudio revisado y autorizado por el comité de ética de investigación del Hospital Oscar Danilo Rosales Arguello.

Recursos humanos, físicos, materiales y financieros

Recursos físicos

Computadora portátil con programa Excel para captura de variables

Expedientes clínicos del hospital Oscar Danilo Rosales Arguello

Recursos financieros. Propios

Papelería en general.

Variables captadas:

1. Edad
2. Sexo
3. Procedencia
4. Tiempo de evolución
5. Manifestaciones clínicas
6. Métodos diagnósticos
7. Variante histológica
8. Etapa clínica
9. Tratamiento administrado

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

| VARIABLE | DEFINICION | VALOR | INSTRUMENTO |
|--------------------------|--|--|--------------------|
| Edad | tiempo en años desde su nacimiento hasta su presentación | 20-30años 31-40 años 41-50 años 51-60 años Mayor a 60 años | Expediente clínico |
| Sexo | Características fenotípicas de los pacientes | Femenino Masculino | Expediente clínico |
| Procedencia | Lugar de residencia | Urbano Rural | Expediente clínico |
| Tiempo de evolución | Tiempo en meses desde el inicio de los síntomas hasta su diagnóstico | < 6 meses 6 a 12 meses > 12 meses | Expediente clínico |
| Manifestaciones clínicas | Signos y síntomas de la enfermedad | Se especificaron | Expediente clínico |
| Métodos diagnósticos | Herramientas empleadas para el diagnóstico de la patología | Se especificaron | Expediente clínico |
| Etapa clínica | Evaluación clínica de la extensión de la enfermedad | Se especificaron | Expediente clínico |
| Variante histológica | Estirpe histopatológica diagnosticada por medio de una biopsia | Se especificaron | Expediente clínico |
| Tratamiento | Modalidad empleada para la resolución del problema médico de los pacientes | Se especificaron | Expediente clínico |

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

| ACTIVIDAD | FECHA |
|-------------------------------|-----------------------------|
| ELABORACION DE PROTOCOLO | NOVIEMBRE 2016 |
| RECOLECCION DE LA INFORMACION | ABRIL 2017 – DICIEMBRE 2019 |
| PROCESAMIENTO DE LOS DATOS | DICIEMBRE 2019 |
| ELABORACION DEL INFORME FINAL | ENERO 2020 |
| ENTREGA DE INFORME FINAL | ENERO 2020 |

RESULTADOS

Un total de 113 personas participaron en el estudio. La mayoría son del sexo femenino 88 (77.88%) y solo 25 (22.12%) masculino. En cuanto a la procedencia, la mayor cantidad 84 (74.34%) son del área urbana y solo 29 (25.66%) del área rural, predominando el área urbana en ambos sexos. (ver tabla 1)

De los diferentes tipos de cáncer encontrados en la población el más frecuente es el cáncer de tiroides 35 (30.97%) seguido del cáncer de mamas 27 (23.89%), estómago 9 (7.96%), colon 8 (7.07%) recto 7 (6.19%) y vía biliar 7 (6.19%). Siendo el sexo femenino predominante casi en su totalidad de la población estudiada en el cáncer de tiroides, mama, vesícula, páncreas e hígado y el sexo masculino en el cáncer de colon y recto, estómago y vía biliar. (Ver tabla 2)

En cuanto a la edad, la mayor cantidad de los pacientes con cáncer 42 (37.17%) están entre los mayores de 61 años, seguido de los que tienen entre 41 y 50 años, 35 (30.97%), y los de 51 a 60 años, 19 (16.81%) pudiéndose generalizar que el cáncer predomina en los mayores de 40 años. En el cáncer de colon, recto, Estómago, mama y vía biliar predomina el estrato de mayor edad y en el cáncer de tiroides predomina el grupo de edad de 41 a 50 años. (Ver tabla 3)

Sobre la presentación de la enfermedad y el tiempo de evolución de los síntomas del cáncer el 44 (38.94%) de los pacientes refieren que fue menor a 6 meses, seguido de evolución de los síntomas de 6 a 12 meses, 41 (36.28%) y por último 28 (24.78%) mayor de 12 meses. (ver tabla 4).

Entre los métodos utilizados para realizar el diagnóstico de los pacientes con cáncer en nuestro medio se realizan Tomografía axial computarizada, ultrasonidos, endoscopias y biopsias según convenga. En referencia a las Tomografías solo 46 (40.71%) de los pacientes se realizaron este estudio complementario para su diagnóstico, siendo más utilizada en los canceres de

vía biliar, páncreas, vesícula e hígado en el 100% de los pacientes y en estómago, colon y recto en más del 50% de los casos, siendo el cáncer de tiroides y mamas en los que se utiliza con menor frecuencia. (Ver tabla 5).

En relación a los tipos de cáncer a estudiar, 32 (69.57%) de las tomografías fueron abdominales y 7 (15.22%) toracoabdominales, puesto que los órganos a estudiar se encuentran en estas zonas anatómicas. Solo 4 (8.70%) se realizaron TAC de cráneo para evaluar presencia de metástasis. (ver tabla 6)

Del total de la población estudiada 109 (96.46%) se realizaron algún tipo de ultrasonido para complementar su diagnóstico, solo 4 pacientes de este estudio 1 de colon, 1 de recto y 2 pacientes con cáncer de tejidos blandos no se realizaron ultrasonido. (Ver tabla 7)

Por las zonas anatómicas a estudiar en los pacientes con cáncer del estudio, 40 (36.7%) se realizaron ultrasonido de abdomen, seguido de 34 (31.19%) que se hicieron ultrasonido de tiroides y 27 (24.77%) ultrasonido de mama, siendo el ultrasonido un método diagnóstico casi indispensable para poder evaluar y estadiar los diferentes tipos de cáncer. (Ver tabla 8)

De los pacientes con cáncer de mama 24 (88.88%) se habían realizado mastografía.

Un total de 109 pacientes se realizaron biopsia en el departamento de cirugía, de estos pacientes, según el tipo de biopsia y su tipo de cáncer, los más frecuentes fueron, de los pacientes con cáncer de tiroides 30 (85.71%) se realizaron BAAF y 4 (11.43%) fue biopsia excisional, de los canceres de mama 10 (37.04%) se hicieron biopsia incisional, 8 (29.63%) biopsia excisional, 6 (22.22%) trucut y solo 3 (11.11%) BAAF, de los pacientes con cáncer de tejidos blandos 5 (50%) se hicieron biopsia incisional, del cáncer gástrico y vía biliar el 100% se hizo biopsia endoscópica, siendo este método de biopsia el más frecuente también en el cáncer de colon y recto. De los pacientes con cáncer de vesícula los 2 (100%) fueron biopsia excisionales. El tipo de biopsia más común fue la BAAF 35 (32.11%), seguido de biopsia endoscópica 26 (23.85%),

excisional 21 (19.27%), incisional 19 (17.43%) y por último trucut 8 (7.34%). (Ver tabla 9).

Del total de pacientes solo 31 se realizaron endoscopia digestiva, siendo los más frecuentes los pacientes con cáncer de estómago 9 (29.03%) y vía biliar 7 (22.58%) para endoscopia digestiva alta. Y los pacientes con cáncer de colon 6 (19.35%) y recto 5 (16.13%) para endoscopia digestiva baja. En el cáncer de páncreas el 100% de los pacientes se realizó endoscopia alta. De ambos tipos de endoscopia el más frecuente fue 20 (64.52%) la endoscopia digestiva alta y 11 (35.48%) la endoscopia digestiva baja. (ver tabla 10)

Del total de pacientes 103 (91.15%) se les calculó su estadio clínico, de los 10 (8.85%) pacientes sin estadio clínico 8 (80%) eran pacientes con cáncer de tejidos blandos de diferentes partes anatómicas. (Ver tabla 11)

En el cáncer de tiroides se encontraron estadio I: 8 (22.8%), II 18 (51.42%), III 7 (20%), IVA 2 (5.7%). En el cáncer de mama se encontraron en estadio 0, 2 (7.4%), IIA 12 (44.44%), IIB 10 (37.03%), IIIB 2 (7.4%), IV 1(3.7%). En el cáncer de estómago estadio IV 7 (77.7%), IIA 2 (22.22%). En el cáncer de recto estadio IIA 2 (28.57%), IIIB 1 (14.29%), IVA 4 (57.14%). En el cáncer de colon estadio IIA 4 (50%), IVA 2 (25%), IVB 2 (25%).

Del total de pacientes estudiados 109 (96.46%) contaban con diagnóstico histopatológico de cáncer, los 4 que no tenían diagnóstico histopatológico fueron 2 hepatocarcinomas, 1 cáncer de páncreas y 1 de tejidos blandos. (Ver tabla 12)

De los cánceres más frecuentes las variantes histológicas fueron:

Cáncer de tiroides: papilar 25 (71.4%), neoplasia folicular 5 (14.28%), el resto atipia de significado incierto y displasia de alto grado.

Cáncer gástrico: tumor de Gist 3 (33.3%), adenocarcinoma gástrico tipo intestinal 2 (22.2%) adenocarcinoma gástrico difuso 2 (22.2%), carcinoma en anillo de sello 2 (22.2%).

Cáncer de mama: carcinoma ductal infiltrante 19 (70.3%), seguido del carcinoma in situ en sus variantes: ductal in situ 2 (7.4%), Paget 1 (3.7%),

papilar in situ 1, luego el carcinoma lobulillar infiltrante 1, tumor Pyllodes 1, carcinoma medular 1 y el Angiosarcoma 1.

Del cáncer de colon y recto en su totalidad fueron adenocarcinomas.

Solo se le realizó cirugía a un total de 101 (89.38%) pacientes con cáncer, el resto 12 (10.62%) eran canceres en estadios clínicos avanzados o fuera de manejo quirúrgico los cuales no tuvieron cirugía, siendo los más frecuentes los pacientes con cáncer de estómago 6 (33.3%), seguido de 2 (100%) los pacientes con cáncer de hígado. (Ver tabla 13)

A un total de 74 (73.27%) de los pacientes se les realizó una cirugía con intenciones curativas y a 27 (26.73%) se les realizó un procedimiento paliativo. Al total 7 de pacientes con cáncer de vía biliar se le oferto CPRE como procedimiento paliativo. De los pacientes con cáncer de colon que se operaron a 3 (42.85%) de los 7 se les realizó una cirugía paliativa y de los pacientes con cáncer de recto 6, al 50% fue con fines curativos y el resto con fines paliativos. De los canceres de mama 24 (92.31%) de los procedimientos fueron con fines curativos, al igual que a los 34 (97.14%) pacientes con cáncer de tiroides. Al único paciente con cáncer de cérvix atendido se le realizó un procedimiento paliativo al igual que a los 2 pacientes con cáncer de vesícula y a los 2 con cáncer hematológico. (ver tabla 14)

Los pacientes que recibieron quimioterapia fueron 76, de estos 47 (61.84%) fue quimioterapia adyuvante, 7 (9.21%) neoadyuvante y 22 (28.95%) paliativa.

De los 19 canceres de mama que recibieron quimioterapia 15 (78.95%) fue adyuvante, 3 (15.79%) neoadyuvante y solo 1 (5.26%) paliativa. Los canceres que recibieron solo quimioterapia paliativa fueron el de cérvix, hígado, vesícula y vía biliar. El total de los pacientes con cáncer de tiroides que recibieron quimioterapia fue adyuvante. El 66.66% (4) de los pacientes con cáncer de colon recibió quimioterapia paliativa al igual que el 71.42% (5) de los canceres de estómago. (Ver tabla 15)

El total de pacientes que recibieron radioterapia fue de 11 (9.73%). De los canceres de mama 4 (14.81%), 1 de cérvix, 1 de estómago, 1 de colon, 2 de recto y 2 de tejidos blandos.

DISCUSION.

En este estudio la mayor parte de la población $\frac{3}{4}$ fue del sexo femenino y de procedencia urbana dado por la localización del HEODRA en el municipio de León, la mayor parte de la población que consulta es en su mayoría mujeres, similares a otros estudios clínicos, esto debido a que la mujer acude con mayor frecuencia a la consulta médica y se preocupa más por su estado de salud.

Según la organización mundial de la salud en Nicaragua el tipo de cáncer más frecuente para el año 2018 según la especialidad de cirugía general en el sexo femenino es el de mama, seguido del de tiroides, colon, estómago y recto. Esto concuerda con los datos obtenidos en nuestro estudio ya que el cáncer más frecuente en el departamento de cirugía general en el HEODRA es el cáncer de tiroides seguido del cáncer de mamas, en nuestro medio el cáncer de mama también recibe atención por parte del servicio de ginecología a nivel nacional lo que justifica su posición en el 2do lugar según frecuencia. Le siguen el cáncer de, Estómago, colon y recto que son más frecuentes en la población masculina en nuestro medio, pero según la OMS tienen epidemiología similar en ambos sexos prevaleciendo el cáncer de colon sobre el de estómago, cabe mencionar que estos últimos tres son de diagnóstico tardío en nuestro medio y se evidencian con síndromes obstructivos.¹¹

Se puede generalizar que el cáncer en sus diferentes tipos de presentación aparece en el grupo etáreo mayor de 41 años, siendo su diagnóstico tardío en nuestro medio. Siendo esto justificable también por la forma de presentación de los síntomas que es gradual y lenta.

Se puede decir que según el tipo de cáncer va a depender el método diagnóstico de imagen a utilizar para su detección precoz, siendo el ultrasonido el método de preferencia en nuestro medio tanto para el cáncer de mamas, tiroides y los de ubicación intraabdominal, siendo únicamente superado por la endoscopia digestiva en cuanto a sensibilidad en el cáncer de colon, estómago y recto. En cuanto a métodos diagnósticos su utilidad ya está bien esclarecida en la bibliografía internacional por lo que no se someterá a discusión amplia, si mencionando que la TAC aun en nuestro medio no es de fácil acceso.

El método diagnóstico principal fue la biopsia, BAAF en el cáncer de tiroides, incisional en el cáncer de mama por el diagnóstico tardío en nuestro medio y la precariedad similar a lo encontrado por Arguello ¹⁰, y endoscópica en cáncer de estómago, colon y recto, esto similar a la literatura internacional, cabe mencionar que aún en nuestro medio se utiliza mucho la biopsia incisional y excisional, lo que puede perjudicar al paciente en la elección del tratamiento adecuado.

De los estadios clínicos, fueron precoces en cáncer de tiroides siendo el más frecuente el estadio II y mama el estadio IIA y IIB, en estómago, colon y recto fue más frecuente el estadio avanzado IV, dado por el diagnóstico tardío.

De los cánceres más frecuentes las variantes histológicas fueron:

Cáncer de tiroides: papilar 25 (71.4%) que se correlaciona con la literatura, Cáncer gástrico: tumor de Gist 3 (33.3%), adenocarcinoma gástrico tipo intestinal 2 (22.2%) adenocarcinoma gástrico difuso 2 (22.2%), Cáncer de mama: carcinoma ductal infiltrante 19 (70.3%), lo que concuerda con lo encontrado por Arguello ¹⁰.

Del cáncer de colon y recto en su totalidad fueron adenocarcinomas.

En referencia a la modalidad de tratamiento, se les realizó procedimiento quirúrgico con intenciones curativas a la mayoría de los pacientes y a los que estaban en estadios avanzados cirugía paliativa y CPRE para mejorar su calidad de vida, debido a que el estudio se realizó en pacientes ingresados en el servicio de cirugía general no se pudo recaudar información adecuada de quimioterapia y radioterapia puesto que el seguimiento de los pacientes es por consulta externa lo que representó una limitante.

CONCLUSIONES.

En el departamento de cirugía general del HEOBRA los pacientes con cáncer en su mayoría son mujeres de procedencia urbana y mayores de 40 años.

El cáncer más frecuente en la población femenina es el cáncer de tiroides y el de mama, en los hombres es el cáncer de estómago, colon y recto.

El tiempo de evolución de los síntomas de los pacientes con cáncer antes de su diagnóstico, es menor a 6 meses en la detección precoz del cáncer de tiroides y mama y mayor de 6 meses en la detección tardía del cáncer de estómago, colon y recto.

El principal método diagnóstico es la biopsia en sus diferentes modalidades, y el principal método de imagen en nuestro medio el ultrasonido, la endoscopia digestiva juega un papel importante en el diagnóstico de los pacientes con cáncer de vísceras huecas.

La variante histológica más frecuente para el cáncer de tiroides en nuestro medio es la papilar, para el de mama es el carcinoma ductal infiltrante, para el de estómago es el carcinoma intestinal, para el colon y recto el adenocarcinoma.

Los estadios clínicos más frecuentes para el cáncer de mama y tiroides es el II y para el cáncer de estómago, colon y recto el IV.

La modalidad de tratamiento empleada en la mayoría de los pacientes fue la cirugía con intenciones curativas asociada a quimioterapia adyuvante.

RECOMENDACIONES.

Mejorar el acceso a modalidades de biopsia menos invasivas (trucut, biopsia guiada por ultrasonido) para facilitar el diagnóstico y el adecuado manejo de los pacientes con cáncer en el HEODRA.

Mejorar el sistema de tamizaje y detección precoz de los cánceres de detección tardía (Estómago, colon, recto).

Incentivar la modernización de los equipos diagnósticos de imagen con énfasis en la TAC para realizar de forma adecuada y más precisa la estadificación de los pacientes con cáncer.

Establecer un protocolo de tratamiento de los diferentes tipos de cáncer con el fin de obtener el mayor beneficio al paciente.

REFERENCIAS.

1 F.Charles Brunicardi. (2010) Schwartz Principios de Cirugía 9na edición. Editorial Interamericana / MC Graw hill.

2 Townsend. (2018) Tratado de cirugía: Fundamentos biológicos de la práctica quirúrgica moderna. Sabiston. 20va edición. Editorial ELSEVIER

3 Organización Mundial de la Salud. (2018) Informe mundial sobre el cáncer 2018, Agencia internacional de Investigación del Cáncer.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/#content>

4 Rafaela Sierra y Ramiro Barrantes. Cáncer, mortalidad e incidencia en Costa Rica.
www.kerwa.ucr.ac.cr/bitstream/handle/10669/15383/14/2520C3%25A1ncer%2520Mortalidad%2520e%2520incidencia%2520en%2520Costa%2520Rica.pdf?sequence=3D1%26isAllowed%3Dy&usg=AFQjCNF5

5 Organización Mundial de la Salud (2014) – Perfiles oncológicos de los países, 2014. Agencia internacional de Investigación del Cáncer.

6 Dr. Ariel Jiménez. (2015) Comportamiento Clínico Y Epidemiológico de los casos de cáncer gástrico intervenidos quirúrgicamente en el Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, 2013 – 2015. Managua. Nicaragua.

7 Dr. Esmir Trinidad Ramírez. (2013) Comportamiento clínico-patológico del cáncer de recto y su abordaje terapéutico de pacientes ingresados en el HEODRA, León, 2011-2013. León Nicaragua.

8 Marcos Álvarez. (2014) Incidencia de tipos de Cáncer diagnosticados en el Hospital Regional de Quetzaltenango. Guatemala. Septiembre 2014.

9 Dr. Maximo Balladares Silva. (2011) Comportamiento clínico y manejo del cáncer gástrico en pacientes de cirugía general del HEODRA agosto 2018- agosto 2011. León Nicaragua.

10 Dra. Alba Iris Arguello. (2015) Comportamiento clínico y manejo quirúrgico del cáncer de mama en pacientes ingresados en el departamento de cirugía general HEODRA durante 2010 -2015. León Nicaragua.

11 Cours Albert Thomas (2018) Organización Mundial de la Salud. Cáncer Today - IARC, 150, 69372 Lyon CEDEX 08, France <http://gco.iarc.fr/today/home>

ANEXOS

| |
|-------------------------------|
| FICHA DE RECOLECCION DE DATOS |
|-------------------------------|

Número de ficha: _____ Número de Expediente: _____

Fecha de ingreso: _____

I-DATOS PERSONALES:

Edad: _____ SEXO: _____

Procedencia: URBANO: _____ RURAL: _____

II-PRESENTACION DE LA ENFERMEDAD:

TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LOS SÍNTOMAS:

MENOR A 6 MESES _____

DE 6 MESES A 12 MESES _____

MAYOR A 12 MESES _____

III- MÉTODOS DIAGNÓSTICOS:

TAC TORAX: _____ TELE DE TORAX: _____

BIOPSIA: _____ TIPO DE BIOPSIA: _____

USG _____

EDOSCOPIAS _____

MASTOGRAFIA: _____ USG DE MAMA: _____

OTROS METODOS ESTUDIOS: _____

IV- TIPO DE CANCER:

ESPECIFICAR: _____

V – ESTADIO CLINICO: _____

VI- DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO:

VIII – MODALIDAD DE TERAPIA

CIRUGIA: SI _____ NO

TIPO DE CIRUGIA: PALIATIVA _____ CURATIVA

_____ ESPECIFICAR:

QUIMIOTERAPIA SI _____ NO _____

TIPO DE QUIMIOTERAPIA:

NEOADYUDANTE: _____

ADYUDANTE: _____

PALIATIVA: _____

RADIOTERAPIA SI _____ NO

CANTIDAD Y MODALIDAD EMPLEADA:

OTROS TRATAMIENTOS:

Tabla 1 Sexo – Procedencia

| Sexo | Procedencia | | Total |
|------------------|-------------|--------|-------------|
| | Rural | Urbano | |
| Femenino | 22 | 66 | 88 (77.88%) |
| % | 25% | 75% | 100% |
| Masculino | 7 | 18 | 25 (22.12%) |
| % | 28% | 72% | 100% |
| Total | 29 | 84 | 113 |
| % | 25.66% | 74.34% | 100.00% |

Tabla 2 Cáncer – Sexo

| Tipo de cáncer | Sexo | | Total |
|------------------------|-------------|-------------|-------------|
| | Femenino | Masculino | |
| Cérvix | 1 | 0 | 1 (0.88%) |
| Colon | 4 (50%) | 4 (50%) | 8 (7.07%) |
| Estómago | 4 (44%) | 5 (56%) | 9 (7.96%) |
| Hematológico | 2 | 0 | 2 (1.77%) |
| Hígado | 2 | 0 | 2 (1.77%) |
| Mama | 27 | 0 | 27 (23.89%) |
| Páncreas | 2 | 0 | 2 (1.77%) |
| Recto | 3 (42.8%) | 4 (57.2%) | 7 (6.19%) |
| Tejidos blandos | 7 (63.6%) | 4 (36.4%) | 11 (9.73%) |
| Tiroides | 31 (88.6%) | 4(11.4%) | 35 (30.97%) |
| Vesícula | 2 | 0 | 2(1.77%) |
| Vía biliar | 3 (42.86%) | 4 (57.14%) | 7 (6.19%) |
| Total | 88 (77.88%) | 25 (22.12%) | 113 (100%) |

Tabla 3 Cáncer - Grupo de edades

| Tipo de cáncer | Grupo de edad | | | | | Total |
|------------------------|---------------|---------------|----------------|----------------|----------------|-------|
| | 20 - 30 | 31 - 40 | 41 - 50 | 51- 60 | Mayor de 61 | |
| Cérvix | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Colon | 0 | 0 | 2 | 2 | 4 (50%) | 8 |
| Estómago | 0 | 0 | 1 | 3 | 5 (55.56%) | 9 |
| Hematológico | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| Hígado | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 |
| Mama | 2 | 2 | 7 (25.93%) | 5 (18.52%) | 11 (40.74%) | 27 |
| Páncreas | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| Recto | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 (42.86%) | 7 |
| Tejidos blandos | 0 | 0 | 4 (36.36%) | 1 | 6 (54.55%) | 11 |
| Tiroides | 1 | 7 (20.00%) | 19 (54.29%) | 6 (17.14%) | 2 | 35 |
| Vesícula | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 2 |
| Vía biliar | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 | 7 |
| Total | 6 (5.31%) | 11 (9.73%) | 35 (30.97%) | 19 (16.81%) | 42 (37.17%) | 113 |

Tabla 4 Presentación de la enfermedad – Sexo

| Tiempo de evolución de los síntomas | Sexo | | Total |
|-------------------------------------|--------------------|--------------------|----------------------|
| | Femenino | Masculino | |
| De 6 a 12 meses | 33 (80.49%) | 8 (19.51%) | 41 (36.28%) |
| Mayor de 12 meses | 24 (85.71%) | 4 (14.29%) | 28 (24.78%) |
| Menor a 6 meses | 31 (70.45%) | 13 (29.55%) | 44 (38.94%) |
| Total | 88 (77.88%) | 25 (22.12%) | 113 (100.00%) |

Tabla 5 Cáncer – TAC

| Tipo de cáncer | Tac | | Total |
|-----------------|--------------------|--------------------|------------|
| | No | Si | |
| Cérvix | 1 | 0 | 1 |
| Colon | 2 | 6 | 8 |
| Estómago | 1 | 8 | 9 |
| Hematológico | 1 | 1 | 2 |
| Hígado | 0 | 2 | 2 |
| Mama | 22 | 5 | 27 |
| Páncreas | 0 | 2 | 2 |
| Recto | 2 | 5 | 7 |
| Tejidos blandos | 4 | 7 | 11 |
| Tiroides | 34 | 1 | 35 |
| Vesícula | 0 | 2 | 2 |
| Vía biliar | 0 | 7 | 7 |
| Total | 67 (59.29%) | 46 (40.71%) | 113 |

Tabla 6 Frecuencia del tipo de TAC

| Tipo de tac | Frecuencia | Porcentaje |
|-----------------|------------|----------------|
| Abdomen | 32 | 69.57% |
| Columna | 1 | 2.17% |
| Cráneo | 4 | 8.70% |
| Pélvica | 1 | 2.17% |
| Toracoabdominal | 7 | 15.22% |
| Tórax | 1 | 2.17% |
| Total | 46 | 100.00% |

Tabla 7 Cáncer - USG

| Tipo de cáncer | USG | | Total |
|-----------------|-----------|--------------|-------------|
| | No | Si | |
| Cérvix | 0 | 1 | 1 |
| Colon | 1 | 7 | 8 |
| Estómago | 0 | 9 | 9 |
| Hematológico | 0 | 2 | 2 |
| Hígado | 0 | 2 | 2 |
| Mama | 0 | 27 | 27(23.89%) |
| Páncreas | 0 | 2 | 2 |
| Recto | 1 | 6 | 7 |
| Tejidos blandos | 2 | 9 | 11 |
| Tiroides | 0 | 35 | 35 (30.97%) |
| Vesícula | 0 | 2 | 2 |
| Vía biliar | 0 | 7 | 7 |
| Total | 4 (3.54%) | 109 (96.46%) | 113 |

Tabla 8 Frecuencia de USG

| Tipo de USG | Frecuencia | Porcentaje |
|---------------|------------|------------|
| Abdomen | 40 | 36.70% |
| Mamas | 27 | 24.77% |
| Pélvico | 2 | 1.83% |
| Tejido blando | 6 | 5.50% |
| Tiroide | 34 | 31.19% |
| Total | 109 | 100.00% |

Tabla 9 Cáncer - Tipo de biopsia

| Tipo de cáncer | Tipo de biopsia | | | | | Total |
|-----------------|-----------------|-------------|----------------|-------------|------------|-----------------|
| | BAAF | Endoscópica | Excisional | Incisional | Trucut | |
| Cérvix | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Colon | 0 | 5 | 1 | 2 | 0 | 8 |
| Estómago | 0 | 9 | 0 | 0 | 0 | 9 |
| Hematológico | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 |
| Mama | 3 (11.11%) | 0 | 8 (29.63%) | 10 (37.04%) | 6 (22.22%) | 27 (100.00%) |
| Páncreas | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Recto | 0 | 5 | 1 | 1 | 0 | 7 |
| Tejidos blandos | 2 | 0 | 2 | 5 | 1 | 10 |
| Tiroides | 30 (85.71%) | 0 | 4 (11.43%) | 1 (2.86%) | 0 | 35 |
| Vesícula | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 |
| Vía biliar | 0 | 7 | 0 | 0 | 0 | 7 |
| Total | 35 (32.11%) | 26 (23.85%) | 21 (19.27%) | 19 (17.43%) | 8 (7.34%) | 109 |

Tabla 10 Tipo de cáncer- Endoscopia

| Tipo de cáncer | Endoscopia | | Total |
|----------------|-------------|-------------|------------|
| | Alta | Baja | |
| Colon | 0 | 6 | 6 (19.35%) |
| Estómago | 9 | 0 | 9(29.03%) |
| Páncreas | 2 | 0 | 2(6.45%) |
| Recto | 0 | 5 | 5 (16.13%) |
| Tiroides | 1 | 0 | 1 |
| Vesícula | 1 | 0 | 1 |
| Vía biliar | 7 | 0 | 7 (22.58%) |
| Total | 20 (64.52%) | 11 (35.48%) | 31 |

Tabla 11 Cáncer- Estadio clínico

| Tipo de cáncer | Estadio clínico | | Total |
|-----------------|-----------------|--------------|-------|
| | No | Yes | |
| Cérvix | 0 | 1 | 1 |
| Colon | 0 | 8 | 8 |
| Estómago | 0 | 9 | 9 |
| Hematológico | 1 | 1 | 2 |
| Hígado | 0 | 2 | 2 |
| Mama | 0 | 27 | 27 |
| Páncreas | 1 | 1 | 2 |
| Recto | 0 | 7 | 7 |
| Tejidos blandos | 8 (72.73%) | 3 (27.27%) | 11 |
| Tiroides | 0 | 35 | 35 |
| Vesícula | 0 | 2 | 2 |
| Vía biliar | 0 | 7 | 7 |
| Total | 10 (8.85%) | 103 (91.15%) | 113 |

Tabla 12 Cáncer - Diagnóstico histopatológico

| Tipo de cáncer | Histopatológico | | Total |
|-----------------|-----------------|--------------|-------|
| | No | Yes | |
| Cérvix | 0 | 1 | 1 |
| Colon | 0 | 8 | 8 |
| Estómago | 0 | 9 | 9 |
| Hematológico | 0 | 2 | 2 |
| Hígado | 2 | 0 | 2 |
| Mama | 0 | 27 | 27 |
| Páncreas | 1 | 1 | 2 |
| Recto | 0 | 7 | 7 |
| Tejidos blandos | 1 | 10 | 11 |
| Tiroides | 0 | 35 | 35 |
| Vesícula | 0 | 2 | 2 |
| Vía biliar | 0 | 7 | 7 |
| Total | 4 (3.53%) | 109 (96.46%) | 113 |

Tabla 13 Cáncer- Cirugía

| Tipo de cáncer | Cirugía | | Total |
|-----------------|--------------------|---------------------|------------|
| | No | Si | |
| Cérvix | 0 | 1 | 1 |
| Colon | 1 | 7 | 8 |
| Estómago | 6 | 3 | 9 |
| Hematológico | 0 | 2 | 2 |
| Hígado | 2 | 0 | 2 |
| Mama | 1 (3.70%) | 26 (96.30%) | 27 |
| Páncreas | 0 | 2 | 2 |
| Recto | 1 (14.29%) | 6 (85.71%) | 7 |
| Tejidos blandos | 1 (9.09%) | 10 (90.91%) | 11 |
| Tiroides | 0 | 35 | 35 |
| Vesícula | 0 | 2 | 2 |
| Vía biliar | 0 | 7 | 7 |
| Total | 12 (10.62%) | 101 (89.38%) | 113 |

Tabla 14 Tipo de cáncer – Tipo de cirugía

| Tipo de cáncer | Tipo de cirugía | | Total |
|-----------------|--------------------|--------------------|------------|
| | Curativa | Paliativa | |
| Cérvix | 0 | 1 | 1 |
| Colon | 4 (57.14%) | 3 (42.85%) | 7 |
| Estómago | 2 | 1 | 3 |
| Hematológico | 0 | 2 | 2 |
| Mama | 24 (92.31%) | 2 (7.69%) | 26 |
| Páncreas | 1 | 1 | 2 |
| Recto | 3 | 3 | 6 |
| Tejidos blandos | 6 | 4 | 10 |
| Tiroides | 34 (97.14%) | 1 (2.86%) | 35 |
| Vesícula | 0 | 2 | 2 |
| Vía biliar | 0 | 7 | 7 |
| Total | 74 (73.27%) | 27 (26.73%) | 101 |

Tabla 15 Cáncer - Tipo de quimioterapia

| Tipo de cáncer | Tipo de quimioterapia | | | Total |
|-----------------|-----------------------|------------------|--------------------|-----------|
| | Adyuvante | Neoadyuvante | Paliativa | |
| Cérvix | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Colon | 2 | 0 | 4 | 6 |
| Estómago | 1 | 1 | 5 | 7 |
| Hematológico | 1 | 0 | 1 | 2 |
| Hígado | 0 | 0 | 2 | 2 |
| Mama | 15 (78.95%) | 3 (15.79%) | 1 (5.26%) | 19 |
| Páncreas | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Recto | 1 | 2 | 0 | 3 |
| Tejidos blandos | 1 | 0 | 2 | 3 |
| Tiroides | 26 | 0 | 0 | 26 |
| Vesícula | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Vía biliar | 0 | 0 | 5 | 5 |
| Total | 47 (61.84%) | 7 (9.21%) | 22 (28.95%) | 76 |

Tabla 16 Cáncer – Radioterapia

| Tipo de cáncer | Radioterapia | | Total |
|-----------------|--------------|------------|-------|
| | No | Si | |
| Cérvix | 0 | 1 | 1 |
| Colon | 7 | 1 | 8 |
| Estómago | 8 | 1 | 9 |
| Hematológico | 2 | 0 | 2 |
| Hígado | 2 | 0 | 2 |
| Mama | 23 | 4(14.81%) | 27 |
| Páncreas | 2 | 0 | 2 |
| Recto | 5 | 2 (28.57%) | 7 |
| Tejidos blandos | 9 | 2 (18.18%) | 11 |
| Tiroides | 35 | 0 | 35 |
| Vesícula | 2 | 0 | 2 |
| Vía biliar | 7 | 0 | 7 |
| Total | 102 (90.27%) | 11 (9.73%) | 113 |