



Resolución Directoral

Puente Piedra, 07 de marzo del 2025.



VISTO: El Expediente N.° 0001648, que contiene el Memorando N.° 134 – 02 – 2025 – JDC – HCLLH/MINSA, el Informe N.° 007 – 02 – 2025 – AAM – UGC – HCLLH/MINSA, el Proveído N.° 003 – 02 – 2025 – UGC – HCLLH/MINSA, el Informe Legal N.° 059 – 03 – 2025 – AJ – HCLLH/MINSA, y;



CONSIDERANDO:

Que, mediante los numerales I, II y VI del Título Preliminar de la Ley N.° 26842 – Ley General de Salud, disponen que la salud es condición indispensable del desarrollo humano y medio fundamental para alcanzar el bienestar individual y colectivo que, la protección de la salud es de interés público; por tanto, es responsabilidad del Estado regularlo, vigilarla y promoverla, así como promover las condiciones que garanticen una adecuada cobertura de prestaciones de salud a la población, en términos sociales aceptables de seguridad, oportunidad y calidad.



Que, en el artículo 2° de la Ley N.° 27657 – Ley del Ministerio de Salud dispone que: el Ministerio de Salud es un órgano del Poder Ejecutivo. Es el ente rector del Sector Salud que conduce, regula y promueve la intervención del Sistema Nacional de Salud, con la finalidad de lograr el desarrollo de la persona humana, a través de la promoción, protección, recuperación y rehabilitación de la salud, y del desarrollo de un entorno saludable, con pleno respeto de los derechos fundamentales de la persona desde su concepción hasta su muerte natural.



Que, con la Resolución Ministerial N.° 826-2021/MINSA, se aprueban las "Normas para la elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud", estableciendo disposiciones destinadas a fortalecer el rol de Rectoría Sectorial del Ministerio de Salud, ordenando la producción normativa de la función de regulación que cumple como Autoridad Nacional de Salud (ANS) a través de sus Direcciones u Oficinas Generales, órganos Desconcentrados y Organismos Públicos Adscritos.



Que, la normativa antes mencionada, define como Guía Técnica a todo documento Normativo del Ministerio de Salud, con el que se define por escrito y de manera detallada el desarrollo de determinados

procesos, procedimientos y actividades administrativas, asistenciales o sanitarias. En ella se establecen metodologías, instrucciones o indicaciones que permite al operador seguir un determinado recorrido, orientándolo al cumplimiento del objetivo de un proceso, procedimientos o actividades, y al desarrollo de una buena práctica.

Que, de igual forma en esta misma norma se establece que las Guías Técnicas pueden ser del campo administrativo, asistencial o sanitario y cuando esta se aboca al diagnóstico o tratamiento de un problema clínico recibe el nombre de *Guía de Práctica Clínica (GPC)*, en este caso contienen recomendaciones basadas en la mejor evidencia científica aplicable, desarrolladas sistemáticamente de modo que orienten y faciliten el proceso de toma de decisiones para una apropiada y oportuna atención de salud.



Que, en el presente caso el proyecto de la "GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DEL SERVICIO DE CIRUGÍA ONCOLÓGICA DEL HOSPITAL CARLOS LANFRANCO LA HOZ" - 2025, ha sido realizada con la finalidad de proporcionar un marco de referencia actualizado y basado en evidencia científica, para el manejo integral de pacientes con diagnósticos oncológicos como el cáncer de ovario, cáncer de tiroides, cáncer de estómago, melanoma, cáncer de cérvix, cáncer de colon y recto y cáncer de mama; así como también asegurar un diagnóstico temprano, mejorar la calidad de vida de los pacientes, optimizar los resultados terapéuticos, homogenizando los procedimientos médicos en los diversos niveles de atención, garantizando la utilización adecuada de los recursos disponibles y disminuyendo la tasa de mortalidad.



Que, con Memorando N° 134 – 02 – 2025 – JDC – HCLLH/MINSA, de fecha 24 de febrero del 2025, el Jefe del Departamento de Cirugía del Hospital Carlos Lanfranco La Hoz, se dirige a la Jefa de Unidad de la Calidad para solicitar la revisión y aprobación de la "GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DEL SERVICIO DE CIRUGÍA ONCOLÓGICA DEL HOSPITAL CARLOS LANFRANCO LA HOZ" – 2025.



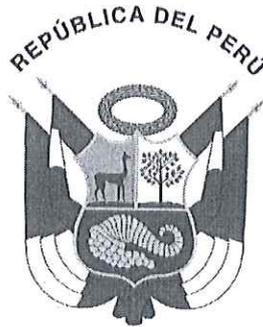
Que, mediante el Informe N° 007 – 02 – 2025 – AAM – UGC – HCLLH/MINSA, de fecha 25 de febrero del 2025, el responsable de la Auditoría Médica del Hospital Carlos Lanfranco La Hoz, procede a emitir opinión favorable respecto a la "GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DEL SERVICIO DE CIRUGÍA ONCOLÓGICA DEL HOSPITAL CARLOS LANFRANCO LA HOZ" – 2025 (07 patologías y 01 procedimiento).



Que, con el Proveído N° 003 – 02 – 2025 – UGC – HCLLH/MINSA, de fecha 27 de febrero del 2025, la Jefa de la Unidad de Gestión de la Calidad, hace suyo en todos sus extremos el Informe N° 007 – 02 – 2025 – AAM – UGC – HCLLH/MINSA, en ese sentido emite opinión favorable a la aprobación de la "GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DEL SERVICIO DE CIRUGÍA ONCOLÓGICA DEL HOSPITAL CARLOS LANFRANCO LA HOZ" - 2025, y remite el Expediente a la Dirección Ejecutiva del Hospital Carlos Lanfranco La Hoz, para su prosecución y atención correspondiente.



Que, mediante Hoja de Envío con fecha 27 de febrero del 2025, la Dirección Ejecutiva del Hospital Carlos Lanfranco La Hoz, remite el Expediente correspondiente a la aprobación de la "GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DEL SERVICIO DE CIRUGÍA ONCOLÓGICA DEL HOSPITAL CARLOS LANFRANCO LA HOZ" – 2025, a la Asesoría Legal para la emisión del Informe Legal y de corresponder la proyección del acto resolutorio de aprobación.



Resolución Directoral



Que, con Informe Legal N.º 059 – 03 – 2025 – AJ – HCLLH/MINSA, de fecha 04 de marzo del 2025, Asesoría Legal de Dirección Ejecutiva del Hospital Carlos Lanfranco La Hoz, concluye que la "GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DEL SERVICIO DE CIRUGÍA ONCOLÓGICA DEL HOSPITAL CARLOS LANFRANCO LA HOZ" – 2025, se encuentra dentro de lo establecido por la norma vigente y en consecuencia emite opinión favorable a su aprobación.



Que, con la finalidad de continuar con el desarrollo de las actividades y procesos técnicos administrativos a nivel institucional, así como alcanzar los objetivos y metas programadas en el Hospital Carlos Lanfranco La Hoz; resulta pertinente atender lo solicitado por el Departamento de Cirugía del Hospital Carlos Lanfranco, formalizándolo mediante la emisión del acto resolutivo en el que se apruebe la guía en mención, de conformidad con el marco normativo vigente.



Que, contando con el visto bueno de Dirección Ejecutiva, de la Jefatura de la Oficina de Administración, Jefatura de la Unidad de Gestión de la Calidad, Jefatura del Departamento de Cirugía, así como el de Asesoría Legal de Dirección Ejecutiva del Hospital Carlos Lanfranco La Hoz; y de conformidad con las facultades conferidas en el literal c) artículo 8 del Reglamento de Organización y Funciones del Hospital Carlos Lanfranco La Hoz, aprobado por Resolución Ministerial N.º 463-2010/MINSA;

SE RESUELVE:



ARTÍCULO PRIMERO: APROBAR la "GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DEL SERVICIO DE CIRUGÍA ONCOLÓGICA DEL HOSPITAL CARLOS LANFRANCO LA HOZ" – 2025, el mismo que como anexo forma parte integrante de la presente resolución.



ARTÍCULO SEGUNDO: DISPONER, que el Departamento de Cirugía, realice la implementación, aplicación y supervisión de la "GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DEL SERVICIO DE CIRUGÍA ONCOLÓGICA DEL HOSPITAL CARLOS LANFRANCO LA HOZ" – 2025.

ARTICULO TERCERO: ENCARGAR al responsable del Portal de Transparencia y Acceso a la información la publicación de la presente resolución en el Portal Institucional del Hospital Carlos Lanfranco La Hoz.

REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y ARCHÍVESE



MINISTERIO DE SALUD Hospital Carlos Lanfranco La Hoz

MC. Willy Gabriel De La Cruz López
CMP 055290 RME 041777
DIRECTOR EJECUTIVO HCLLM

WGDL/BVM
. OFICINA DE ADMINISTRACIÓN
. ASESORIA LEGAL
. UNIDAD DE GESTIÓN DE LA CALIDAD
. DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA
. RESPONSABLE DEL PORTAL DE TRANSPARENCIA Y ACCESO A LA INFORMACIÓN PÚBLICA.
. ARCHIVO

MINISTERIO DE SALUD

DIRECCIÓN DE SALUD V – LIMA CIUDAD

HOSPITAL CARLOS LANFRANCO LA HOZ

Y SERVICIOS BÁSICOS DE SALUD

**SERVICIO:
CIRUGÍA ONCOLÓGICA**

**GUIA DE PRACTICA
CLINICA**

**PUENTE PIEDRA – 2025
LIMA - PERÚ**

HOSPITAL CARLOS LANFRANCO LA HOZ

DIRECTOR EJECUTIVO

MC WILLY GABRIEL DE LA CRUZ LOPEZ

DIRECTOR ADMINISTRATIVO

ECON. LUIS ENRIQUE RONQUILLO SOTO

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA:

DOC. JOSÉ MIGUEL JORGE MESIA

SERVICIO: CIRUGÍA ONCOLÓGICA

PERSONAL ASISTENCIAL:

DR. AYALA GONZALES JORGE WIDER

INDICE

1. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de
Cáncer de Ovario. 1 - 24
2. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de
Cáncer de Tiroides. 25 - 53
3. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de
Cáncer de Estómago. 54 - 86
4. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de
Melanoma. 87 - 111
5. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de
Cáncer de Cérvix. 112 - 144
6. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de
Cáncer de Colon y Recto. 145 - 185
7. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de
Cáncer de Mama. 186 - 236

GUÍA PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE CÁNCER DE OVARIO

I. FINALIDAD.

La Guía Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Ovario tiene como finalidad proporcionar un marco de referencia actualizado y basado en evidencia científica para el manejo integral de las mujeres diagnosticadas con cáncer de ovario. El propósito es asegurar un diagnóstico temprano, mejorar la calidad de vida de las pacientes y optimizar los resultados terapéuticos mediante un enfoque multidisciplinario. Además, se busca homogeneizar los procedimientos médicos en diversos niveles de atención y garantizar la utilización adecuada de los recursos disponibles.

II. OBJETIVO.

El objetivo principal de la guía es proporcionar directrices claras y precisas para:

- Diagnóstico temprano y adecuado: Mejorar la precisión del diagnóstico del cáncer de ovario, con énfasis en los métodos de detección temprana, técnicas diagnósticas como la ecografía, tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (RM), biomarcadores (como CA-125) y otras herramientas diagnósticas.
- Estadificación y evaluación clínica: Establecer criterios para la estadificación del cáncer de ovario según el sistema de la FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia) y otros sistemas relevantes, con el fin de evaluar la extensión de la enfermedad y guiar las decisiones terapéuticas.
- Tratamiento personalizado: Orientar sobre las mejores estrategias terapéuticas para cada etapa del cáncer de ovario, incluyendo opciones de tratamiento quirúrgico, quimioterapia, terapia dirigida, inmunoterapia y tratamiento de mantenimiento. Se prioriza el tratamiento multidisciplinario, involucrando ginecólogos, oncólogos, radiólogos y otros especialistas.
- Manejo de efectos secundarios: Proporcionar estrategias para el manejo de los efectos adversos del tratamiento, mejorando la calidad de vida de las pacientes durante el proceso terapéutico.
- Prevención y seguimiento: Promover medidas preventivas para pacientes con alto riesgo, como la identificación de mujeres con mutaciones genéticas (por ejemplo, BRCA1/BRCA2) y un seguimiento adecuado de las pacientes tratadas, con el objetivo de prevenir recaídas y detectar complicaciones a tiempo.
- Educación y apoyo psicológico: Incluir pautas para el apoyo emocional y psicológico de las pacientes y sus familiares, reconociendo la importancia de abordar los aspectos psicosociales del tratamiento y el impacto emocional del diagnóstico de cáncer de ovario.



III. ÁMBITO DE APLICACIÓN.

De aplicación en todo el profesional médico especializado, enfermeras, técnicas de enfermería y todo el equipo multidisciplinario que participa en la atención del paciente.

IV. PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR.

4.1. NOMBRE Y CÓDIGO

Cáncer de ovario C56.9

V. CONSIDERACIONES GENERALES.

5.1. DEFINICIÓN

Cada mujer tiene dos ovarios que se encuentran a cada lado del útero. El ovario es un órgano, por tanto, intrapelvico (que se encuentra en la pelvis), con forma de almendra y una longitud máxima que oscila entre 2 y 4 centímetros.

Los ovarios desempeñan dos funciones importantes, que son:

- La producción del gameto femenino (ovocito). Cada mes durante la ovulación el ovario libera un ovocito que viaja por la trompa (pequeño conducto que comunica el ovario con el útero) hasta el útero.
- La secreción de hormonas femeninas. El ovario es la fuente principal de estrógeno y progesterona que son las hormonas femeninas implicadas en varios procesos como la regulación del ciclo menstrual, el embarazo, y el crecimiento de las mamas entre otros. En la menopausia los ovarios dejan de producir ovocitos y hormonas femeninas.



5.2. ETIOLOGÍA

La causa del cáncer de ovario continúa sin conocerse. El cáncer de ovario, como otros tumores malignos, se produce como consecuencia de una acumulación de alteraciones genéticas que causa un crecimiento y proliferación incontrolada de las células epiteliales, pero continúan sin conocerse el mecanismo o mecanismos que inducen dichas alteraciones.

Varios estudios epidemiológicos han identificado algunos factores que podrían aumentar el riesgo de la enfermedad:

Existen algunos estudios que indican que una dieta rica en grasa y la exposición al talco son factores de riesgo, sin embargo no se dispone de estudios concluyentes.

En cambio sí que se conoce la relación del cáncer de ovario con algunos factores hormonales y factores relacionados con la reproducción. Así, las mujeres que no

han tenido hijos tienen mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. En cambio, el riesgo de padecer cáncer de ovario disminuye en aquellas mujeres que han empleado anticonceptivos orales.

5.3. FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología del cáncer de ovario involucra una combinación de factores genéticos, moleculares, hormonales y ambientales. La alteración en las vías de señalización celular, la respuesta inmune y los procesos de invasión y metástasis son fundamentales en el desarrollo y progresión del cáncer. Dado que este tipo de cáncer a menudo se diagnostica en etapas avanzadas, la investigación continúa centrándose en mejorar la detección temprana y el tratamiento de la enfermedad.

5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Existen 3 tipos de cáncer de ovario: carcinoma epitelial, tumores de células germinales, tumores del estroma.

- Carcinoma epitelial: representa el 85-90% de los cánceres de ovario y será del que hablemos en adelante.
- Tumores de células germinales. Muy infrecuentes
- Tumores del estroma. Aún más infrecuentes.



El cáncer epitelial es la principal causa de mortalidad por cáncer ginecológico. Esto es debido, como veremos más adelante, a que la mayoría de pacientes (70-80%) se diagnostican en una etapa avanzada de la enfermedad.

La elevada mortalidad del cáncer de ovario se explica por dos razones:

- La ausencia de síntomas específicos al inicio, lo que motiva que la mayoría de pacientes se presenten con enfermedad diseminada al diagnóstico (que es más difícil de curar), y
- La ausencia de métodos de detección precoz (screening) que sean eficaces y estén validadas.

En cuanto a la edad de presentación, el cáncer de ovario es una enfermedad más frecuente en las mujeres postmenopáusicas, con la máxima incidencia entre los 50 y 75 años (la media está alrededor de los 63 años).

5.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

Alrededor del 20% de los cánceres de ovario son hereditarios, asociados en la mayoría de casos a mutaciones de los genes BRCA 1 y BRCA 2.

Estos genes forman parte del grupo de "genes supresores de tumores" y contienen la información para la producción de unas proteínas implicadas en la reparación del ADN y por tanto en el mantenimiento íntegro del genoma.

Parecen existir otros genes implicados, en mayor o menor grado, siendo considerado aún incierto el papel que tienen en el desarrollo del cáncer de ovario.

Es importante destacar que no todas las mujeres con mutaciones de BRCA van a desarrollar cáncer de ovario o mama.

Asimismo, existe la evidencia de que las pacientes portadoras de estas mutaciones tienen una mejor supervivencia. Entre las razones que se citan está el hecho de que son mujeres con controles más exhaustivos y que pueden ser diagnosticadas en una fase más precoz de la enfermedad.

5.5.1. Medio Ambiente

Los factores ambientales juegan un papel importante en el riesgo de desarrollar cáncer de ovario. La exposición a sustancias químicas tóxicas, como pesticidas, asbestos, radiación, y productos plásticos, son solo algunos ejemplos de cómo el entorno puede contribuir al riesgo de cáncer ovárico. Además, las condiciones de vida y trabajo también pueden influir en la incidencia de esta enfermedad. La prevención del cáncer de ovario a nivel ambiental implica reducir la exposición a estos factores y promover regulaciones más estrictas sobre productos químicos y contaminantes ambientales.

5.5.2. Estilos de Vida

Dieta y Nutrición

- Consumo de grasas saturadas: Una dieta rica en grasas saturadas, típicamente proveniente de alimentos procesados, carnes rojas y frituras, ha sido asociada con un mayor riesgo de cáncer de ovario. Se cree que las grasas pueden influir en los niveles de estrógenos, lo que podría favorecer el desarrollo de ciertos tipos de cáncer ovárico.
- Deficiencias nutricionales: La falta de ciertos nutrientes esenciales, como el ácido fólico y la vitamina D, puede contribuir a la mayor susceptibilidad al cáncer de ovario. Una dieta deficiente en antioxidantes y fibra también podría influir en el riesgo de desarrollar esta enfermedad.
- Consumo de alcohol y tabaco: Aunque el consumo de alcohol no se ha asociado de manera concluyente con el cáncer de ovario, el tabaquismo sí ha sido relacionado con un aumento en el riesgo, especialmente en tipos específicos de cáncer de ovario, como el carcinoma mucinoso. El humo del tabaco contiene sustancias químicas que pueden alterar las células ováricas y favorecer el desarrollo tumoral.

Obesidad y Actividad Física

- Obesidad: El exceso de peso corporal está relacionado con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de ovario. La obesidad, especialmente la obesidad



abdominal, puede alterar los niveles hormonales, especialmente el aumento de los estrógenos, lo que favorece el desarrollo de tumores en los ovarios. Además, la inflamación crónica asociada con la obesidad también puede contribuir al riesgo de cáncer.

- Falta de ejercicio físico: La inactividad física se ha relacionado con una mayor incidencia de diversos tipos de cáncer, incluido el cáncer de ovario. El ejercicio regular puede ayudar a mantener un peso saludable, reducir la inflamación y equilibrar los niveles hormonales, lo que podría reducir el riesgo de cáncer de ovario.

Hormonas y Terapias Hormonales

- Terapias hormonales sustitutivas: El uso prolongado de terapias hormonales, especialmente el tratamiento con estrógenos sin progesterona, puede aumentar el riesgo de cáncer de ovario. Estas terapias se utilizan comúnmente para tratar los síntomas de la menopausia, pero algunos estudios sugieren que el uso prolongado podría aumentar el riesgo de desarrollar ciertos tipos de cáncer de ovario.
- Anticonceptivos orales: Aunque los anticonceptivos orales tienen beneficios protectores al reducir el riesgo de cáncer de ovario, es importante señalar que la relación entre los anticonceptivos y el cáncer de ovario sigue siendo compleja. En general, el uso a largo plazo (más de 5 años) de anticonceptivos orales está asociado con una disminución en el riesgo de cáncer de ovario.



Embarazo y Lactancia

- Maternidad: Las mujeres que han tenido varios hijos parecen tener un menor riesgo de cáncer de ovario en comparación con aquellas que no han tenido hijos. El embarazo y el parto pueden reducir el riesgo, ya que la ovulación es interrumpida durante el embarazo, lo que disminuye el número de ciclos menstruales a lo largo de la vida de una mujer.
- Lactancia: La lactancia también parece tener un efecto protector, probablemente porque la menstruación se suspende durante la lactancia, lo que reduce la exposición a los niveles de estrógenos circulantes.

Circunstancias Reproductivas

- Menarquía temprana y menopausia tardía: Las mujeres que tienen su primera menstruación (menarquia) a una edad temprana o que experimentan la menopausia a una edad tardía tienen una mayor exposición a los estrógenos a lo largo de su vida, lo que puede aumentar el riesgo de cáncer de ovario.
- Uso de anticonceptivos y fertilización in vitro (FIV): Aunque los anticonceptivos orales y la FIV pueden tener un impacto en la salud hormonal, los estudios muestran que las mujeres que han utilizado

anticonceptivos orales durante varios años tienen un riesgo más bajo de cáncer de ovario.

5.5.3. Factores hereditarios

Los criterios para el diagnóstico clínico de un cáncer de mama-ovario hereditarios son:

- Un caso de cáncer de mama menor o igual a 40 años.
- Diagnóstico de cáncer de mama y ovario en la misma paciente.
- Dos o más casos de cáncer de mama, uno de los cuales es bilateral o en menor de 50 años.
- Un caso de cáncer de mama en mujer de menos de 50 años o bilateral, y un caso de cáncer de ovario en familiares de primer o segundo grado.
- Tres casos de cáncer de mama y ovario (al menos 1 caso de ovario) en familiares de primer o segundo grado.
- Dos casos de cáncer de ovario en familiares de primer o segundo grado.
- Un caso de cáncer de mama en varón y al menos 1 familiar de primer o segundo grado con cáncer de mama u ovario.

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS.

6.1. CUADRO CLÍNICO

6.1.1. Signos y Síntomas

Habitualmente las etapas iniciales del cáncer de ovario suelen cursar sin síntomas, o con síntomas muy leves que pasan desapercibidos y se confunden con procesos benignos.

En la cavidad abdominal el tumor puede crecer y diseminarse de manera silente, de manera que cuando causa síntomas ya suele estar diseminado. Incluso los primeros síntomas en las etapas avanzadas son habitualmente bastante vagos en forma de molestias inespecíficas abdominales, por lo que es frecuente que sean ignorados o confundidos con procesos benignos como dispepsia o "gases".

El cáncer de ovario es por tanto difícil de diagnosticar precozmente, y esta es la principal causa de su elevada mortalidad.

A medida que el tumor crece puede comenzar a aparecer algunos síntomas como pérdida de apetito, sensación de plenitud abdominal tras la comida (aunque esta sea frugal), o pérdida de peso.

En general, se suele acumular líquido en el abdomen causando lo que denominamos ascitis, que puede ser muy importante, y causar distensión de la cavidad abdominal.



También se puede acumular líquido en la pleura en torno a los pulmones y producir dificultad para respirar o sensación de falta de aire.

Por otra parte, el crecimiento de una masa ovárica en la pelvis puede afectar a las estructuras vecinas, principalmente la vejiga y el recto causando síntomas como disuria (dolor o molestia al orinar), diarrea o estreñimiento, y dolor abdominal o pélvico.

6 1.2 Interacción cronológica

Inicio de los síntomas:

Los síntomas suelen ser graduales y pueden ser confundidos con otras condiciones benignas, lo que retrasa el diagnóstico. Estos síntomas pueden persistir durante semanas o meses antes de que se busque atención médica.

Diagnóstico:

El diagnóstico se realiza después de que los síntomas persisten y empeoran. Se confirma mediante pruebas de imagen (como ecografía, TC) y biomarcadores (como CA-125), seguido de una biopsia si es necesario.

Estadificación:

Una vez confirmado el diagnóstico, se realiza la estadificación del cáncer para determinar el alcance de la enfermedad y su extensión a otros órganos.

Tratamiento:

El tratamiento del cáncer de ovario depende de la etapa en la que se detecte. La cirugía y la quimioterapia son los tratamientos principales, aunque en algunos casos se puede usar terapia dirigida o inmunoterapia.

Seguimiento:

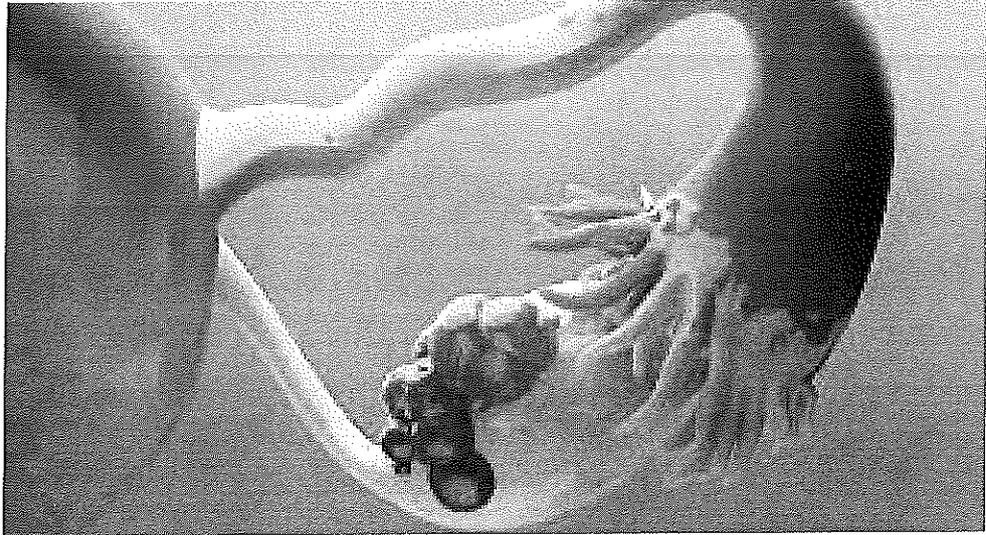
Después del tratamiento, las pacientes son monitoreadas de manera regular para detectar cualquier signo de recurrencia o metástasis. Los seguimientos incluyen imágenes periódicas y análisis de biomarcadores como el CA-125.

Recurrencia:

Si el cáncer de ovario recurre, puede ser necesario iniciar un nuevo ciclo de tratamiento con quimioterapia o terapia dirigida. La recurrencia del cáncer puede ocurrir meses o incluso años después del tratamiento inicial.

6.1.3 Gráficos, diagramas, fotografías





6.2. DIAGNÓSTICO

6.2.1. Criterios de Diagnóstico

Ante la sospecha de cáncer de ovario, lo primero que se debe realizar a la paciente es una evaluación general consistente en:

- Una historia clínica completa y una exploración física minuciosa con exploración de la pelvis y exploración ginecológica realizada por un ginecólogo, luego un cirujano oncólogo y/o gineco-oncólogo.
- Análisis de sangre que incluya marcadores tumorales.
- Exploraciones radiológicas, como TAC, PET-TAC o RMN.
- Otras pruebas que se deben realizar son exploraciones radiológicas, es decir pruebas de imagen. Las exploraciones radiológicas que se suelen realizar son:
- Ecografía ginecológica: consiste en la introducción de una sonda de ecografía por vía vaginal. Permite identificar con bastante precisión los ovarios y detectar tumores ováricos así como la presencia de líquido libre en la cavidad pélvica. Esta prueba es necesaria.
- Tomografía Axial Computerizada de abdomen y pelvis: el TAC nos proporciona abundante información sobre el tamaño y localización del tumor en la pelvis, la presencia de afectación de ganglios linfáticos regionales, la existencia de ascitis (líquido libre en la cavidad abdominal) y la presencia de metástasis viscerales en bazo o hígado (que suelen ser poco frecuentes en esta enfermedad).
- El TAC también puede detectar implantes peritoneales (implantes tumorales en la cavidad abdominal) que son muy frecuentes en el cáncer de ovario. No obstante, el TAC no suele detectar implantes de menos de 1-2 centímetros, por lo que con frecuencia en los estadios avanzados existe más enfermedad de la que detecta el TAC.



6.2.2. Diagnóstico diferencial

- Resonancia Nuclear Magnética (RNM): en general no es una prueba que se haga de rutina. Puede ser más útil que el TAC para detectar la infiltración de órganos pélvicos (como vejiga o recto) por el tumor. rara vez es necesario realizar una RNM.
- Ocasionalmente se realiza una cistoscopia para conocer si está infiltrada la vejiga o una rectoscopia para conocer si está infiltrado el recto, antes de programar la cirugía.
- También se debe realizar la cuantificación del marcador tumoral CA 125. Esta prueba consiste en un análisis de sangre por el que se mide dicha proteína en el suero de la paciente, ya que en general está aumentada en las pacientes que padecen un cáncer de ovario.
- Sin embargo, hay pacientes que no presentan elevación del marcador CA 125, y además, puede estar aumentado también en enfermedades benignas que cursan con ascitis (líquido en la cavidad abdominal) o inflamación de la cavidad peritoneal.
- La utilidad principal de esta prueba radica en el seguimiento de la enfermedad, puesto que suele existir una correlación entre el nivel de CA 125 y la actividad de la enfermedad.
- En toda paciente con el diagnóstico clínico de tumor de ovario se debe realizar una laparotomía para la toma de biopsia, pues es la prueba que nos servirá para realizar a la vez el diagnóstico definitivo y la estadificación de la enfermedad. La laparotomía puede ir precedida de una laparoscopia exploradora para definir mejor las opciones de una cirugía óptima.



6.3. EXÁMENES AUXILIARES

6.3.1. De Patología Clínica

Biomarcadores Tumorales:

CA-125 (Antígeno Cancerígeno 125): Este es el marcador tumoral más utilizado en el cáncer de ovario. Aunque no es específico, niveles elevados de CA-125 son frecuentes en mujeres con cáncer de ovario, especialmente en aquellos tipos epiteliales. Un CA-125 elevado también puede observarse en otras condiciones benignas (como endometriosis o miomas).

HE4 (Human Epididymis Protein 4): Este biomarcador se ha mostrado más específico que CA-125 en algunos subtipos de cáncer de ovario, y se utiliza junto con el CA-125 para mejorar la precisión en la evaluación de masas ováricas.

Alfa-fetoproteína (AFP) y gonadotropina coriónica humana (hCG): Son útiles en el diagnóstico de tumores germinales, que son menos comunes que los tumores epiteliales.

Hemograma Completo:

Este examen permite evaluar el estado hematológico general de la paciente. La anemia, leucocitosis (aumento de leucocitos) y trombocitosis (aumento de plaquetas) son comunes en mujeres con cáncer de ovario avanzado, lo que indica una posible diseminación o inflamación sistémica.

Pruebas de Función Hepática y Renal:

Se realizan para evaluar la función general de los órganos y detectar posibles metástasis en el hígado o riñones, lo que es relevante para la estadificación del cáncer y para el ajuste del tratamiento (especialmente en quimioterapia).

Pruebas de Coagulación:

Dado que algunas pacientes con cáncer de ovario pueden desarrollar trombosis o coagulopatías, las pruebas de coagulación pueden ser útiles para evaluar el riesgo de complicaciones y ajustar la estrategia terapéutica.

6.3.2. De Imágenes

Ecografía Transvaginal:

Es el estudio inicial más utilizado para evaluar las masas ováricas. Permite observar características como el tamaño, la forma, la consistencia y el flujo sanguíneo de las lesiones. Es particularmente útil para detectar tumores en mujeres con síntomas ginecológicos.

Tomografía Computarizada (TC):

La TC abdominal y pélvica es un examen fundamental para evaluar la extensión local y a distancia de la enfermedad. Permite detectar metástasis en ganglios linfáticos, hígado, bazo, y otros órganos cercanos. También ayuda a determinar la resecabilidad del tumor antes de la cirugía.

Resonancia Magnética (RM):

La RM es especialmente útil cuando se requieren imágenes de alta resolución para evaluar la naturaleza de las lesiones ováricas o diferenciar entre lesiones benignas y malignas. Se usa también para estudiar la invasión de estructuras adyacentes y para obtener detalles más precisos cuando la TC no es suficiente.

Tomografía por Emisión de Positrones (PET-CT):

El PET-CT es útil para detectar metástasis distantes, especialmente cuando otras pruebas de imágenes no han revelado la extensión completa de la enfermedad. Este



examen combina imágenes de alta resolución con información metabólica, lo que es útil en el seguimiento del tratamiento.

Radiografía de Tórax:

Aunque no es un examen específico para cáncer de ovario, la radiografía de tórax se realiza para detectar posibles metástasis pulmonares, una complicación en estadios avanzados de la enfermedad.

Ecografía Doppler:

Es una herramienta adicional que puede ser útil para evaluar el flujo sanguíneo en masas ováricas, lo que puede indicar la vascularización del tumor y ayudar a diferenciar entre lesiones benignas y malignas.

6.3.3. De Exámenes especializados complementarios

Laparoscopia:

La laparoscopia es una técnica invasiva que se utiliza tanto con fines diagnósticos como terapéuticos. Permite obtener muestras de tejido del ovario y otros órganos abdominales para su análisis histológico. Es útil para confirmar la presencia de cáncer en casos donde las pruebas de imágenes no son concluyentes, y también es parte de la estadificación quirúrgica.

Biopsia por Aspiración con Aguja Fina (BAAF):

Si se encuentra una masa sospechosa, la biopsia por aspiración con aguja fina puede obtener muestras para confirmar la presencia de células malignas. Esto es especialmente útil cuando no es posible realizar una cirugía inmediata o cuando la masa es inaccesible por otras vías.

Estudio Genético y Mutaciones Hereditarias:

Las pruebas genéticas son fundamentales para identificar mutaciones en genes como BRCA1 y BRCA2, que aumentan el riesgo de cáncer de ovario. Además, identificar mutaciones genéticas puede influir en las decisiones de tratamiento, como el uso de inhibidores de PARP en pacientes con estas mutaciones. También es útil para el asesoramiento genético a la paciente y su familia.

Inmunohistoquímica y Biología Molecular:

La inmunohistoquímica se utiliza para identificar ciertos marcadores en el tejido tumoral, lo que permite clasificar los subtipos de cáncer de ovario (epitelial, germinal, estromal). El análisis de la biología molecular también ayuda a determinar la agresividad del tumor y su respuesta potencial a terapias dirigidas.



Análisis de Microsatélites (MSI) e Inestabilidad Genómica:

Estos exámenes ayudan a identificar la inestabilidad en los microsatélites (MSI), que puede estar presente en ciertos tipos de cáncer de ovario, especialmente en aquellos relacionados con mutaciones en el sistema de reparación del ADN, como el síndrome de Lynch.

Pruebas de Función Endocrina:

En ciertos casos, se pueden realizar pruebas hormonales para evaluar el estado endocrino de la paciente, especialmente en tumores estromales de ovario que pueden producir hormonas (como estrógenos y progesterona) que afectan el curso de la enfermedad.

6.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

El manejo del cáncer de ovario varía según el nivel de complejidad y la capacidad resolutive del centro de salud donde se realice el tratamiento. Esto implica la utilización de un enfoque adaptado para cada nivel de atención: primario, secundario y terciario. A continuación, se detallan los aspectos clave del manejo, incluyendo medidas generales, tratamiento, efectos adversos, y signos de alarma, entre otros.

6.4.1. Medidas generales y preventivas

Las medidas generales y preventivas en el manejo del cáncer de ovario están centradas en la prevención secundaria (detección temprana) y la reducción de riesgos asociados al desarrollo de la enfermedad.

Detección temprana:

Exámenes ginecológicos regulares: Las mujeres con antecedentes familiares de cáncer de ovario o con mutaciones genéticas (por ejemplo, BRCA1 o BRCA2) deben someterse a exámenes de detección más frecuentes.

Ecografía transvaginal y pruebas de CA-125: Aunque no son diagnósticas, estas pruebas son útiles en mujeres con alto riesgo para detectar anomalías de manera temprana.

Prevención de la obesidad:

La obesidad se ha identificado como un factor de riesgo para el cáncer de ovario. Promover un estilo de vida saludable con dieta balanceada y ejercicio regular es fundamental.



Control del uso de anticonceptivos:

El uso de anticonceptivos orales a largo plazo puede reducir el riesgo de cáncer de ovario, especialmente en mujeres con antecedentes familiares o con otros factores de riesgo.

Prevención en mujeres con mutaciones genéticas:

En mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA1 o BRCA2, se puede recomendar salpingectomía bilateral o ooforectomía profiláctica (extirpación de los ovarios y las trompas de falopio) para reducir el riesgo.

6.4.2 Estadificación

Primera Cirugía Del Cáncer De Ovario: Laparotomía Diagnóstica y de Estadificación

Ante la sospecha clínica de cáncer de ovario, la primera maniobra diagnóstica y terapéutica debe consistir en una laparotomía (apertura quirúrgica de la cavidad abdominal) con fines diagnósticos, de estadificación y terapéuticos. Sin embargo, en ocasiones puede ser recomendable una laparoscopia previa para determinar si la cirugía recomendada es posible, además de permitir una biopsia apropiada.

El diagnóstico definitivo de un cáncer de ovario requiere el análisis histopatológico (por el Servicio de Anatomía Patológica) del tumor ovárico. Además, a diferencia de otros tumores, la estadificación (determinación de la extensión de la enfermedad) del cáncer de ovario es quirúrgica, pues es precisa la visualización directa de toda la cavidad abdominal.

Dicha exploración debe ser realizada por un cirujano oncólogo y/o ginecólogo oncólogo con experiencia en el tratamiento de cáncer de ovario. La intervención de laparotomía de estadificación es una intervención compleja en la que se debe realizar una exploración minuciosa de la cavidad abdominal y pélvica, así como de los ganglios linfáticos con el fin de determinar con exactitud la extensión de la enfermedad.

Tras esta primera aproximación, lo habitual es que se extirpe el ovario tumoral o una muestra de tejido, con el fin de que el patólogo (médico especialista en Anatomía Patológica) realice un primer diagnóstico durante la intervención (diagnóstico intraoperatorio).

En caso de que el patólogo confirme que se trata de un cáncer de ovario, el cirujano oncólogo y/o ginecólogo oncólogo proseguirá con la cirugía puesto que el tratamiento inicial del cáncer de ovario es quirúrgico.



Estadios

Como en otros tumores, el cáncer de ovario se clasifica en varios estadios según la extensión de la enfermedad (Tabla 1).

El estadio de la enfermedad (su grado de extensión) es el factor pronóstico más importante. Así, las pacientes con tumores en estadios iniciales (estadios I y II) tienen una mayor supervivencia que las pacientes con tumores avanzados (estadios III y IV), y menor probabilidad de recurrencia tras el tratamiento (Tabla 2).

Tabla 1: Estadificación quirúrgica del cáncer de ovario (Estadios de la FIGO)

I	Tumor limitado a los ovarios
IA	Tumor limitado a un ovario o trompa de Falopio, sin ascitis, sin implantes en la superficie del ovario y con la cápsula del ovario intacta.
IB	Tumor limitado a ambos ovarios o trompas, sin ascitis, sin implantes en la superficie del ovario y con la cápsula del ovario intacta.
IC	Tumor limitado a uno o ambos ovarios o trompas, con alguno de los siguientes: IC1: Diseminación quirúrgica. IC2: Cápsula rota o con implantes en la superficie ovárica o trompas. IC3: Células neoplásicas en ascitis o lavados peritoneales.
II	El tumor afecta a uno o ambos ovarios con extensión a órganos o estructuras de la pelvis o cáncer primario peritoneal
IIA	Extensión al útero o a las trompas de Falopio.
IIB	Extensión a otros tejidos pélvicos.
III	Tumor en uno o ambos ovarios o trompas, con implantes fuera de la pelvis y/o en los ganglios linfáticos retroperitoneales pélvicos o para-aórticos



III A1	Tumor con afectación solo de ganglios retroperitoneales (confirmados histológicamente). III A1i: Tamaño de los ganglios hasta 10 mm. III A1ii: Tamaño superior a 10 mm.
III A2	Tumor con implantes microscópicos fuera de la pelvis (en la cavidad abdominal), con o sin afectación ganglionar retroperitoneal.
III B	Tumor macroscópico con implantes de 2cm o menos fuera de la pelvis (en la cavidad abdominal), con o sin ganglios retroperitoneales afectados.
III C	Tumor macroscópico con implantes de 2cm o más, fuera de la pelvis (en la cavidad abdominal), con o sin ganglios retroperitoneales afectados. Incluye extensión a la cápsula hepática o bazo.
IV	Presencia de metástasis a distancia. Incluye derrame pleural, parénquima hepático o de bazo, ganglios inguinales o extraabdominales, invasión transmural de intestino. IVA: Presencia de derrame pleural con células neoplásicas. IVB: Extensión fuera de la cavidad abdominal (excepto derrame pleural) o en el parénquima hepático y/o bazo, ganglios inguinales o extraabdominales, invasión transmural de intestino.

6.4.3. Terapéutica

El tratamiento del cáncer de ovario consiste en la combinación de cirugía con la extirpación quirúrgica de todo el tumor existente visible, seguido de quimioterapia.

Conceptos generales

En el tratamiento del cáncer de ovario participa un equipo de especialistas formado principalmente por ginecólogos-cirujanos y oncólogos médicos. El tratamiento de una paciente determinada depende de varios factores de los cuales los más importantes son el grado de extensión de la enfermedad y la situación clínica de la paciente.

El tratamiento del cáncer de ovario consiste en la extirpación quirúrgica de todo el tumor existente, visible. Lo que se conoce como Cirugía óptima. Seguido en la mayoría de las ocasiones por un tratamiento de quimioterapia.

TRATAMIENTO DE LOS ESTADIOS INICIALES

Cuando al intervenir una paciente con la sospecha de cáncer de ovario, el cirujano oncólogo y/o ginecólogo oncólogo se encuentra una masa en el ovario sin evidencia de que exista enfermedad diseminada por el abdomen o la pelvis, lo primero que realiza es la extirpación de dicho ovario y lo remite al patólogo (biopsia congelación).



Una vez confirmado que se trata de un cáncer de ovario, el cirujano continúa la intervención con el fin de completar la estadificación de la enfermedad para conocer con detalle si la enfermedad ha podido extenderse fuera del ovario. Dicho proceso de estadificación se realiza mediante un protocolo quirúrgico que incluye lo siguiente:

- La extirpación del otro ovario y del útero.
- Extirpación de parte de la grasa que se encuentra por delante del intestino (omento).
- Toma de muestras (biopsias) en varias localizaciones de la cavidad abdominal y en cualquier zona sospechosa. Parietocolicos, cúpulas diafragmáticas.
- Toma de biopsias de los ganglios linfáticos pélvicos bilaterales.
- El análisis patológico de todas estas muestras determinará la estadificación definitiva de la enfermedad

En la mayoría de pacientes con estadio I (tumor limitado a los ovarios), la cirugía consigue la curación de la enfermedad. Sin embargo, existe un 20-30% de pacientes que presentaran recaída de la enfermedad y que teóricamente se pueden beneficiar de un tratamiento médico complementario a la cirugía.

Los factores que se han asociado a un mayor riesgo de recaída son:

- El grado histológico: Las pacientes con tumores grado 3 tienen una supervivencia menor que las pacientes con grado 1.
- El estadio: la supervivencia a 5 años tras la cirugía sin tratamiento complementario es superior al 90% en estadios IA-IB y se sitúa en torno al 70-80% en estadios IC.
- La ruptura de la cápsula ovárica, bien durante la cirugía o antes de la misma.

Sobre la base de estos factores pronósticos se han dividido a las pacientes en dos grandes grupos (tabla 3): 1) pacientes de bajo riesgo, que presentan una supervivencia a 5 años superior al 90 % y no requieren tratamiento complementario tras la cirugía, y 2) pacientes de alto riesgo, que son aquellas que presentan mayor probabilidad de recaída a 5 años (riesgo de recaída 20-40%) y se podrían beneficiar de un tratamiento complementario.



Tabla 3. Grupos de riesgo en cáncer de ovario inicial	
BAJO RIESGO	ALTO RIESGO
IA-IB grado 1	Grado 2-3 IC-II Células claras
NO indicación de quimioterapia complementaria	SI indicación de quimioterapia complementaria

En conclusión, con el fin de evitar la recurrencia y aumentar la supervivencia, la mayoría de las pacientes suelen recibir un tratamiento complementario con quimioterapia basada en paclitaxel y carboplatino.

Tan sólo en las pacientes con tumores muy precoces en estadios IA-IB de bajo grado (grado 1) se recomienda exclusivamente hacer seguimiento, pues la cirugía sola es prácticamente curativa.

En algunas pacientes seleccionadas (aquellas con recaída en escasas localizaciones y/o tardía, y con buena situación clínica general) se puede plantear además una cirugía de rescate (con los mismos objetivos que en la cirugía primaria, es decir obtener una resección completa del tumor) seguida de tratamiento al igual que en la primera línea. En estos casos, los resultados son mejores que utilizar solo quimioterapia.



TRATAMIENTO DE LOS ESTADIOS AVANZADOS

Cirugía como tratamiento inicial en los estadios avanzados

Lo que suele encontrar el cirujano-ginecólogo al abrir la cavidad peritoneal en las pacientes con estadios avanzados, es que el tumor se ha extendido fuera de los ovarios y presenta múltiples implantes de diferentes tamaños en la cavidad abdominal y pélvico.

En estas pacientes, además del procedimiento quirúrgico que se realiza en los estadios iniciales (extirpación del útero y los ovarios) debe intentarse extirpar, todo el tumor visible existente en la cavidad abdominal incluyendo, si es necesario, segmento intestinal, áreas hepáticas o de bazo...

El objetivo es intentar quitar todo el tumor visible, puesto que se sabe que en aquellas pacientes en las que no se deja tumor macroscópicamente visible presentan mayor supervivencia que aquellas en las que se deja tumor residual.

Esta cirugía (citorreductora) no siempre es posible, considerándose óptima sólo cuando no queda enfermedad residual. En estos casos, se consigue un aumento de la supervivencia.

Tratamiento de quimioterapia como tratamiento inicial en estadios avanzados (neoadyuvante)

Se define así aquel tratamiento de quimioterapia que se efectúa antes de la cirugía.

Limitada a aquellos casos en los que el cirujano prevé la imposibilidad de obtener una cirugía óptima. Con ella se busca reducir el volumen del tumor para que el cirujano pueda conseguir una cirugía óptima.

Los esquemas de tratamiento y los fármacos que se administran son los mismos que en caso de la quimioterapia adyuvante, que se comenta a continuación. Habitualmente se administran 3 o 4 tratamientos.

Con la quimioterapia neoadyuvante se pretende obtener una reducción del tumor, suficiente para que seguidamente se practique la cirugía, con más opciones de conseguir una citorreducción óptima.

La cirugía efectuada tras quimioterapia neoadyuvante se denomina Cirugía de Intervalo.

Tratamiento de quimioterapia tras la cirugía (adyuvante)

El tratamiento estándar actual y mayoritariamente empleado es una combinación de paclitaxel y carboplatino administrados por vía intravenosa cada 21 días por 6 ciclos.

También se puede administrar el paclitaxel en una pauta semanal. Sin embargo, este esquema que denominamos "dosis densas". No ha demostrado ser superior al tratamiento estándar.

Los efectos secundarios más frecuentes de la combinación de paclitaxel y carboplatino son:

- Náuseas y vómitos.
- Alopecia.
- Bajada de leucocitos (leucopenia), plaquetas (trombopenia) y glóbulos rojos (anemia), que rara vez causan episodios de fiebre por bajada de defensas o sangrado por descenso de plaquetas.
- Neuropatía sensitiva, que consiste en alteraciones sensitivas de pies y manos con una distribución en guante y calcetín caracterizadas por: hormigueo, acorchamiento, dolor, pérdida de sensibilidad...



- Mialgias y artralgias, que consisten en dolores musculares y articulares moderados (a veces severos) que aparecen entre los 2-5 días tras la administración de paclitaxel y suelen resolverse espontáneamente en 3-4 días.

Hay dos opciones, el mismo tipo utilizado como neoadyuvante y la intraperitoneal (directamente en la cavidad abdominal a través de un catéter).

Esta última se fundamenta en varios principios:

- El cáncer de ovario es una enfermedad limitada a la cavidad peritoneal durante casi toda su evolución.
- Los fármacos administrados directamente en la cavidad peritoneal alcanzan una concentración dentro la cavidad mucho mayor que cuando se administran por vía intravenosa.
- Existe una relación entre dosis de quimioterapia y respuesta en cáncer de ovario.
- La quimioterapia intraperitoneal atraviesa escasos milímetros dentro del tumor por lo que este procedimiento sólo se puede usar en pacientes con cáncer de ovario avanzado en los que se consigue una citorreducción completa (no dejar ningún residuo de tumor) o implantes residuales de menos de 10 mm.



Existen datos procedentes de ensayos clínicos comparativos que demuestran un aumento de supervivencia con la administración de quimioterapia intraperitoneal frente a la administración intravenosa en pacientes con cáncer de ovario avanzado tras una citorreducción completa (no dejar ningún residuo de tumor) o con implantes residuales de menos de 10 mm).

Actualmente, la quimioterapia intraperitoneal se considera una opción estándar en pacientes con citorreducción óptima debido al aumento de supervivencia demostrado. Es una alternativa que debe considerarse en centros especializados para pacientes con buen estado general y una adecuada cirugía.

Inmunoterapia

También en cáncer de ovario la inmunoterapia ha irrumpido recientemente como una nueva opción de tratamiento. Hoy en día aún se están desarrollando los ensayos clínicos destinados a demostrar su posible eficacia.

6.4.4. Efectos adversos o colaterales con el tratamiento

Quimioterapia:

- Náuseas y vómitos: Son efectos secundarios comunes debido a la quimioterapia, pero pueden controlarse con medicamentos antieméticos.
- Caída del cabello: La pérdida temporal del cabello es frecuente con los regímenes de quimioterapia.
- Fatiga: La fatiga severa es un efecto secundario común de la quimioterapia y puede durar semanas o meses después del tratamiento.
- Neutropenia: La disminución de glóbulos blancos aumenta el riesgo de infecciones.
- Toxicidad renal o hepática: Algunos medicamentos quimioterápicos pueden causar daño a los riñones o al hígado.

Cirugía:

- Dolor postoperatorio: Las pacientes pueden experimentar dolor después de la cirugía, aunque se controla con analgésicos.
- Riesgo de infecciones: Como en cualquier cirugía, las infecciones son una complicación posible.
- Cambios hormonales: En pacientes que se someten a una ooforectomía (extirpación de ovarios), puede haber síntomas de menopausia precoz si la cirugía afecta a los ovarios.



Terapias Dirigidas:

- Efectos gastrointestinales: Náuseas, diarrea y pérdida de apetito son efectos comunes con terapias dirigidas como los inhibidores de PARP.
- Fatiga y riesgo de infecciones también pueden estar asociados.

6.4.5. Signos de alarma

- Aumento del dolor abdominal o pélvico.
- Distensión abdominal persistente o aumento de la circunferencia abdominal.
- Sangrado vaginal anormal, especialmente después de la menopausia.
- Dificultad para respirar o dolor en el pecho, lo que podría indicar metástasis pulmonar.
- Pérdida de peso inexplicada y pérdida de apetito continua.
- Fiebre persistente y escalofríos.
- Fatiga severa que no mejora con el descanso.

6.4.6. Criterios de Alta

- Recuperación de la cirugía: La paciente debe haber recuperado adecuadamente de la cirugía (si es que fue necesaria), con heridas quirúrgicas cicatrizadas y sin signos de infección.
- Control de efectos secundarios: Los efectos secundarios de la quimioterapia o las terapias dirigidas deben estar bajo control, con náuseas y dolor gestionados apropiadamente.
- Estabilidad de la condición clínica: No debe haber signos de infección, sangrado o complicaciones postoperatorias.
- Plan de seguimiento establecido: El alta debe ir acompañada de un plan de seguimiento para controlar la posible recurrencia y efectos secundarios del tratamiento.

6.4.7. Pronóstico

- Los dos factores pronóstico más importantes son el estadio y el tumor residual tras la cirugía.
- Otros factores a considerar como favorables son: edad más joven, buen estado funcional, tipo celular serosopapilar, tumor bien diferenciado, ausencia de líquido abdominal, presencia de mutación de BRCA.
- La supervivencia global del cáncer de ovario se aproxima al 50%, sin embargo, varía en función de los distintos factores pronóstico mencionados anteriormente, siendo el principal la extensión de la enfermedad al diagnóstico. En la Tabla 2 se recoge la supervivencia estimada a 5 años del cáncer epitelial de ovario en función del estadio. (Las estadísticas en cáncer deben ser valoradas con cautela.
- Las cifras que se expresan se basan en el análisis de miles de casos, pero la supervivencia específica de una paciente individual puede ser diferente por diversos motivos, por ejemplo: el resultado de la cirugía.



Tabla 2. Supervivencia estimada a 5 años según el estadio FIGO	
Estadio I. Tumor limitado al ovario	90%
Estadio II. Tumor extendido a órganos vecinos	65-70%
Estadio III y IV. Tumor extendido a distancia	20-30%

6.5. COMPLICACIONES

El manejo del cáncer de ovario puede estar asociado con varias complicaciones:

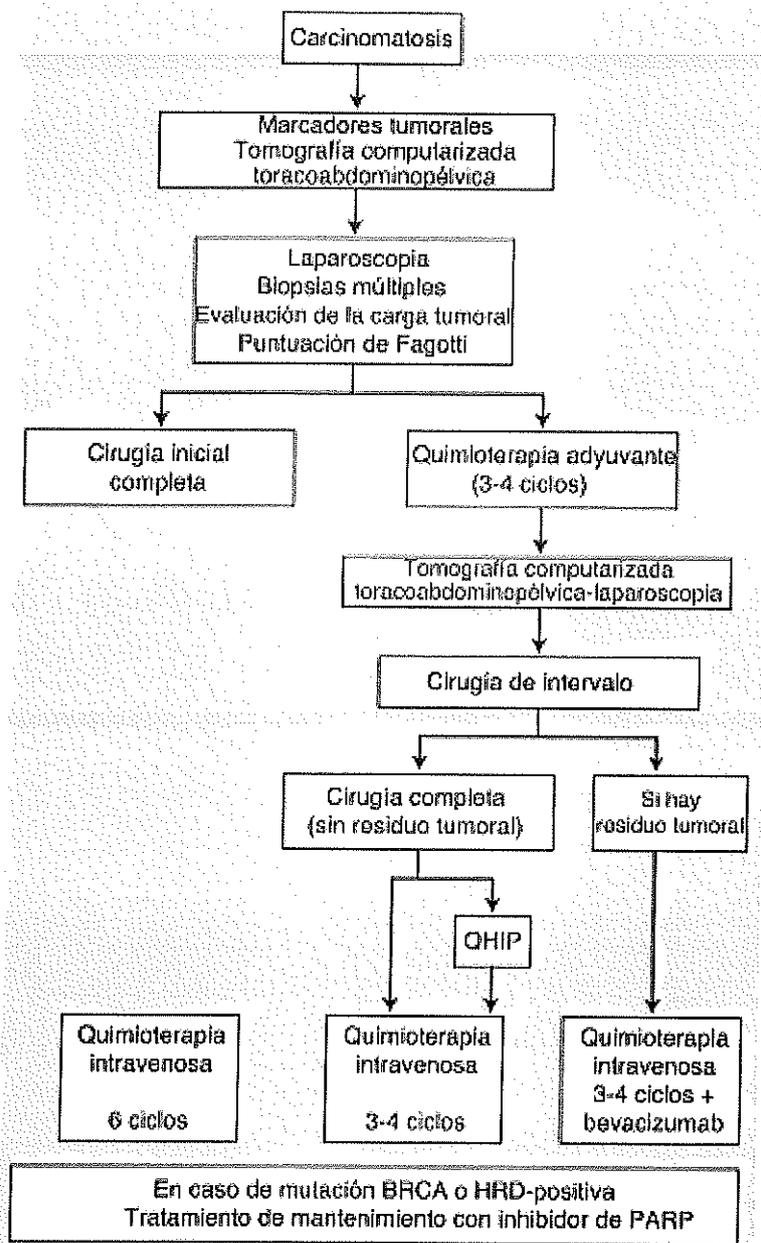
- **Recurrencia:** El cáncer de ovario tiene una alta tasa de recurrencia, especialmente en etapas avanzadas.
- **Ascitis:** La acumulación de líquido en el abdomen es común en estadios avanzados y puede causar dolor, dificultad para respirar y malestar general.
- **Metástasis:** El cáncer de ovario puede diseminarse a otros órganos, como los pulmones, el hígado o los intestinos.
- **Insuficiencia renal o hepática:** Los efectos secundarios de la quimioterapia pueden afectar la función renal o hepática.
- **Trombosis venosa profunda (TVP):** Las pacientes con cáncer de ovario tienen un mayor riesgo de desarrollar coágulos sanguíneos, especialmente durante la quimioterapia.



6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

La referencia a los establecimientos nivel III o Instituto se dará para complementar con quimioterapia tanto neo adyuvante, adyuvante o paliativa.

6.7. FLUXOGRAMA



VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS O BIBLIOGRAFÍA

1. American Cancer Society. (2024). *Ovarian cancer*. Recuperado de: <https://www.cancer.org/cancer/ovarian-cancer.html>
Esta página de la American Cancer Society proporciona información sobre los tipos de cáncer de ovario, sus síntomas, diagnóstico, tratamiento y estadísticas.
2. National Cancer Institute. (2024). *Ovarian cancer*. Recuperado de: <https://www.cancer.gov/types/ovarian>
El Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU. ofrece una guía exhaustiva sobre el cáncer de ovario, incluyendo la genética, diagnóstico, opciones de tratamiento y ensayos clínicos.
3. World Health Organization (WHO). (2023). *Cervical and ovarian cancer*. Recuperado de: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
La Organización Mundial de la Salud presenta datos globales sobre el cáncer de ovario, su prevalencia y estrategias de prevención.
4. Friedman, R. L., & Rees, D. (2022). *Ovarian cancer: Pathophysiology, diagnosis, and management*. *The Lancet Oncology*, 23(3), 394-403.
DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00683-6
Revisión sobre la fisiopatología, diagnóstico y opciones de tratamiento más recientes para el cáncer de ovario.
5. Chakravarty, S., & Shukla, V. (2021). *Current advances in ovarian cancer treatment*. *Cancer Treatment Reviews*, 92, 102126.
DOI: 10.1016/j.ctrv.2021.102126
Artículo que revisa los avances en el tratamiento del cáncer de ovario, con un enfoque en terapias dirigidas, inmunoterapia y quimioterapia de última generación.
6. Perren, T. J., & Jones, M. (2020). *The management of ovarian cancer*. *European Journal of Cancer*, 132, 78-87.
DOI: 10.1016/j.ejca.2020.04.010
Revisión de las opciones de tratamiento actuales para el cáncer de ovario, que incluyen cirugía, quimioterapia y nuevos enfoques terapéuticos.
7. Seidman, J. D., & Kurman, R. J. (2022). *Ovarian Cancer: Epidemiology, Pathogenesis, and Early Detection*. In *Berek & Hacker's Gynecologic Oncology* (6th ed., pp. 229-247). Wolters Kluwer.
Un capítulo clave sobre la epidemiología, patogénesis y enfoques para la detección temprana del cáncer de ovario.
8. Ovarian Cancer Research Alliance (OCRA). (2023). *Understanding ovarian cancer*. Recuperado de: <https://ocrahope.org/understanding-ovarian-cancer/>
Fuente que ofrece una descripción clara de los tipos de cáncer de ovario, su biología molecular y los enfoques de tratamiento.
9. Lheureux, S., & Gourley, C. (2020). *Ovarian cancer: Mechanisms of chemoresistance and current strategies*. *International Journal of Gynecological Cancer*, 30(2), 202-210.
DOI: 10.1136/ijgc-2019-000000
Este artículo profundiza en las estrategias actuales para abordar la resistencia a la quimioterapia en el cáncer de ovario.
10. Bray, F., Ferlay, J., & Soerjomataram, I. (2021). *Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209-249.
DOI: 10.3322/caac.21660
Este artículo global sobre las estadísticas del cáncer incluye datos sobre la incidencia y mortalidad del cáncer de ovario a nivel mundial.



GUÍA PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE CÁNCER DE TIROIDES

I. FINALIDAD.

La finalidad de esta guía práctica clínica es proporcionar a los profesionales de salud, especialmente médicos endocrinólogos, cirujanos, oncólogos y personal de atención primaria, un documento que contenga los principios fundamentales y protocolos estándar para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer de tiroides. Esta guía busca uniformizar las prácticas clínicas, garantizar un manejo integral del paciente, y promover un diagnóstico temprano, lo que contribuirá a mejorar los resultados clínicos y la calidad de vida de los pacientes con cáncer de tiroides.

II. OBJETIVO.

- Optimizar la atención médica a los pacientes con cáncer de tiroides, asegurando una evaluación diagnóstica adecuada, un tratamiento efectivo y un seguimiento oportuno.
- Proporcionar criterios de manejo basados en evidencia que permitan tomar decisiones clínicas informadas, y coordinar la atención de los pacientes entre los diferentes niveles de atención.
- Promover el uso racional de las herramientas diagnósticas y terapéuticas más avanzadas disponibles, garantizando un tratamiento personalizado en función de las características específicas de cada paciente.
- Mejorar la detección precoz y reducir la mortalidad asociada al cáncer de tiroides mediante la implementación de programas de vigilancia y educación tanto para los profesionales de salud como para la población en general.
- Establecer las directrices necesarias para la referencia y contrarreferencia de pacientes a diferentes niveles de atención, de acuerdo con la complejidad del caso.
- Proporcionar información clara y accesible sobre las complicaciones que pueden surgir durante el tratamiento y las mejores prácticas para su manejo.
- Facilitar el seguimiento post-tratamiento para la detección temprana de recurrencias y la gestión adecuada de efectos secundarios o complicaciones a largo plazo.

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN.

De aplicación en todo el profesional médico especializado, enfermeras, técnicas de enfermería y todo el equipo multidisciplinario que participa en la atención del paciente.

IV. PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR.

4.1. NOMBRE Y CÓDIGO

Cáncer de tiroides C71.X



V. CONSIDERACIONES GENERALES.

5.1. DEFINICIÓN

La tiroides es una glándula localizada en la parte anterior del cuello, por delante de la laringe, con forma de mariposa y formada por dos lóbulos unidos en el centro por un istmo.

Normalmente, en una persona sana, la tiroides no se palpa. (Fig. 1)

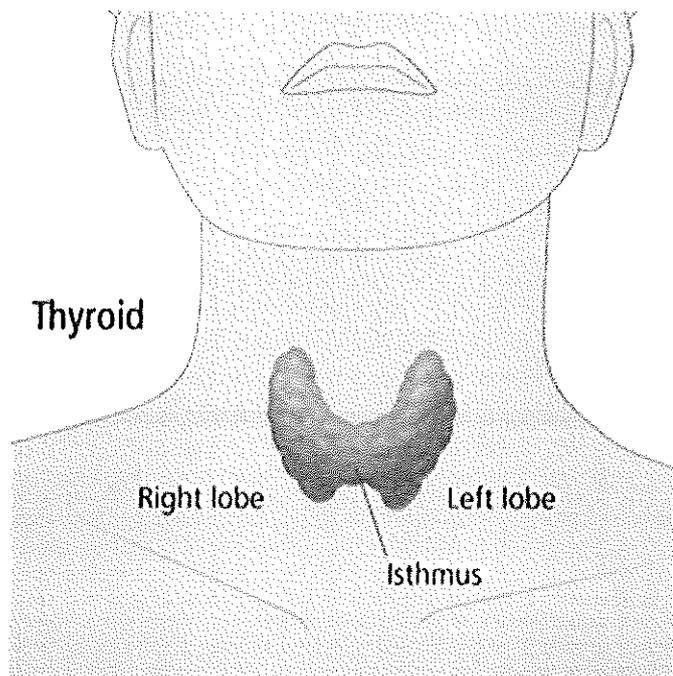


Fig 1. Tiroides

La función del tiroides es la de producir las hormonas tiroideas que intervienen en el metabolismo de múltiples de las funciones del organismo. Se producen tres tipos de hormonas distintas: la T3, la T4 y la calcitonina. Para ello se necesita de Yodo (I) que debe ser aportado a nuestro cuerpo desde el exterior a través de los alimentos o mediante suplementos.

El yodo se encuentra en el agua de mar, las algas y en los vegetales. Una dieta variada y rica en frutas y verduras suele incluir la cantidad necesaria de yodo para un correcto funcionamiento del tiroides.

Existen algunas zonas geográficas en el mundo y en Perú, en las que el yodo aportado en la dieta o a través del agua es insuficiente, como sería en la zona de la sierra, produciéndose aumento del tamaño del tiroides (bocio) endémico en más población de la normalmente esperada.

Los tumores más frecuentes que surgen de la glándula tiroidea se derivan de la proliferación anómala de dos tipos de células fundamentalmente:

- **Células foliculares:** que son las que producen las hormonas tiroideas T3 y T4, y que se caracterizan por liberar una proteína característica llamada Tiroglobulina. Estas células foliculares son las responsables de los tumores más frecuentes que asientan en esta glándula, que serían los tumores diferenciados de tiroides, así como de los más agresivos que se corresponderían con los tumores anaplásicos.
- **Células C o parafoliculares:** que son las productoras de calcitonina y que dan lugar a los carcinomas medulares de tiroides.

Tipos histológicos

Hay cuatro tipos fundamentales de cáncer de tiroides que se comportan de forma diferente:

- **Carcinoma papilar de tiroides:** es el tipo más frecuente, representa entre el 80 y el 90 % de los casos. Se origina a partir de las células foliculares del tiroides. Se presenta como un nódulo tiroideo solitario, aunque en 35-45 % de los casos se puede asociar a metástasis de los ganglios linfáticos. Su incidencia es mayor en la mujer y en pacientes con antecedentes de irradiación cervical. Sólo en fases avanzadas, después de años de evolución, suele producirse invasión de estructuras vecinas y metástasis a distancia, siendo muy rara su diseminación por la sangre (generalmente a los pulmones).
- **Carcinoma folicular de tiroides:** representa entre el 5 y el 10 % de los tumores de tiroides, su comportamiento es más agresivo que el del carcinoma papilar, pudiendo metastatizar hasta en el 30 % de los casos. Es también más frecuente en mujeres (2-3:1). La edad de aparición es un poco más alta siendo típico de lugares donde existe bocio endémico. Con frecuencia es difícil de distinguir sus células de las del tiroides normal y sólo una vez que se ha extirpado la mitad del tiroides y se ha analizado, se puede saber con certeza que es un tumor maligno y en ocasiones es necesario reintervenir para quitar todo el tiroides. Clínicamente se presenta de forma similar al papilar como un nódulo tiroideo indoloro sobre una glándula sana o sobre un bocio multinodular.
- **Carcinoma medular de tiroides:** supone alrededor del 5 % de los tumores de tiroides. Es un tumor neuroendocrino que deriva de las células C o parafoliculares, productoras de calcitonina. Esta hormona se encarga de la regulación de los niveles de calcio en sangre. El 80 % son esporádicos, sin embargo, un 20 % de los tumores de este tipo se asocian a un síndrome hereditario que se asocia a otros tumores endocrinos (Neoplasia Endocrina Múltiple o MEN 2). Los casos esporádicos suelen presentarse en la quinta-sexta década de la vida con un discreto predominio femenino. Su forma de presentación más común es como nódulo solitario tiroideo. En la mayoría de los pacientes con CMT, la enfermedad ya se ha diseminado en el momento del diagnóstico. El 50 % de los casos presenta signos clínicos de afectación linfática cervical y el 5 % presenta enfermedad diseminada multifocal. Los síntomas son causados por la secreción de calcitonina y otras sustancias. Esto puede provocar diarrea, flushing (enrojecimiento facial) y en ocasiones puede producir un cuadro endocrino más complejo denominado síndrome carcinoide.



- **Carcinoma anaplásico de tiroides:** es el subtipo más raro y el de peor pronóstico y rápida evolución. Es el más agresivo de todos los tumores tiroideos. Ocurre con una frecuencia del 1-2 % de todas las neoplasias tiroideas y menos del 10 % de los pacientes tratados sobreviven más allá de un año. Aparece normalmente entre la séptima y la octava década de la vida. Clínicamente se caracteriza por una masa en la región anterior del cuello de rápido crecimiento acompañado de síntomas de compresión de las vías digestivas y aéreas superiores produciendo dolor cervical, disfonía y disfagia por invasión tumoral difusa de estas estructuras. Esta invasión limita el papel de la cirugía que suele ser paliativa, reductora de masa y casi nunca radical. Se considera estadio IV (avanzado) desde el diagnóstico basado en su histología y comportamiento biológico. Poseen capacidad de diseminación por todas las vías, estando presentes metástasis ganglionares cervicales y metástasis a distancia entre el 18 y 50 % de los casos al diagnóstico. Las localizaciones metastásicas más frecuentes son los pulmones (90 %), el hueso (15 %) y el cerebro (15 %). Son características las metástasis cutáneas, apareciendo frecuentemente en el cuero cabelludo. Es un tumor con nula o escasa respuesta al tratamiento, pero en aquellos pacientes en los que sea posible la resección quirúrgica se debe realizar (tiroidectomía total y linfadenectomía).



Estadios del tumor

El sistema más utilizado para su clasificación se llama TNM.

- T hace referencia al tamaño tumoral,
- N al estado de los ganglios.
- y M a la presencia de metástasis a distancia. Según esta clasificación se establecen cuatro estadios (I, II, III y IV) en el que el I supone un tumor localizado en la glándula y el IV implica metástasis a distancia.

Categoría (T)	Criterio
T0	No evidencia de tumor primario
T1	Tumor ≤ 2 cm en su dimensión mayor, limitado a la glándula tiroides
T1a	Tumor ≤ 1 cm en su dimensión mayor
T1b	Tumor > 1 cm pero ≤ 2 cm en su dimensión mayor, limitado a la glándula tiroides
T2	Tumor > 2 cm pero ≤ 4 cm su dimensión mayor, limitado a la glándula tiroides
T3	Tumor > 4 cm limitado a la tiroides o con extensión extra-tiroides macroscópica, invadiendo solamente los músculos peritiroideos
T3a	Tumor > 4 cm limitado a la tiroides
T3b	Tumor de cualquier tamaño sin invasión extra-tiroides macroscópica invadiendo solo los músculos peritiroideos (esternohioideo, esternotiroideo, tirohioideo u omotiroideo)
T4	Invasión macroscópica con extensión a las otras estructuras del cuello
T4a	Tumor de cualquier tamaño con invasión macroscópica a tejido subcutáneo, laringe, tráquea, esófago o nervio laríngeo recurrente
T4b	Tumor de cualquier tamaño invadiendo fascia prevertebral, arteria carótida o vasos mediastinales

Nota: todas las categorías pueden ser subdivididas: (s) tumor solitario y (m) tumor multifocal

CUADRO 6 A
Sistema TNM (8ª edición)
Definición del tumor primario



5.2. ETIOLOGÍA

El cáncer de tiroides es un tipo de tumor maligno que se origina en las células de la glándula tiroides. La causa exacta del cáncer de tiroides aún no se comprende completamente, pero varios factores pueden aumentar el riesgo de desarrollar esta enfermedad:

1. Factores genéticos y hereditarios:

- Algunos cánceres de tiroides pueden ser hereditarios. Síndromes genéticos como el síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN 2), el síndrome de Cowden y el síndrome de Werner aumentan el riesgo de cáncer de tiroides.
- La mutación en ciertos genes, como el gen *RET* (en MEN 2), también está asociada con un mayor riesgo.

2. Exposición a radiación:

- La exposición a la radiación, especialmente en la infancia, es un factor importante en el desarrollo de cáncer de tiroides, especialmente el carcinoma papilar. Esto puede incluir la radioterapia para tratar otras formas de cáncer o la exposición a accidentes nucleares.

3. Factores hormonales:

- El cáncer de tiroides es más común en mujeres que en hombres, lo que sugiere que los factores hormonales podrían jugar un papel importante en su desarrollo.

4. Edad y sexo:

- Aunque el cáncer de tiroides puede ocurrir a cualquier edad, es más común en adultos jóvenes y de mediana edad. Además, las mujeres tienen una mayor probabilidad de desarrollar cáncer de tiroides que los hombres.

5. Deficiencia de yodo:

- En áreas donde la deficiencia de yodo es prevalente, el riesgo de cáncer de tiroides puede ser mayor, ya que la falta de yodo estimula la glándula tiroides a producir más hormona tiroidea, lo que puede llevar a una mayor probabilidad de mutaciones y cáncer.

5.3. FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología del cáncer de tiroides implica una serie de alteraciones celulares y moleculares que conducen al crecimiento y la invasión de las células tumorales. Los mecanismos incluyen:



1. Alteraciones genéticas y moleculares:

- **Mutaciones genéticas:** La mayoría de los cánceres de tiroides se deben a mutaciones somáticas en los genes que regulan el crecimiento celular. En el carcinoma papilar de tiroides, se han identificado mutaciones en los genes *BRAF* y *RET*. Estas mutaciones afectan las vías de señalización que controlan el ciclo celular, llevando a la proliferación celular descontrolada.
- En el carcinoma medular de tiroides, se identifican mutaciones en el gen *RET*, que activa señales de crecimiento anormales.

2. Formación de tumores:

- El tumor en la tiroides se forma cuando las células tiroideas normales sufren mutaciones que alteran el proceso de regulación celular. Las células tumorales se multiplican rápidamente y pueden invadir tejidos circundantes. Si el tumor es maligno, puede diseminarse a los ganglios linfáticos y a otros órganos a través de la sangre o el sistema linfático.

3. Disfunción en la regulación hormonal:

- Aunque los cánceres de tiroides no suelen causar una alteración significativa en la producción de hormonas tiroideas (en la mayoría de los casos, los pacientes tienen función tiroidea normal), la disfunción en la producción de hormonas puede ocurrir en casos más avanzados o en algunos tipos específicos, como el carcinoma medular.

4. Invasión y metástasis:

- Los carcinomas papilares y foliculares pueden invadir los ganglios linfáticos cercanos y, en menor medida, otros órganos. El carcinoma anaplásico, por su parte, tiene un comportamiento más agresivo y se disemina rápidamente a otros órganos como los pulmones y los huesos.

5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

El cáncer de tiroides es un tumor relativamente poco frecuente, que en el año 2024 se estima que será diagnosticado en 2452 casos, ocupando el noveno lugar de los cánceres más frecuentes en varones y mujeres siendo más frecuente en mujeres en un 90%.

El cáncer de tiroides supone la neoplasia endocrina más frecuente (90 % de todas las neoplasias endocrinas), y la principal causa de muertes de todos los tumores endocrinos incluidos los tumores neuroendocrinos, los feocromocitomas, paragangliomas, y tumores de la glándula hipofisaria entre otros.

Su diagnóstico se suele realizar en la edad media de la vida, dependiendo de los distintos subtipos histológicos. La incidencia de este tumor ha aumentado en los últimos años probablemente debido al aumento de las pruebas de imagen que se realizan a la población en general por cualquier otro motivo, pero la mortalidad se ha mantenido estable.

5.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

La causa del cáncer de tiroides no se conoce; la mayoría de las personas diagnosticadas no tienen ningún factor de riesgo conocido. Sin embargo, existen algunas circunstancias en las que se ha visto una frecuencia más elevada.

5.5.1. Medio Ambiente

Exposición a radiaciones ionizantes: es el factor etiológico más reconocido, especialmente si la exposición tiene lugar en la infancia. Se ha observado tras la exposición con fines terapéuticos (radioterapia) o por cercanía de fuentes radiactivas exógenas medioambientales (accidentes nucleares). Las personas que han recibido radioterapia en la cabeza o en el cuello, incluso décadas antes, tienen un riesgo



aumentado de cáncer de tiroides hasta 50 veces superior al de la población general. Esto se suele ver en algunas pacientes curadas de cáncer de mama o de linfomas tratadas años antes con radioterapia.

5.5.2. Estilos de Vida

Dieta baja en Yodo: se relaciona con los tumores papilares y foliculares.

Sexo y edad: son más frecuentes en mujeres con edades comprendidas entre 30 y 50 años. Esta asociación con el sexo femenino pudiera deberse a una mayor exposición a estrógenos (como pudiera ser el uso de anticonceptivos orales).

5.5.3. Factores hereditarios

Factores genéticos: existe un tipo de cáncer de tiroides, el carcinoma medular, que presenta una forma familiar en un 25 % de los casos. No obstante, este es el tipo más raro de cáncer de tiroides. El carcinoma papilar puede ser también una manifestación de varios síndromes hereditarios como son el síndrome de Gardner, la enfermedad de Cowden o la neoplasia endocrina múltiple que afectarían aproximadamente al 10% de los tumores diferenciados de tiroides.

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS.



6.1. CUADRO CLÍNICO

6.1.1. Signos y Síntomas

La mayoría de los tumores de tiroides no suele dar ningún síntoma, al menos en sus etapas más localizadas, pero en procesos avanzados se puede asociar a síntomas como dificultad para tragar, dolor en la parte anterior del cuello o ronquera por afectación indirecta de las cuerdas vocales. El síntoma más frecuente, cuando aparece, del cáncer de tiroides es la aparición de un bulto en la parte anterior del cuello, que puede ser visible o palpable.

No obstante, la mayoría de los nódulos tiroideos que crecen y se palpan son benignos. La manera de diferenciar si la lesión tiroidea se corresponde con un quiste o un tumor sería a través de una punción y de su análisis del contenido de células de la lesión.

6 1.2 Interacción cronológica

La interacción cronológica describe la evolución temporal de la enfermedad desde su inicio hasta su diagnóstico, tratamiento y seguimiento. A continuación, se describe esta secuencia:

Inicio del proceso (Aparición de síntomas):

El cáncer de tiroides en etapas tempranas puede no presentar síntomas notables. Muchas veces, la enfermedad es detectada incidentalmente mediante estudios de imagen realizados por otras razones.

En algunos casos, el primer síntoma visible es un nódulo o bulto en el cuello, que puede ser doloroso o indoloro.

Crecimiento y evolución del tumor:

A medida que el tumor crece, puede producirse un bulto visible o palpable en la zona anterior del cuello. Si el tumor afecta a las estructuras cercanas, pueden aparecer síntomas como disfagia, disnea o cambios en la voz debido a la compresión de la tráquea o laringe.

Síntomas sistémicos (como los derivados de hipertiroidismo o hipotiroidismo) pueden aparecer si el tumor afecta la función de la glándula tiroidea.

Detección inicial:

A medida que el tumor crece o se hace palpable, el paciente puede consultar al médico por la presencia del bulto o por síntomas asociados.

El médico realiza un examen físico y puede palpar la glándula tiroidea para verificar la presencia de nódulos.

Diagnóstico (Confirmación):

Ecografía tiroidea: Es la prueba inicial para evaluar las características del nódulo. Los nódulos sospechosos pueden ser ecográficamente sólidos, irregulares o con bordes mal definidos.

Biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF): Es el procedimiento estándar para confirmar el diagnóstico. Se toma una muestra del nódulo para analizar su naturaleza.

Gammagrafía tiroidea: Se puede usar para evaluar la función de los nódulos. Sin embargo, no es común para la confirmación diagnóstica de cáncer.

Análisis de sangre: Para evaluar los niveles de hormonas tiroideas (TSH, T3, T4) y posibles marcadores tumorales.



Estadificación y clasificación:

Se realizan estudios adicionales como TAC, RM o gammagrafía para evaluar la extensión del cáncer (si hay metástasis) y clasificar el cáncer según su estadificación (localización primaria y presencia de metástasis).

En algunos casos, se realiza un análisis genético (por ejemplo, mutaciones en los genes RET en carcinomas medulares).

Tratamiento:

Cirugía: El tratamiento inicial suele ser la tiroidectomía parcial o total, dependiendo de la extensión del tumor.

Radiyodo: En ciertos tipos de cáncer de tiroides (como el papilar y folicular), se puede administrar yodo radiactivo para eliminar cualquier célula tiroidea restante o micrometástasis.

Terapias dirigidas: En casos de carcinoma medular o anaplásico, se pueden emplear terapias dirigidas o quimioterapia.

Hormonas tiroideas: Tras la cirugía, los pacientes pueden necesitar suplementación con hormonas tiroideas para regular su metabolismo.

Seguimiento:

Después del tratamiento inicial, se lleva a cabo un seguimiento regular para detectar recurrencias o metástasis.

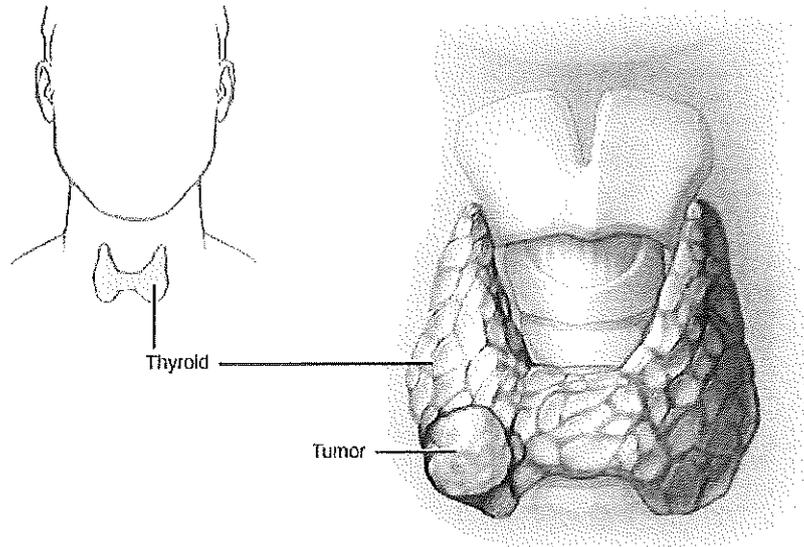
Se utilizan ecografías periódicas, análisis de niveles de tiroglobulina (en caso de que se haya realizado tiroidectomía total) y, en algunos casos, escáneres con yodo radiactivo.

Recurrencia:

En algunos casos, el cáncer de tiroides puede recurrir. El seguimiento a largo plazo permite detectar a tiempo cualquier signo de recurrencia y aplicar tratamientos adicionales, como cirugía, radioterapia o terapia con yodo radiactivo.



6.1.3 Gráficos, diagramas, fotografías



© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

6.2. DIAGNÓSTICO

6.2.1. Criterios de Diagnóstico



La sospecha de un cáncer de tiroides comienza con el hallazgo de un nódulo en el tiroides. La mayoría de estos nódulos son benignos y no corresponden a patología tumoral; algunos no requieren salvo seguimiento estrecho.

6.2.2. Diagnóstico diferencial

- Ecografía tiroidea: es la prueba más sencilla y accesible para el estudio del tiroides. Supone una exploración indolora y rápida que permite medir el tamaño del tiroides, el número de nódulos que contiene, el tamaño de éstos y la composición de los mismos. También nos permite ver si existe alguna estructura más afectada en el cuello como pueden ser los ganglios. Sirve de utilidad para orientar sobre la necesidad de realizar o no más pruebas.
- Análisis de sangre: se miden los niveles de hormonas tiroideas (T3, T4 y TSH) y de los marcadores tumorales como la tiroglobulina, la calcitonina o el antígeno carcinoembrionario (CEA). Tanto la tiroglobulina como la calcitonina son bastante específicas y sensibles de alteraciones tiroideas y se suelen correlacionar con volumen o cantidad anómala de células tiroideas, por lo que nos pueden poner en sobre aviso de la existencia de un tumor. De igual modo, estos marcadores tumorales nos son de utilidad para evaluar la respuesta a los tratamientos de estos tumores del tiroides, así como para el seguimiento a largo plazo de los mismos.

- Punción-aspiración con aguja fina (PAAF): una vez que tenemos un nódulo tiroideo identificado con ecografía, debemos analizarlo. Esta técnica consiste en la obtención de células a través de una aguja muy fina mediante aspiración para después observarlas al microscopio. Es una técnica poco dolorosa y rápida de realizar, con muy pocos efectos secundarios. Su precisión diagnóstica es del 90 % para las lesiones benignas y del 60-80 % para las malignas. En ocasiones el resultado puede ser no concluyente por lo que puede ser necesario repetirla.
- Biopsia: algunas veces, las células que se obtienen por punción no son suficientes o definitivas para el diagnóstico y es necesaria una muestra más grande que consiste en la extirpación de la zona sospechosa para su posterior análisis. Es un procedimiento más complicado que requiere anestesia y produce más molestias por lo que únicamente se realiza en casos difíciles de diagnosticar mediante otras técnicas.
- Gammagrafía tiroidea: es una prueba específica para el estudio de la patología tiroidea y mide su funcionamiento como glándula. Consiste en la administración de una sustancia radioactiva (generalmente Yodo-131) por vía oral o intravenosa. Permite la diferenciación entre nódulos no funcionantes, llamados "fríos" y los funcionantes o "calientes": los nódulos "fríos" tienen mayor riesgo de malignidad. (Fig. 2).

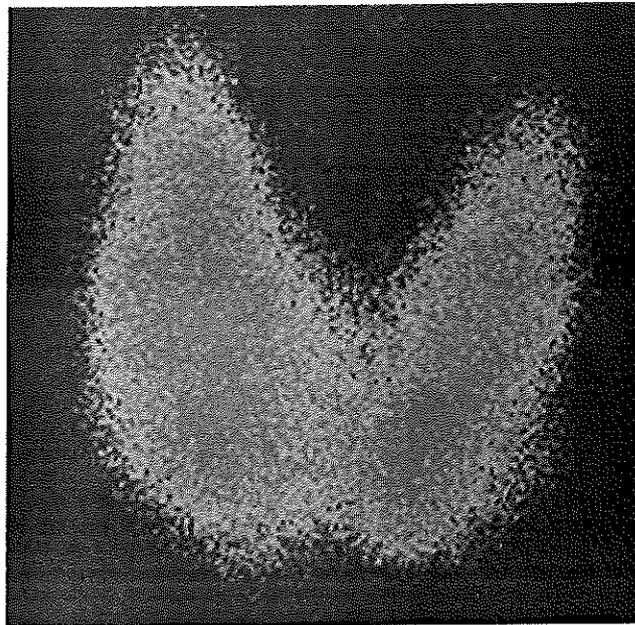


Fig. 2. Gammagrafía tiroidea

Una vez diagnosticado un cáncer de tiroides se tiene que hacer el estudio de extensión con un TAC toraco-abdominal a valorar con contraste yodado o no por el médico solicitante, una resonancia magnética, un PET con glucosa marcada en aquellos pacientes en los que se sospeche una histología agresiva o, en aquellos

pacientes con dolores óseos se realiza una gammagrafía ósea que permite descartar metástasis óseas.

6.3. EXÁMENES AUXILIARES

6.3.1. De Patología Clínica

Los exámenes de patología clínica ayudan a evaluar la función tiroidea y a obtener información sobre la posible presencia de células cancerígenas o marcadores tumorales. Algunos de los más importantes incluyen:

Análisis de Hormonas Tiroideas:

TSH (Hormona Estimulante de la Tiroides): Es una prueba inicial importante. En el cáncer de tiroides, los niveles de TSH pueden estar elevados si la función tiroidea está alterada. Sin embargo, los valores pueden variar dependiendo del tipo de cáncer.

T3 y T4 (Triiodotironina y Tiroxina): Estos valores se miden para evaluar la función tiroidea. Un hipotiroidismo (niveles bajos de T3 y T4) o hipertiroidismo (niveles altos de T3 y T4) pueden sugerir disfunción de la tiroides, aunque no son diagnósticos de cáncer por sí mismos.

Tiroglobulina:

Es un marcador tumoral específico para los carcinomas papilares y foliculares de tiroides. Se mide después de una tiroidectomía total para verificar la presencia de células tiroideas residuales o recurrencia. Niveles elevados de tiroglobulina pueden indicar la presencia de metástasis o recurrencia de la enfermedad.

Anticuerpos contra la TPO (peroxidasa tiroidea):

Se miden para evaluar si hay una enfermedad tiroidea autoinmune que podría interferir con la interpretación de otras pruebas. No son específicos del cáncer, pero ayudan a detectar trastornos como la tiroiditis de Hashimoto, que podría complicar la evaluación clínica.

Calcitonina:

Este es un marcador útil en el diagnóstico de carcinoma medular de tiroides. Niveles elevados de calcitonina pueden ser indicativos de este tipo de cáncer, especialmente si hay un tumor de tipo medular o si el paciente tiene un síndrome familiar asociado (como MEN2).



6.3.2. De Imágenes

Los exámenes de imagen son fundamentales para evaluar el tamaño, la ubicación y la extensión de los tumores en la glándula tiroidea y su posible diseminación a otras áreas. Los más comunes incluyen:

Ecografía tiroidea:

Es el examen inicial de elección para la evaluación de nódulos tiroideos. Permite determinar las características del nódulo (tamaño, forma, bordes, consistencia) y evaluar si es sólido, quístico, o tiene características sospechosas (microcalcificaciones, bordes irregulares, etc.).

También permite evaluar los ganglios linfáticos cercanos, lo cual es importante para detectar metástasis.

Tomografía Computarizada (TAC) o Resonancia Magnética (RM):

Estos estudios son útiles en casos de tumores grandes o cuando se sospecha de diseminación local (compresión de estructuras cercanas, como la tráquea o los vasos sanguíneos). La RM es especialmente útil para evaluar la extensión de los tumores a estructuras blandas y en pacientes con nódulos grandes.

Se puede utilizar también para estudiar posibles metástasis a los ganglios linfáticos o pulmones.

Gammagrafía tiroidea con yodo radiactivo (131I):

Este estudio se usa más en el seguimiento postquirúrgico de los pacientes con cáncer de tiroides, especialmente para detectar metástasis residuales o recurrencia. El yodo radiactivo se une a las células tiroideas, y las áreas que no captan yodo pueden indicar la presencia de tejido tumoral residual.

No es útil para el diagnóstico inicial, pero sí para detectar metástasis o recurrencia en el seguimiento.

Tomografía por Emisión de Positrones (PET):

Se utiliza en casos donde hay sospecha de diseminación metastásica, especialmente en cánceres de tiroides poco diferenciados o en aquellos con carcinomas anaplásicos. La PET con FDG (fluorodesoxiglucosa) puede ayudar a identificar focos de actividad tumoral en órganos distantes.

Biopsia por Punción Aspiativa con Aguja Fina (BAAF):

Aunque no es un examen de imagen en sí, la BAAF se realiza guiada por ecografía. Este procedimiento es clave para el diagnóstico de cáncer de tiroides, ya que



permite obtener una muestra celular del nódulo sospechoso para su análisis histológico.

6.3.3. De Exámenes especializados complementarios

Los exámenes especializados complementarios son pruebas adicionales que se pueden utilizar para obtener más información sobre la extensión de la enfermedad, el pronóstico y la respuesta al tratamiento. Algunos de ellos incluyen:

Estudio Molecular de Mutaciones Genéticas:

En algunos tipos de cáncer de tiroides, especialmente en el carcinoma medular de tiroides, los análisis genéticos pueden detectar mutaciones en genes como RET, PIK3CA o BRAF.

Estas mutaciones son particularmente útiles en el diagnóstico y también pueden ayudar a determinar la susceptibilidad hereditaria, como en el caso de los síndromes MEN (neoplasias endocrinas múltiples).

Laringoscopia:

Si el cáncer de tiroides afecta la laringe o el nervio laríngeo recurrente, se puede realizar una laringoscopia para evaluar las cuerdas vocales y la función laríngea. Esto es particularmente importante si la paciente presenta ronquera o cambios en la voz.

Estudios de Metástasis Óseas (Escaneo óseo):

En pacientes con cáncer de tiroides avanzado, especialmente con carcinoma folicular o anaplásico, se puede realizar un escaneo óseo con radionúclidos para detectar metástasis óseas.

Prueba de Cálculo de TSH suprimida:

Tras la tiroidectomía, se administra yodo radiactivo y se pueden medir los niveles de TSH (hormona estimulante de la tiroides). En el seguimiento, es importante mantener los niveles de TSH bajos, ya que la TSH elevada puede promover la recurrencia del cáncer de tiroides.

Ecografía de Ganglios Linfáticos:

Es útil en pacientes con carcinoma papilar o folicular para evaluar la presencia de metástasis a los ganglios linfáticos regionales, especialmente aquellos cercanos a la glándula tiroides.



6.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

El manejo del cáncer de tiroides varía según el nivel de complejidad del centro de salud y la capacidad resolutoria de los profesionales involucrados. Es fundamental que el tratamiento sea adaptado a las necesidades específicas de cada paciente y que se cuente con los recursos adecuados en función del estadio de la enfermedad, la tipología del tumor y otros factores.

6.4.1. Medidas generales y preventivas

Las medidas generales y preventivas son esenciales para la prevención, diagnóstico temprano y manejo adecuado del cáncer de tiroides. Aunque el cáncer de tiroides no tiene una prevención primaria específica, se pueden implementar varias estrategias para reducir el riesgo y mejorar los resultados del tratamiento. A continuación se describen las principales medidas generales y preventivas:

1. Educación y Sensibilización sobre el Cáncer de Tiroides

Concienciación pública: Informar a la población sobre la importancia de la autoexploración del cuello para detectar cualquier bulto o anomalía, lo cual podría ser indicativo de un nódulo tiroideo o un tumor.

Detección precoz: Fomentar la realización de chequeos médicos regulares que incluyan una exploración física del cuello y estudios de imagen si hay sospecha de nódulos tiroideos.

2. Evaluación de Riesgo y Vigilancia en Pacientes con Factores de Riesgo

Las personas con antecedentes familiares de cáncer de tiroides o mutaciones genéticas conocidas (como la mutación RET en el carcinoma medular) deben ser vigiladas más de cerca. Los familiares de pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN2) o aquellos con antecedentes de radioterapia en el cuello deben someterse a un seguimiento especializado para detectar cáncer de tiroides de forma temprana.

3. Prevención Secundaria

Radioterapia externa en la infancia: Las personas que han recibido radioterapia en el cuello durante la infancia (por ejemplo, en el tratamiento de leucemia o linfoma) tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de tiroides. Estos pacientes deben ser evaluados regularmente con ecografías tiroideas para detectar nódulos o lesiones sospechosas.

4. Estilo de Vida Saludable

Dieta balanceada: Aunque la relación entre la dieta y el cáncer de tiroides no está completamente establecida, una dieta rica en yodo (fundamental para la producción hormonal tiroidea) puede ser beneficiosa en zonas con deficiencia de este micronutriente. Sin embargo, en países donde no existe deficiencia de yodo, no es recomendable el uso excesivo de suplementos sin supervisión médica.



Evitar la exposición a sustancias cancerígenas: Reducir la exposición a agentes ambientales carcinogénicos, como productos químicos y radiaciones ionizantes, es importante para la prevención de varios tipos de cáncer, incluido el de tiroides.

Tabaquismo y alcohol: Aunque no hay una relación directa demostrada entre el tabaquismo y el cáncer de tiroides, evitar el tabaquismo y el consumo excesivo de alcohol son medidas preventivas que benefician la salud general y podrían disminuir el riesgo de muchos tipos de cáncer.

5. Prevención Terciaria y Seguimiento Post-Tratamiento

Después del tratamiento del cáncer de tiroides, especialmente cuando se ha realizado una tiroidectomía total, es necesario seguir las siguientes medidas preventivas:

Suplementación con hormonas tiroideas: En pacientes que han sido sometidos a una tiroidectomía total, se requiere tratamiento de por vida con levotiroxina para normalizar los niveles de TSH y evitar la estimulación residual del cáncer. Además, este tratamiento ayuda a mantener la función metabólica del organismo.

Monitorización continua: La medición periódica de tiroglobulina y el seguimiento con ecografías son esenciales para detectar recurrencias. El tratamiento con yodo radiactivo puede ser utilizado para eliminar cualquier célula tiroidea residual tras la cirugía, especialmente en casos de carcinoma papilar o folicular.

Control de metástasis: Los pacientes con metástasis a distancia (como pulmones o huesos) deben recibir tratamientos adicionales según lo indique su condición clínica. La vigilancia constante con pruebas de imagen es fundamental.

6. Control del Medio Ambiente

En ciertas regiones donde existe un riesgo elevado de cáncer de tiroides debido a la exposición ambiental a radiación o sustancias químicas, es esencial implementar políticas públicas para controlar dicha exposición.

7. Consejos para Pacientes con Cáncer de Tiroides

Adherencia al tratamiento: Es crucial que los pacientes sigan las recomendaciones médicas, especialmente en lo relacionado con la administración de hormonas tiroideas y la realización de exámenes de seguimiento.

Apoyo psicológico: El diagnóstico de cáncer puede generar ansiedad y estrés en los pacientes. Es importante proporcionar apoyo emocional y psicológico para ayudarles a enfrentar el tratamiento y la recuperación.



8. Importancia de los Centros Especializados

Los pacientes con cáncer de tiroides, especialmente los que presentan tumores avanzados, deben ser evaluados y tratados en centros especializados que cuenten con equipos multidisciplinarios de endocrinólogos, cirujanos, oncólogos y radiólogos.

6.4.2 Terapéutica

Hay varias modalidades de tratamiento que se pueden aplicar en el cáncer de tiroides dependiendo del tipo de tumor y la fase de la enfermedad.

Se distinguen fundamentalmente dos escenarios:

A. Tratamiento de la enfermedad localizada

a) **Cirugía:** Es el principal tratamiento para el cáncer de tiroides. Es importante realizar un estudio de extensión previo para planear el procedimiento quirúrgico a realizar. Según la extensión, son varias las técnicas que se pueden realizar:

- Hemitiroidectomía o extirpación de un lóbulo: se puede indicar en casos unilaterales o con factores de buen pronóstico.
- La tiroidectomía total o extirpación completa del tiroides: es el tratamiento indicado en la mayoría de los casos, especialmente ante la presencia de factores de mal pronóstico (tamaño > 4 cm, extensión extratiroidea, bilateralidad, edad > 45 años, presencia de metástasis ganglionares).

En ocasiones puede ser necesaria la cirugía de los ganglios del cuello (disección cervical). Puede considerarse en caso de nódulos cervicales palpables y con biopsia positiva. En los casos en los que no existen nódulos palpables, su indicación está cuestionada. Está indicada de entrada en los carcinomas medulares de tiroides.

Las complicaciones más frecuentes de la cirugía son:

- Hipotiroidismo: al extirparse la glándula tiroides en su totalidad, la secreción de hormonas tiroideas por la glándula queda anulada. El tratamiento consiste en suplementarlas a través de pastillas que se requerirían de forma permanente.
- Parálisis de cuerdas vocales: los nervios recurrentes son los encargados de mover las cuerdas vocales y pasan muy cerca del tiroides. En los tumores puede estar afectado por invasión o lesionarse en la cirugía. Cuando afecta a un único lado, su síntoma es la ronquera y la dificultad para respirar con el ejercicio extremo. Puede mejorar parcialmente con rehabilitación.
- Hipoparatiroidismo: las glándulas paratiroides en número de cuatro se encuentran alojadas dentro del tejido tiroideo. En algunas cirugías se pueden extirpar de forma accidental ocasionando un déficit de hormona paratiroides, que se debe aportar de forma continua.



Tras el tratamiento quirúrgico inicial, los pacientes son típicamente manejados por los especialistas en endocrinología. Se debe valorar el riesgo de enfermedad recurrente o metastásica para determinar la necesidad de tratamiento posterior adyuvante, especialmente tratamiento con radioyodo. Este tratamiento adyuvante con radioyodo pretendería eliminar restos tiroideos que pudieran quedar tras la cirugía tanto en el propio lecho tiroideo como en ganglios adyacentes que pudieran albergar en su interior alguna célula tumoral que pudiera haber escapado del tumor principal.

- b) **Tratamiento con yodo radiactivo (I-131):** Desde el punto de vista terapéutico, se aprovecha que el tiroides absorbe el yodo del cuerpo. De este modo, se intenta localizar primero y eliminar después cualquier célula tiroidea que haya quedado remanente tras el tratamiento quirúrgico. Se administra una cápsula de I-131 con el fin de destruir el tejido tiroideo residual y cualquier resto de tumor que haya podido quedar y para facilitar el seguimiento mediante gammagrafía. No está indicado en todos los casos sólo en aquellos que tras la cirugía tienen los márgenes afectados, hay enfermedad residual, en variedades histológicas agresivas o en casos que tienen algún factor de mal pronóstico. Se realiza de forma complementaria a la cirugía, el mejor momento es a las 3- 4 semanas de la cirugía y la dosis establecida es de 30-10 mCi para eliminar el remanente tiroideo o de 100-200 mCi si hay constancia de enfermedad neoplásica residual. Se tolera bastante bien y tiene pocos efectos secundarios.
- c) **Tratamiento hormonal para supresión de TSH:** el uso de tiroxina después de la cirugía se realiza con dos finalidades: por un lado con fines sustitutivos para preservar la función tiroidea y para disminuir la secreción de TSH (hormona estimulante del tiroides) que puede actuar como factor estimulante de crecimiento y proliferación de las células neoplásicas. Su utilidad está controvertida, aunque en estudios publicados recientemente parece que mantener la supresión durante al menos cinco años puede ser beneficioso.
- d) **El tratamiento de la enfermedad localizada con radioterapia** sólo está indicada en casos seleccionados en los que la extirpación del tumor afecta los márgenes o con factores de mal pronóstico. De manera general, no se considera a los tumores diferenciados o medulares de tiroides como especialmente sensibles al tratamiento radioterápico.



B. Tratamiento de la enfermedad irreseccable o enfermedad metastásica.

La recurrencia del tumor en el cuello se puede detectar mediante exploración clínica o elevación de la tiroglobulina en sangre o mediante las pruebas de imagen como la ecografía cervical o el TAC o RM. La mediana de supervivencia en los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides yodo refractario en enfermedad recurrente y/o metastásico es menor de 3 años. Sin embargo, las líneas de investigación actuales han permitido mejorar estos datos gracias a la identificación de mecanismos moleculares implicados en su desarrollo como la angiogénesis o algunas alteraciones moleculares que sirven de "drivers" o conductores del crecimiento celular.

Tratamiento de los tumores diferenciados de tiroides:

La cirugía de las recaídas locales suele ser la principal alternativa terapéutica, junto con la administración del radioyodo (I-131). Entre una y otra alternativa, la eficacia en el control de la enfermedad se suele localizar en más del 80% de los casos.

Se considera que un paciente es refractario al tratamiento con radioyodo cuando se evidencia crecimiento de las lesiones metastásicas en los 12 meses siguientes a la administración del radioyodo, o bien las lesiones metastásicas no captan radioyodo en la gammagrafía, o bien aparecen nuevas lesiones no captantes, o bien se ha alcanzado una dosis total de radioyodo superior a los 600 mCi.

La quimioterapia no se considera eficaz para el tratamiento de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides refractarios a radioyodo en el momento actual.

Los inhibidores de tirosina kinasa son fármacos orales que impiden o dificultan la formación de vasos sanguíneos. Principalmente actúan inhibiendo o bloqueando la función del receptor de crecimiento del endotelio vascular y la del receptor de crecimiento derivado de plaquetas, ambos implicados en la formación de los vasos sanguíneos que contribuyen al crecimiento y desarrollo de los tumores tiroideos. Se dispone de tres fármacos de este tipo aprobados para el tratamiento de los carcinomas diferenciados de tiroides refractarios a radioyodo en el momento actual que serían sorafenib, lenvatinib y cabozantinib. Su aprobación por las principales agencias regulatorias se ha basado en el retraso en el crecimiento de las lesiones metastásicas así como la capacidad para inducir la reducción del tamaño de dichas lesiones en un porcentaje significativo de pacientes. Se conoce que un tratamiento secuencial con estos fármacos puede revertir la resistencia al inhibidor de tirosina kinasa que se haya empleado anteriormente, por lo que el empleo de uno u otro estaría condicionado por la estrategia de tratamiento sistémico que se considere más adecuada para cada paciente.



Aunque pertenecen a una misma familia de fármacos tanto la eficacia como el perfil de seguridad de los mismos puede variar entre ellos y se debe adaptar el tratamiento a las características de cada paciente.

El manejo de estos fármacos debe ser llevado a cabo por especialistas con experiencia en el manejo de este tipo de medicamentos.

El mayor conocimiento de la biología molecular de estos tumores ha permitido el desarrollo de terapias dirigidas contra alguna de las principales alteraciones moleculares que se pueden encontrar en estos tumores. Dentro de ellas, destacan 4 alteraciones sobre las cuales se puede actuar desde un punto de vista dirigido:

- Fusiones del gen NTRK: que se pudieran encontrar en aproximadamente en el 12% de los pacientes y que contaría con distintos fármacos como larotrectinib o entrectinib capaces de inducir respuestas significativas en aproximadamente el 70% de los pacientes con metástasis a distancia

- Fusiones del gen RET: que se estima pueden afectar hasta el 20% de los pacientes y que cuenta con fármacos dirigidos como selpercatinib o pralsetinib que inducirían respuestas en torno al 60% de los pacientes
- Mutaciones en el gen BRAF: cuya frecuencia de aparición sería la más elevada, en torno al 45% de los casos, pero con una menor tasa de respuesta al tratamiento dirigido (30% tanto con inhibidores de BRAF como agentes únicos o en combinación con inhibidores de MEK
- Mutaciones que afectan a la vía intracelular de mTOR: que se observarían en el 5% de los casos y que puede condicionar un beneficio clínico a fármacos dirigidos contra esta vía de proliferación y supervivencia celular.

Tratamiento de los tumores medulares de tiroides metastásicos:

La principal alteración molecular que se objetiva en estos tumores es la mutación que afecta al gen RET y que se puede encontrar en prácticamente el 100% de los tumores hereditarios y entre el 50% y el 80% de los esporádicos. El receptor de membrana RET que se localiza en las células tumorales se encontraría implicado en la proliferación, crecimiento y procesos de transición epitelio-mesénquima que originaría las metástasis de estos pacientes.

Para el tratamiento sistémico de los pacientes con tumores medulares metastásicos se dispone de dos tipos de tratamientos sistémicos aprobados por las principales agencias reguladoras:

- Inhibidores multikinasa: cuyo mecanismo de acción sería similar al de los aprobados para los tumores diferenciados de tiroides pero que cuentan con actividad también para bloquear el receptor RET:
 - Vandetanib: es un potente inhibidor oral de varias dianas. La dosis es de 300 mg al día. Las toxicidades más habituales son diarrea, hipertensión, alteraciones del ECG y astenia (cansancio).
 - Cabozantinib: inhibe también varias vías de señalización. Se administra a dosis de 140 mg al día. Los efectos secundarios más frecuentes son diarrea y síndrome palmpoplar.
 - Inhibidores selectivos de RET como selpercatinib y pralsetinib con una mayor capacidad para inducir respuestas radiológicas y un aparente mejor perfil de seguridad por su mayor selectividad que los tradicionales inhibidores de tirosina kinasa empleados.

Tratamiento de los tumores anaplásicos de tiroides:

Se trata de un tumor de crecimiento muy rápido y agresivo, que amenaza la vida de los pacientes en pocos días. La cirugía y la radioterapia con o sin quimioterapia asociada son las técnicas empleadas en los pocos casos en los que la enfermedad se diagnostica en una etapa localizada. La progresión y la extensión rápida del tumor tanto a nivel local como a distancia es la norma y la quimioterapia basada en antraciclinas y taxanos suelen ser los regímenes más empleados.



El estudio molecular también nos permitiría identificar a un 5% de pacientes con fusiones en el gen de NTRK o a un 2% de pacientes con fusiones en el gen de RET que pudieran igualmente beneficiarse de un tratamiento selectivo.

En cualquier histología tumoral, se recomienda la participación de los pacientes en los ensayos clínicos disponibles para estos tumores. La Medicina de Precisión es, sin duda, una alternativa de tratamiento para los pacientes con cualquier histología de tumor tiroideo que se debe ofrecer a los pacientes en el día a día.

6.4.3. Efectos adversos o colaterales con el tratamiento

Los efectos secundarios del tratamiento para el cáncer de tiroides pueden variar según el tipo de tratamiento, la dosis y la respuesta individual del paciente. A continuación se detallan los efectos adversos más comunes:

1. Efectos Adversos de la Cirugía (Tiroidectomía)

Lesiones en los nervios: La cirugía de tiroides, especialmente la tiroidectomía total, puede afectar a los nervios cercanos, como el nervio laríngeo recurrente, lo que puede resultar en ronquera, cambios en la voz o dificultad para hablar. En algunos casos, estos efectos pueden ser temporales, pero en otros pueden ser permanentes.

Hipoparatiroidismo: La glándula tiroides está cerca de las glándulas paratiroides, que controlan los niveles de calcio en el cuerpo. Si las glándulas paratiroides se dañan durante la cirugía, puede ocurrir hipocalcemia (niveles bajos de calcio en sangre), lo que puede causar síntomas como calambres musculares, espasmos y hormigueo en los dedos.

Infección: Como con cualquier cirugía, existe el riesgo de infección en el sitio quirúrgico.

Sangrado: En raras ocasiones, puede haber sangrado en el área quirúrgica.

2. Efectos Adversos de la Radioterapia Externa

La radioterapia no es tan comúnmente usada en el cáncer de tiroides, pero se puede emplear en ciertos casos, especialmente en aquellos con tumores más avanzados o recurrentes. Los efectos secundarios pueden incluir:

Fatiga: La fatiga es un efecto secundario común, que puede persistir durante y después del tratamiento.

Daño a tejidos circundantes: Aunque la radioterapia está dirigida a la glándula tiroides, puede dañar los tejidos circundantes, como la piel, la tráquea, los pulmones o el esófago. Esto puede provocar dolor en la garganta, dificultad para tragar, o malestar en el cuello.



Reacciones cutáneas: Se puede producir enrojecimiento o irritación en la piel en el área tratada.

Problemas de glándulas salivales: En algunos casos, la radioterapia puede afectar las glándulas salivales, lo que puede llevar a una sensación de boca seca.

3. Efectos Adversos del Tratamiento con Yodo Radiactivo (131I)

El yodo radiactivo se usa después de la cirugía para destruir las células tiroideas remanentes o para tratar las metástasis. Los efectos adversos incluyen:

Síntomas de hipertiroidismo: El tratamiento con yodo radiactivo puede inducir temporalmente un exceso de hormona tiroidea en el cuerpo, lo que puede causar síntomas de hipertiroidismo, como ansiedad, pérdida de peso, palpitaciones, sudoración excesiva y temblores.

Glándulas salivales irritadas: El yodo radiactivo puede afectar las glándulas salivales, causando sequedad en la boca o dolor. En algunos casos, esto puede ser temporal, pero puede persistir.

Efectos en otros órganos: Aunque el yodo radiactivo se acumula principalmente en las células tiroideas, en raras ocasiones puede afectar otras partes del cuerpo, como los ojos (en el caso de metástasis a los ojos, especialmente en el carcinoma anaplásico) o los pulmones.

4. Efectos Adversos del Tratamiento con Hormonas Tiroideas (Levotiroxina)

El tratamiento con levotiroxina es necesario después de una tiroidectomía total para reemplazar la función tiroidea. Aunque es generalmente bien tolerado, puede haber efectos secundarios si la dosis no está bien ajustada:

Hipertiroidismo (por dosis excesiva): Si se administra una dosis alta de levotiroxina, los pacientes pueden experimentar síntomas de hipertiroidismo, como palpitaciones, pérdida de peso rápida, irritabilidad, temblores, y aumento de la sudoración.

Hipotiroidismo (por dosis insuficiente): Si la dosis es demasiado baja, pueden aparecer síntomas de hipotiroidismo, como fatiga, aumento de peso, depresión y sensibilidad al frío.

6.4.4. Signos de alarma

Los pacientes que han recibido tratamiento para el cáncer de tiroides deben estar alerta a ciertos signos de alarma que podrían indicar complicaciones, recurrencia del cáncer o efectos secundarios graves del tratamiento. Los principales signos incluyen:



- **Signos de Recurrencia o Metástasis**

Aparición de nuevos nódulos en el cuello: El desarrollo de un nuevo bulto o aumento de tamaño de los ganglios linfáticos en el cuello puede ser un signo de recurrencia del cáncer de tiroides.

Cambios en la voz o ronquera persistente: Cualquier cambio inexplicable en la voz, como ronquera persistente, puede ser un signo de afectación del nervio laríngeo recurrente, lo que podría estar relacionado con la recurrencia del cáncer.

Dificultad para tragar o respirar: La compresión de la tráquea o el esófago por un tumor recurrente puede causar dificultad para tragar o dificultad para respirar.

Dolor en los huesos o en los pulmones: Si el cáncer de tiroides se ha diseminado a los huesos o los pulmones, puede causar dolor óseo o dificultad respiratoria.

- **Signos de Efectos Secundarios Graves del Tratamiento**

Síntomas de hipocalcemia (causados por hipoparatiroidismo tras la cirugía): Calambres musculares, hormigueo en los dedos, convulsiones o debilidad generalizada.

Síntomas de hipotiroidismo: Fatiga extrema, aumento de peso, depresión, piel seca y caída del cabello si la dosis de levotiroxina es insuficiente.

Síntomas de hipertiroidismo: Palpitaciones, temblores, ansiedad y pérdida de peso rápida si la dosis de levotiroxina es excesiva.

Reacciones alérgicas o efectos secundarios graves tras la radioterapia o el tratamiento con yodo radiactivo: Enrojecimiento intenso de la piel, dolor en la garganta, dificultad para tragar, sequedad en la boca y fatiga extrema.

- **Signos de Infección Postquirúrgica**

Fiebre alta, dolor intenso en el área quirúrgica, o secreción purulenta de la herida pueden ser indicativos de una infección postquirúrgica, que requiere atención médica inmediata.

6.4.5. Criterios de Alta

Una vez tratado con éxito un cáncer de tiroides, hay que realizar revisiones periódicas con el objetivo de detectar las posibles recaídas y controlar los efectos secundarios.

El seguimiento de todo paciente tratado de un cáncer de tiroides siempre debe realizarlo entre otros especialistas un endocrinólogo, ya que la correcta función tiroidea es fundamental para el mantenimiento del resto de las funciones del organismo.

Las pruebas que habitualmente se realizan son las siguientes:



- Analítica completa con hormonas tiroides y marcadores tumorales (tiroglobulina, calcitonina o CEA según corresponda).
- Anticuerpos anti-tiroglobulina en sangre periférica en aquellos pacientes con tumores diferenciados de tiroides
- Ecografía cervical.
- Rastreo con I-131.

En los últimos años estamos asistiendo a un desarrollo de nuevos tratamientos dirigidos frente a dianas moleculares, lo que ha supuesto un aumento en la supervivencia global de los pacientes.

6.4.6. Pronóstico

La supervivencia global a cinco años está en torno a 96,9 %, siendo 99,7 % para estadios localizados y de 57,8 % para estadios avanzados; esta puede variar en función de varios factores:

- Tipo histológico: la supervivencia de los carcinomas papilares a los 10 años está entre el 80 y 95 %, mientras que en los foliculares oscila entre el 65 y 85 %. Sin embargo, rara vez se consiguen supervivencias a más de 2 años en los carcinomas medulares y anaplásicos.
- Edad: es el factor más importante en los carcinomas diferenciados, ya que por debajo de los 40 años son pocos los pacientes que fallecen a consecuencia del tumor pero a partir de los 50 años la curva de supervivencia desciende bruscamente.
- Sexo: no parece tener mucha relevancia aunque la mortalidad global es discretamente más elevada en varones.
- Estadio local: su influencia es muy importante, ya que la mortalidad de los tumores menores de 2 cm es prácticamente nula, y aumenta progresivamente según exista afectación de la cápsula ganglionar.
- Metástasis a distancia: Se ve influenciada principalmente por la agresividad biológica ligada a la histología de cada uno de estos tumores de tiroides y por la edad. De este modo, no es infrecuente supervivencias mayores de 10 años en pacientes menores de 40 años, exceptuando los tumores medulares y anaplásicos.



6.5. COMPLICACIONES

Las complicaciones del cáncer de tiroides pueden ocurrir durante cualquier etapa del tratamiento (diagnóstico, intervención quirúrgica, seguimiento, etc.) y pueden estar relacionadas con el propio cáncer o con los efectos secundarios de los tratamientos utilizados. Algunas de las complicaciones más comunes son:

1. Complicaciones Quirúrgicas

Daño a los nervios laríngeos: La cirugía de tiroides puede dañar los nervios laríngeos recurrentes, lo que puede ocasionar ronquera, dificultad para hablar, o en casos graves, pérdida de la voz.

Hipoparatiroidismo: La cercanía de las glándulas paratiroides a la glándula tiroides significa que pueden dañarse durante la cirugía. Esto puede conducir a hipocalcemia (bajos niveles de calcio), con síntomas como calambres musculares, hormigueo en los dedos y convulsiones.

Sangrado postquirúrgico: Aunque raro, el sangrado excesivo es una complicación que puede ocurrir tras la cirugía tiroidea.

2. Complicaciones Post-Radioterapia

Fatiga: La radioterapia, especialmente en el área del cuello, puede causar una fatiga significativa durante y después del tratamiento, que puede persistir durante semanas o meses.

Problemas en las glándulas salivales: La radioterapia puede dañar las glándulas salivales, lo que lleva a la boca seca y dificultad para tragar.

Daño a tejidos cercanos: La radioterapia puede afectar los tejidos cercanos a la glándula tiroides, como la tráquea, el esófago y la piel, causando irritación o daño.

3. Complicaciones del Tratamiento con Yodo Radiactivo

Síntomas de hipertiroidismo: El tratamiento con yodo radiactivo puede inducir una producción excesiva de hormonas tiroideas (hipertiroidismo), con síntomas como palpitaciones, pérdida de peso y temblores.

Daño a glándulas salivales: El yodo radiactivo puede afectar las glándulas salivales, causando sequedad y dolor en la boca, así como dificultad para tragar.

Efectos en otros órganos: En casos raros, el yodo radiactivo puede afectar otros órganos, como los ojos (en el caso de metástasis) o los pulmones.

4. Recurrencia y Metástasis

Recurrencia local: A pesar de un tratamiento adecuado, el cáncer de tiroides puede volver a aparecer en el área donde se encontraba la glándula tiroides. Esto puede ocurrir en los ganglios linfáticos cercanos.

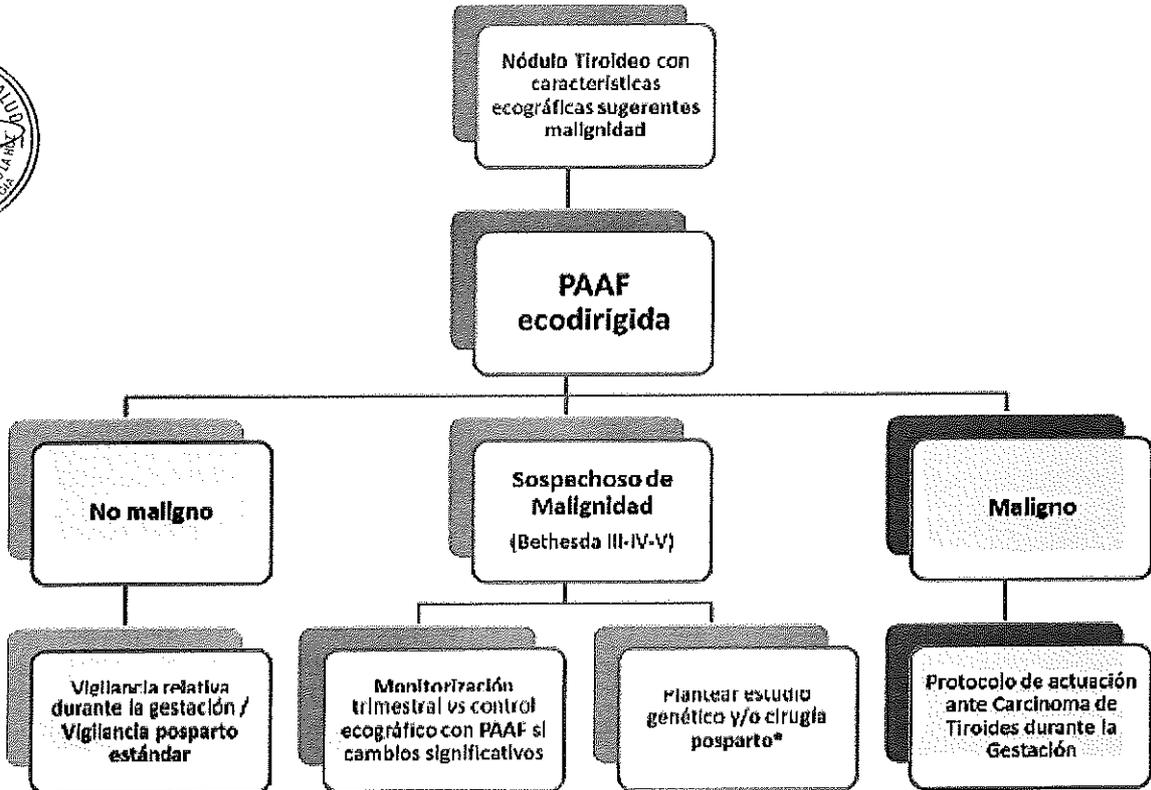
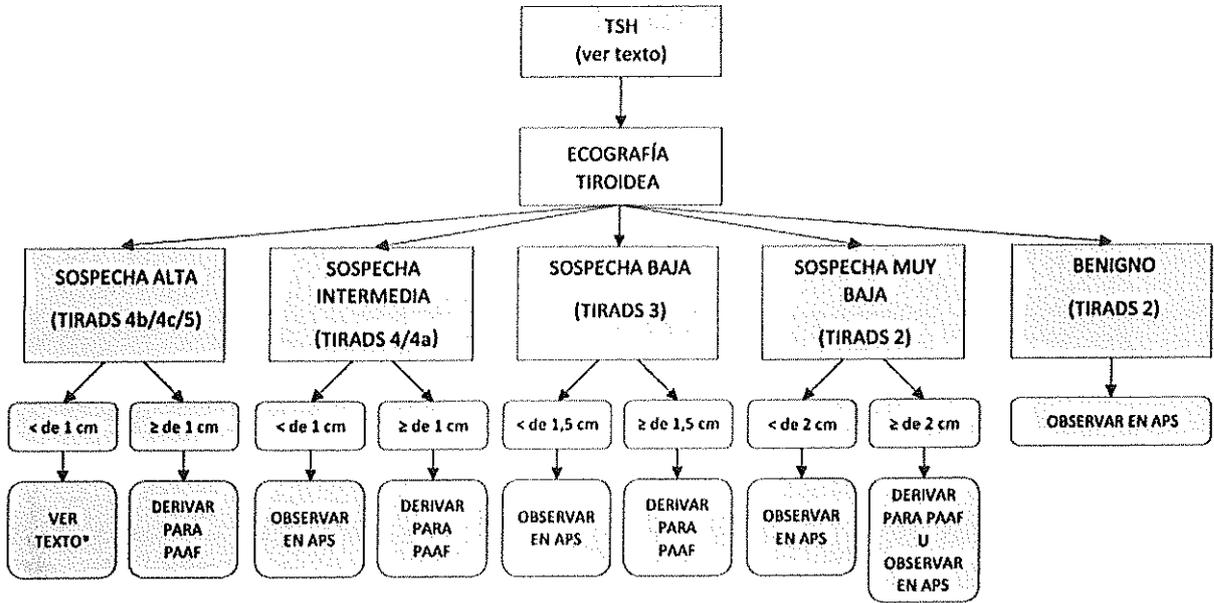
Metástasis a distancia: El cáncer de tiroides puede diseminarse a otras áreas del cuerpo, como huesos, pulmones o hígado, lo que puede complicar el tratamiento y el pronóstico a largo plazo.

6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

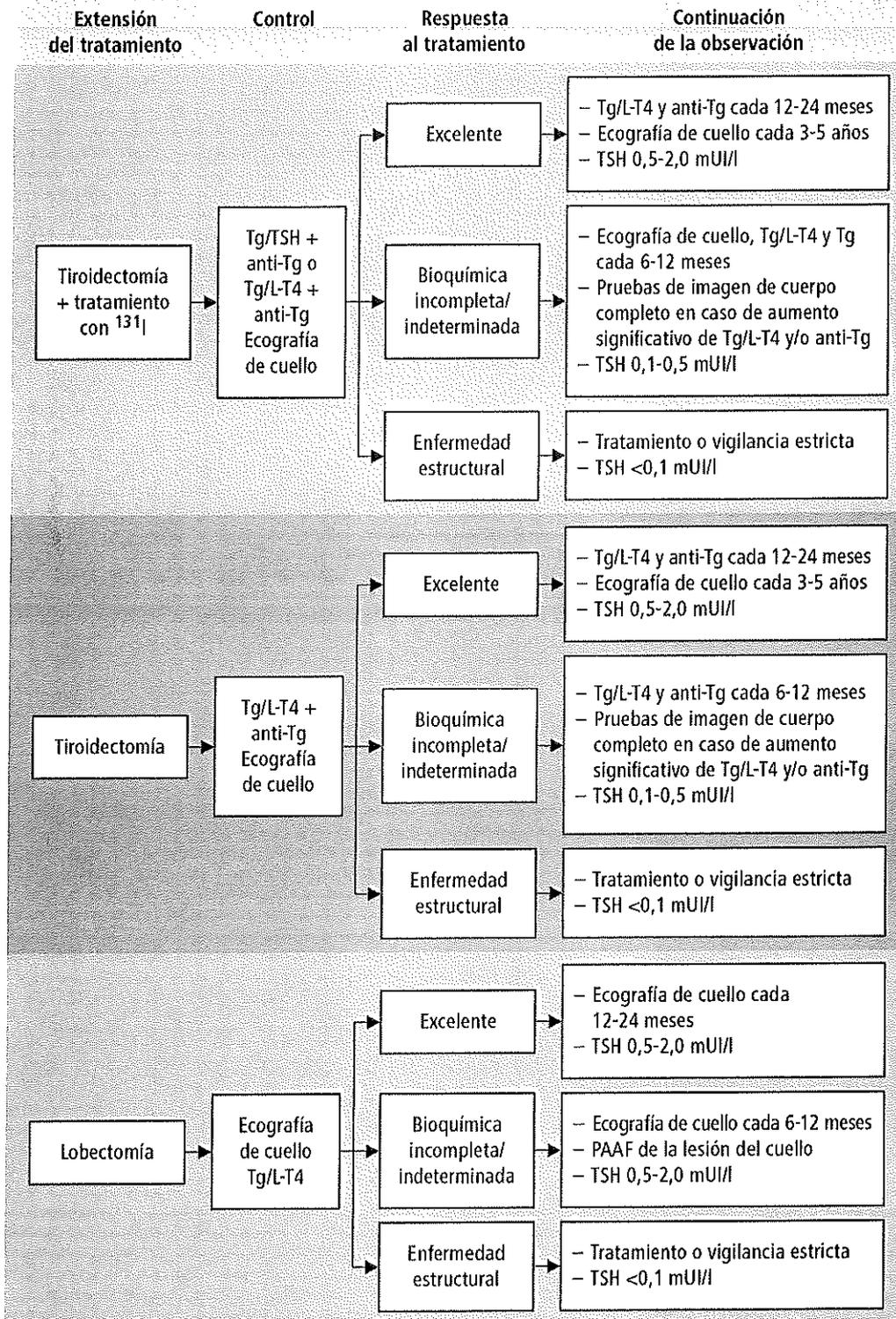
La referencia a los establecimientos nivel III o Instituto se dará para complementar con yodo terapia, rastreo con $i31$, postyodoterapia y radioterapia de ser necesario.



6.7. FLUXOGRAMA



Fuente: Rev. ORL vol.12 no.4 Salamanca oct./dic. 2021 Epub 02-Mayo-2022



anti-Tg — anticuerpos antitiroglobulina, L-T4 — levotiroxina, PAAF — punción aspirativa con aguja fina, Tg — tiroglobulina, Tg/L-T4 — tiroglobulina durante la terapia con levotiroxina, Tg/TSH — tiroglobulina durante la estimulación con rhTSH, TSH — tirotrópica

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS O BIBLIOGRAFÍA

1. **American Cancer Society.** (2024). *Thyroid cancer*. Recuperado de: <https://www.cancer.org/cancer/thyroid-cancer.html>
Esta página ofrece una visión general sobre el cáncer de tiroides, incluyendo tipos, diagnóstico, tratamiento y pronóstico.
2. **National Cancer Institute.** (2024). *Thyroid cancer*. Recuperado de: <https://www.cancer.gov/types/thyroid>
El Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU. proporciona información completa sobre los tipos de cáncer de tiroides, diagnóstico, tratamiento, y ensayos clínicos.
3. **World Health Organization (WHO).** (2023). *Thyroid cancer*. Recuperado de: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/thyroid-cancer>
La Organización Mundial de la Salud presenta datos globales sobre la incidencia y prevalencia del cáncer de tiroides, así como estrategias de prevención.
4. **Davies, L., & Welch, H. G.** (2020). *Epidemiology of thyroid cancer*. *Thyroid*, 30(2), 151-157. Revisión sobre las tendencias epidemiológicas en el cáncer de tiroides, su aumento en incidencia y las implicaciones para el diagnóstico.
5. **Tuttle, R. M., & Haugen, B. R.** (2021). *Thyroid cancer: Diagnosis and management*. *The Lancet*, 398(10295), 418-429.
Artículo que describe las opciones de tratamiento, así como los enfoques de diagnóstico para el cáncer de tiroides, incluyendo cirugía y terapia con yodo radiactivo.
6. **Kloos, R. T., & Eng, C.** (2022). *Thyroid cancer and genetics*. In *The Molecular Basis of Cancer* (5th ed., pp. 1359-1376). Elsevier.
Capítulo sobre los avances en la comprensión genética del cáncer de tiroides, incluidos los cambios en los genes BRAF y RET.
7. **Mazzaferri, E. L.** (2020). *Management of differentiated thyroid cancer*. *Endocrine Practice*, 26(6), 674-682.
Revisión clínica sobre el manejo de los cánceres tiroideos diferenciados, que representan la mayoría de los casos de cáncer de tiroides.
8. **Roman, B. R., & Hsiao, E.** (2021). *Thyroid cancer: Updates on molecular mechanisms and management*. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 50(1), 1-13.
Artículo de revisión sobre los avances en la investigación de los mecanismos moleculares del cáncer de tiroides y sus implicaciones para el tratamiento.
9. **Liu, Z., & Zhang, Y.** (2023). *Clinical management of medullary thyroid carcinoma*. *Journal of Clinical Oncology*, 41(24), 2132-2141.
Artículo sobre el tratamiento y el manejo clínico de los cánceres de tiroides medulares, un subtipo más raro y agresivo.
10. **British Thyroid Association (BTA).** (2022). *Thyroid cancer: Guidance for the management of thyroid cancer in the UK*. Recuperado de:
La BTA ofrece pautas actualizadas para el manejo del cáncer de tiroides en el Reino Unido, con un enfoque en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento postoperatorio.



GUÍA PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE CÁNCER DE ESTOMAGO

I. FINALIDAD.

La finalidad de esta guía práctica clínica es proporcionar a los profesionales de la salud un marco estructurado y actualizado para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer gástrico. Esto incluye recomendaciones basadas en evidencia científica y experiencia clínica, con el objetivo de mejorar los resultados en la atención de los pacientes con este tipo de cáncer. La guía busca:

1. **Mejorar la calidad del diagnóstico temprano** del cáncer gástrico, facilitando la identificación precisa de los casos y reduciendo el número de diagnósticos tardíos.
2. **Optimizar las estrategias terapéuticas**, tanto quirúrgicas como no quirúrgicas, para aumentar las tasas de supervivencia y la calidad de vida de los pacientes.
3. **Establecer protocolos claros para el seguimiento** de los pacientes después del tratamiento inicial, mejorando la detección de recurrencias y complicaciones.

II. OBJETIVO.

El objetivo principal de esta guía es proporcionar lineamientos específicos para:

- Establecer un diagnóstico temprano y preciso de cáncer gástrico, mediante el uso adecuado de técnicas diagnósticas como endoscopia, biopsia, tomografía computarizada (TC) y otras pruebas pertinentes.
- Definir el tratamiento adecuado en función del estadio del cáncer y las características del paciente. Esto incluye opciones quirúrgicas, terapias de quimioterapia, radioterapia, y tratamientos más novedosos como terapias dirigidas e inmunoterapia.
- Asegurar un enfoque multidisciplinario en el manejo del paciente, involucrando a equipos de oncología, cirugía, gastroenterología, patología, radiología y cuidados paliativos para mejorar los resultados y la calidad de vida.
- Mejorar los índices de supervivencia y reducir la morbilidad asociada al cáncer gástrico, a través de una detección más temprana y un tratamiento más eficaz.
- Desarrollar estrategias de prevención, basadas en la identificación de factores de riesgo y el manejo adecuado de condiciones precoces como la gastritis crónica, úlceras gástricas y *Helicobacter pylori*, entre otros.



III. ÁMBITO DE APLICACIÓN.

De aplicación en todo el profesional médico especializado, enfermeras, técnicas de enfermería y todo el equipo multidisciplinario que participa en la atención del paciente.

IV. PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR.

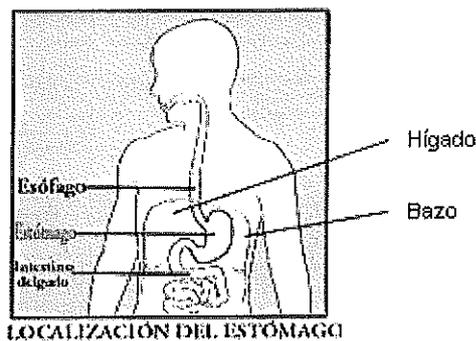
4.1. NOMBRE Y CÓDIGO

Cáncer de estómago C16.9

V. CONSIDERACIONES GENERALES.

5.1. DEFINICIÓN

El estómago es un órgano hueco del aparato digestivo. Tiene forma de "J" y está localizado en la parte superior y central del abdomen. Se encuentra próximo al diafragma y a otros órganos abdominales como el hígado, el páncreas, el bazo o el colon.



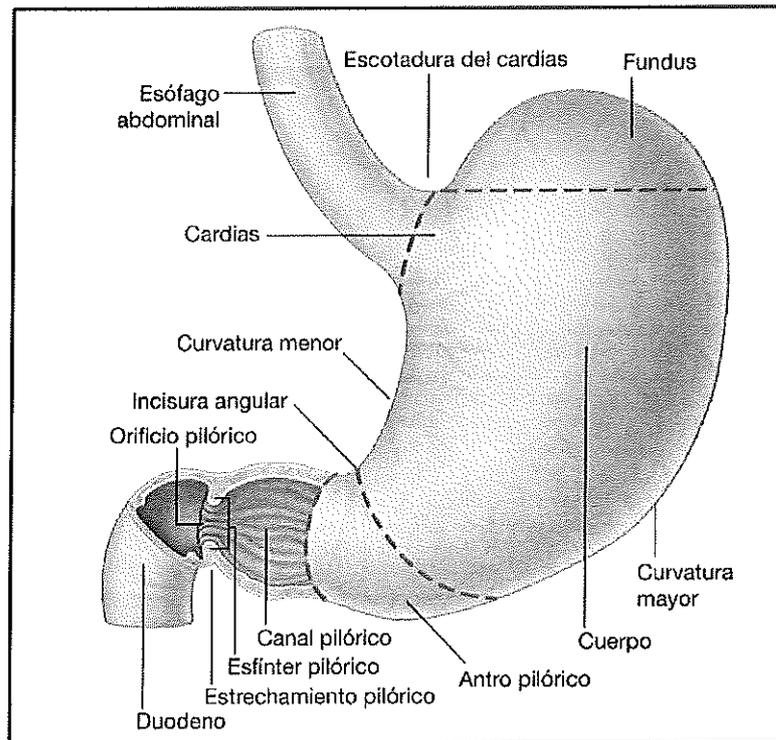
LOCALIZACIÓN DEL ESTÓMAGO

5.2. ETIOLOGÍA

Función: Los alimentos, después de ser masticados y lubricados con la saliva, descienden por el esófago hasta llegar al estómago donde se mezclan con los jugos gástricos y la mucina. Estas sustancias producidas por las glándulas gástricas favorecen la digestión de los alimentos. La pared gástrica tiene unos músculos (capa muscular) que se contraen y se relajan, mezclando el bolo alimenticio con los jugos gástricos y desplazándolo hacia el píloro para que pase al intestino delgado.

Anatómicamente se reconocen varias partes en el estómago: la unión esófago-gástrica/cardias, el cuerpo gástrico (que incluye el fundus, la curvatura mayor, la curvatura menor y el antro), y el píloro (zona de unión del estómago con el intestino delgado) (ver en la siguiente figura).

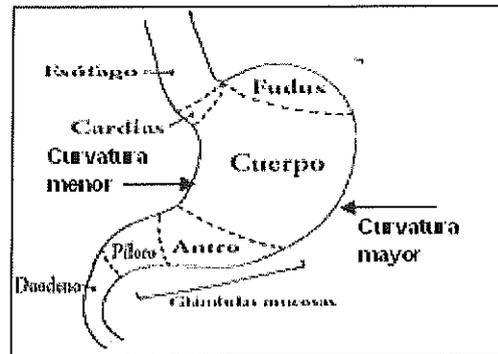




Histología: El estómago tiene 3 capas: la mucosa (la capa más interna, en la que están las glándulas), la muscular y la serosa (membrana externa que recubre el estómago). Los tumores gástricos se originan comúnmente en la mucosa y de ahí se extienden a través de las otras capas (muscular y serosa) en profundidad. El tipo histológico más frecuente de cáncer gástrico es el tumor de estirpe epitelial, llamado adenocarcinoma gástrico que nos vienen a indicar que se origina de las glándulas que tenemos en el estómago.

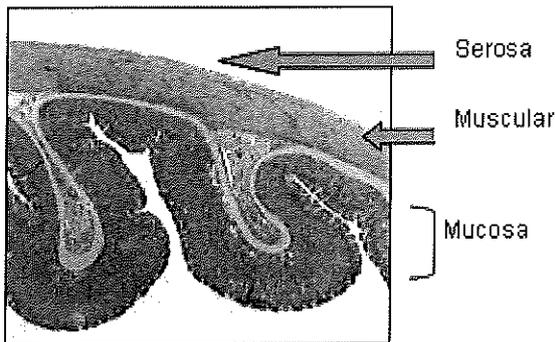
Función: Los alimentos, después de ser masticados y lubricados con la saliva, descienden por el esófago hasta llegar al estómago donde se mezclan con los jugos gástricos y la mucina. Estas sustancias producidas por las glándulas gástricas favorecen la digestión de los alimentos. La pared gástrica tiene unos músculos (capa muscular) que se contraen y se relajan, mezclando el bolo alimenticio con los jugos gástricos y desplazándolo hacia el píloro para que pase al intestino delgado.

Anatómicamente se reconocen varias partes en el estómago: la unión esófago-gástrica/cardias, el cuerpo gástrico (que incluye el fundus, la curvatura mayor, la curvatura menor y el antro), y el píloro (zona de unión del estómago con el intestino delgado) (ver en la siguiente figura).

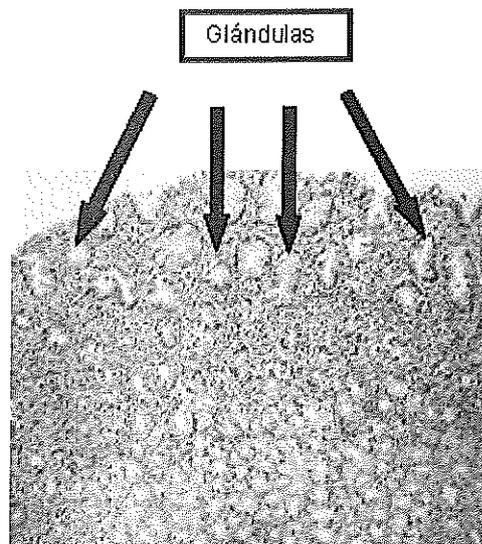


PARTES DEL ESTÓMAGO

Histología: El estómago tiene 3 capas: la mucosa (la capa más interna, en la que están las glándulas), la muscular y la serosa (membrana externa que recubre el estómago). Los tumores gástricos se originan comúnmente en la mucosa y de ahí se extienden a través de las otras capas (muscular y serosa) en profundidad. El tipo histológico más frecuente de cáncer gástrico es el tumor de estirpe epitelial, llamado adenocarcinoma gástrico que nos vienen a indicar que se origina de las glándulas que tenemos en el estómago.



CAPAS DEL ESTÓMAGO



ESTÓMAGO SIN TUMOR

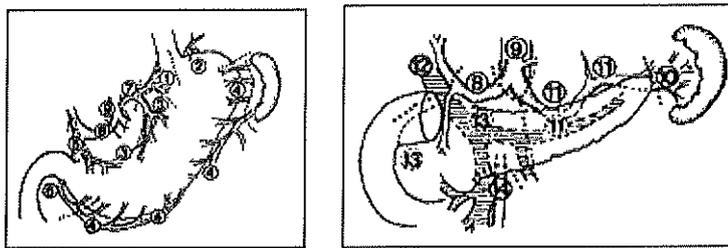
PATRONES DE DISEMINACIÓN

El cáncer gástrico posee varios patrones de crecimiento y diseminación, no excluyentes entre sí.

1. Extensión local: El cáncer crece invadiendo las distintas capas del estómago. Puede estrechar o, incluso, cerrar el cardias (parte proximal del estómago) o el píloro (parte final del estómago) provocando una obstrucción. En ocasiones, infiltra de manera difusa toda la pared del estómago reduciendo su capacidad; esta forma de crecimiento

se conoce como **linitis plástica**. También puede infiltrar órganos vecinos (hígado, bazo, etc) por contigüidad.

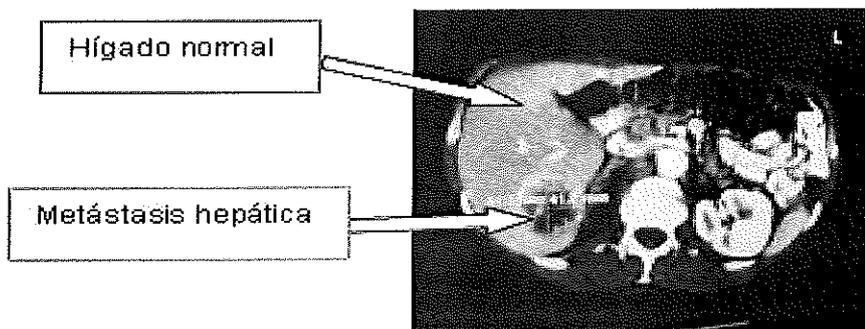
2. Infiltración linfática: Los ganglios linfáticos son unas pequeñas estructuras anatómicas de forma nodular (redondeada), distribuidas por el organismo, que desempeñan un papel fundamental en la lucha contra las infecciones. Los ganglios se agrupan en "cadenas ganglionares". Las células cancerígenas tienen capacidad para emigrar desde donde se han originado (tumor primario) y desplazarse por los vasos linfáticos hasta llegar a los ganglios. Son las metástasis ganglionares regionales. También pueden alcanzar cadenas ganglionares que se encuentran a más distancia del tumor primario y se llaman metástasis ganglionares a distancia.



CADENAS GANGLIONARES DEL ESTÓMAGO



3. Diseminación hematológica: Cuando las células malignas alcanzan el torrente sanguíneo, "viajan" para depositarse en otros órganos originando así nuevos focos tumorales o metástasis. Se conocen como "metástasis a distancia" para diferenciarlas de las metástasis ganglionares regionales. El cáncer gástrico se disemina por vía hematológica principalmente al hígado, pulmones y huesos (por este orden de frecuencia).



METASTASIS HEPÁTICA DE UN CÁNCER GÁSTRICO

4. Siembra peritoneal: Las células tumorales pueden "descamarse" del tumor del estómago y depositarse en la superficie de otros órganos y estructuras abdominales. Cuando estas células invaden el peritoneo (membrana que recubre los órganos abdominales) se llama carcinomatosis peritoneal. Cuando se producen metástasis ováricas por este mecanismo, se denomina tumor de Krukenberg.

CLASIFICACIÓN POR ESTADIOS

Los cánceres se clasifican en etapas o estadios, que tienen un pronóstico y tratamiento similares.

La clasificación más empleada para el cáncer gástrico es el TNM de la UICC/AJCC: la "T" es por Tumor, la "N" por ganglios (Nodes en inglés) y la "M" por Metástasis. En función del T, N y M se definen los estadios:

- **Estadio 0 o carcinoma in situ:** Es la etapa más inicial del cáncer. Se localiza en la parte más superficial de la mucosa, y no infiltra las otras capas del estómago, no invade los ganglios regionales ni produce metástasis a distancia.
- **Estadio I:** El tumor invade la capa más profunda de la mucosa (lámina propia) o la submucosa sin afectación de ganglios linfáticos (estadio IA) o con afectación de 1 a 6 ganglios (IB), o invade la capa muscular o la subserosa sin afectación ganglionar (IB). No hay metástasis a distancia. Después del estadio 0, es el más favorable.
- **Estadio II y Estadio III:** Son etapas intermedias. El estadio II tiene mejor pronóstico que el III. Para establecer estos estadios, se tienen en consideración tanto el nivel de afectación de la pared gástrica como el número de ganglios afectados por el tumor.
- **Estadio IV:** Es la etapa más avanzada. Su pronóstico es el peor. Existe metástasis a distancia en hígado, pulmón, huesos, ovarios, ganglios alejados del estómago, etc.



La supervivencia de los pacientes con cáncer gástrico se relaciona con estos estadios, siendo > 95% en el estadio 0 y va descendiendo a medida que aumenta el estadio. El estadio IV es el de menor supervivencia.

5.3. FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología del cáncer gástrico se refiere a los mecanismos biológicos y moleculares que favorecen la aparición, progresión y metástasis de los tumores en el estómago. Este tipo de cáncer se origina principalmente en las células que recubren el estómago, especialmente las células glandulares. A continuación se describen los procesos fisiopatológicos clave involucrados en su desarrollo:

1. Iniciación y desarrollo celular maligno

El cáncer gástrico, en su mayoría, es el resultado de alteraciones genéticas y moleculares acumulativas en las células epiteliales de la mucosa gástrica. Estos cambios implican una transformación de las células normales en células cancerosas. Los principales factores que participan en este proceso son:

- **Mutaciones genéticas:** Mutaciones en oncogenes (como *c-MYC*, *K-RAS*, *HER2*) y en genes supresores de tumores (como *p53* y *APC*) son comunes en los casos de cáncer gástrico. Estas mutaciones provocan una proliferación celular descontrolada.
- **Disfunción de las vías de señalización celular:** Alteraciones en las vías de señalización, como las relacionadas con *Wnt/β-catenina*, *EGFR*, y *PI3K/Akt*, también son importantes para la proliferación celular aberrante y la evasión de la apoptosis.

2. Inflamación crónica como factor promotor

La inflamación crónica es un factor clave en la fisiopatología del cáncer gástrico. Las infecciones persistentes por *Helicobacter pylori*, una bacteria que coloniza el estómago, están asociadas a una inflamación crónica de la mucosa gástrica y aumentan el riesgo de cáncer. La respuesta inmune al *H. pylori* genera una cascada de mediadores inflamatorios, como citoquinas y prostaglandinas, que promueven la proliferación celular y la angiogénesis (formación de nuevos vasos sanguíneos), lo cual favorece el crecimiento tumoral.

3. Alteraciones en la función de la mucosa gástrica

- **Alteración de la barrera mucosa:** En el contexto de la inflamación crónica o la infección por *H. pylori*, la mucosa gástrica se vuelve más susceptible a la agresión de agentes externos, como el ácido gástrico, lo que puede provocar cambios en la estructura y función de las células gástricas.
- **Disminución de la producción de ácido gástrico:** En algunos tipos de cáncer gástrico, especialmente en aquellos relacionados con atrofia gástrica o metaplasia intestinal, la capacidad de producir ácido gástrico puede disminuir, lo que favorece el ambiente adecuado para la proliferación de células malignas.

4. Metaplasia intestinal y displasia

A lo largo de un proceso prolongado de inflamación crónica, las células de la mucosa gástrica pueden sufrir una transformación hacia un tipo de tejido más similar al intestino (metaplasia intestinal), lo que aumenta el riesgo de desarrollar displasia (alteraciones precoces en las células). La displasia es una etapa intermedia entre el tejido normal y el tejido canceroso, y se considera un precursor del cáncer gástrico.

5. Evasión de la respuesta inmune

Las células tumorales en el cáncer gástrico son capaces de eludir la vigilancia del sistema inmune. Esto ocurre mediante varios mecanismos, como la sobreexpresión de proteínas inmunosupresoras (como PD-L1) y la secreción de factores que inhiben la función de las células T y otras células inmunológicas. De esta manera, el tumor



puede crecer y diseminarse sin ser detectado y atacado eficientemente por el sistema inmune.

6. Invasión local y metástasis

Una característica clave del cáncer gástrico es su capacidad para invadir los tejidos circundantes. Esto ocurre mediante la diseminación de las células cancerosas a través de las paredes del estómago y hacia órganos cercanos, como el esófago, el páncreas, el hígado y los ganglios linfáticos. Este proceso está mediado por:

- **Moléculas de adhesión celular (E-cadherina, N-cadherina):** Las alteraciones en estas moléculas permiten que las células tumorales se separen de las células circundantes y se diseminen hacia otras áreas.
- **Proteasas (metaloproteinasas):** Estas enzimas ayudan a la degradación de la matriz extracelular, facilitando la invasión de las células cancerosas en los tejidos adyacentes.

7. Angiogénesis y formación de nuevos vasos sanguíneos

El cáncer gástrico también induce la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis), lo que proporciona nutrientes y oxígeno necesarios para el crecimiento del tumor. Este proceso es mediado por factores como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A nivel mundial el cáncer gástrico fue el 5º cáncer más frecuente, con un millón de casos nuevos (1.089.103), en 2020, 6% de los tumores a nivel mundial, causando 768.793 muertes.

Existe una amplia variación geográfica en su presentación. Más de la mitad de los casos se concentran en Japón, Corea y China. También es un cáncer común en Sudamérica, Europa del Este y algunos países del Oriente Medio y, en cambio, es poco frecuente en Europa, Estados Unidos, Australia y África. Estas diferencias se deben principalmente a factores genéticos y ambientales, como el tipo de alimentación.

En los países occidentales, la incidencia del cáncer de estómago distal (de cuerpo y antro) está disminuyendo mientras aumenta el cáncer de la unión gastroesofágica y de la parte proximal (cardias) del estómago.

El riesgo de desarrollar un cáncer gástrico aumenta a partir de los 50 años y es máximo en la séptima década de la vida. El cáncer gástrico es dos veces más frecuente en varones que en mujeres.



5.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

Son los agentes o condiciones que predisponen o aumentan las probabilidades de tener una determinada enfermedad. Existen varios factores de riesgo para desarrollar cáncer gástrico.

5.5.1. Medio Ambiente

La mala preparación de los alimentos, la falta de refrigeración y las aguas en mal estado (que pueden tener altas concentraciones de nitratos o de *Helicobacter pylori*) también favorecen que se desarrolle este tumor.

5.5.2. Estilos de Vida

Dieta y Nutrición: Las dietas muy ricas en salazones y ahumados típicas de Japón, Corea y China, bajas en frutas y en verduras frescas, y las concentraciones altas de nitratos en los alimentos contribuyen a la aparición del cáncer gástrico.

Tabaco y alcohol: El tabaco aumenta el riesgo de desarrollar muchos cánceres, incluido el de estómago.

Enfermedades o condiciones predisponentes: Existe una serie de enfermedades que aumentan el riesgo de padecer cáncer gástrico. Las más destacadas son:

Cirugía gástrica previa: Han de transcurrir años para que aparezca un cáncer sobre el estómago residual (muñón gástrico). En general, este periodo suele ser superior a 10 -15 años.

Gastritis crónica atrófica: Puede ir degenerando hasta transformarse en cáncer.

Anemia perniciosa: Es un tipo especial de anemia, que aumenta el riesgo en unas 20 veces.

Pólipos gástricos: El riesgo de que se desarrolle un cáncer sobre un pólipo depende, entre otros factores, del tamaño del pólipo y de su histología. En general, a mayor tamaño, mayor riesgo de que se malignice.

Infección por *H. Pylori*: *H. pylori* es una bacteria que puede encontrarse en el estómago y causar úlceras y gastritis crónica. Su tratamiento erradicador se basa en antibióticos. A nivel mundial, la infección por *H. pylori* es el factor de riesgo más importante del cáncer gástrico. Sin embargo, a pesar de que *H. pylori* aumenta el riesgo de cáncer gástrico, la mayoría de las personas con esta infección NO la desarrollará pero sigue siendo importante tratarla para eliminar la infección.

Infección por virus de Epstein barr (VEB): se asocia con tumores de fundus y de cuerpo gástrico.



El **reflujo gastro-esofágico** aumenta el riesgo del cáncer de la unión gastro-esofágica.

5.5.3. Factores hereditarios

Factores genéticos: En casos poco frecuentes, el cáncer gástrico puede estar relacionado con factores genéticos. Por ejemplo, en el síndrome de cáncer gástrico difuso hereditario uno o varios miembros de la misma familia desarrollan este tipo de cáncer por la mutación en un gen llamado E-cadherina.

Factores familiares: La incidencia es 2-3 veces mayor en aquellas personas con varios familiares diagnosticados de cáncer gástrico aunque no se haya identificado una alteración genética subyacente en esa familia.

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS.

6.1. CUADRO CLÍNICO

6.1.1. Signos y Síntomas

Los pacientes con cáncer gástrico pueden estar asintomáticos o presentar síntomas y signos.

A. Asintomático. El cáncer gástrico puede no producir síntomas hasta fases avanzadas. En los pacientes asintomáticos, el cáncer gástrico se diagnostica al realizar pruebas médicas por otras causas.

B. Los síntomas (lo que nota el paciente) suelen ser vagos e inespecíficos. Los más frecuentes son indigestión, pérdida de peso, dolor abdominal en la parte superior, cambios de ritmo intestinal, pérdida de apetito y hemorragia digestiva. Las hemorragias pueden ser de varios tipos y causar anemia:

- Hematemesis (= vómito con sangre roja) o vómitos con "posos de café".
- Melenas (= heces negras como la hiel) o hematoquecia (= heces con sangre).
- Pérdidas ocultas (microscópicas) de sangre por las heces.

También pueden notarse náuseas y vómitos, sensación de plenitud precoz (sensación de estar lleno después de comer poco) por falta de distensión de la pared gástrica, ascitis (acumulación de líquido en el abdomen), cansancio, etc.

En los tumores de cardias se puede asociar ardor retroesternal y disfagia (= dificultad para que el alimento pase por el esófago hasta el estómago). En los de estómago distal puede existir obstrucción del píloro con vómitos de retención.

C. Los principales signos, es decir, lo que se detecta en la exploración física, son presencia de lesiones de pequeño tamaño (nódulos) o de gran tamaño (masas) de



consistencia pétreo (como una piedra) o empastamiento (induración difícil de delimitar) en el abdomen, organomegalias (aumento del tamaño de un órgano, por ejemplo, del hígado), ascitis (líquido dentro del abdomen) y adenopatías (ganglios aumentados de tamaño) en las fosas supraclaviculares (base del cuello) o en las axilas.

6 1.2 Interacción cronológica

Etapas en la interacción cronológica:

1. **Etapa inicial (Temprana):** En las primeras etapas del cáncer gástrico, los síntomas suelen ser leves y fácilmente pueden confundirse con trastornos benignos del tracto gastrointestinal. Durante este tiempo, el tumor es pequeño y localizado, lo que dificulta su detección sin pruebas especializadas. Los síntomas más comunes en esta fase incluyen:

- **Dispepsia** (malestar o dolor abdominal difuso), que es uno de los síntomas más frecuentes.
- **Acidez estomacal** o sensación de plenitud después de las comidas.
- **Pérdida de apetito** sin causa aparente, a menudo acompañada de una sensación de saciedad temprana (comerse solo una pequeña cantidad de comida provoca sensación de plenitud).

Estos síntomas son inespecíficos, lo que puede hacer que los pacientes no busquen atención médica inmediata o que el diagnóstico se retrase.

2. **Progresión intermedia (Intermedia):** A medida que el tumor crece, puede causar la obstrucción parcial del estómago, lo que puede manifestarse con síntomas más notorios. Durante esta fase, los síntomas se vuelven más pronunciados y específicos, como:

- **Dolor abdominal** más intenso, generalmente en la parte superior del abdomen, que puede empeorar con la ingestión de alimentos.
- **Vómitos** (que pueden incluir vómitos con sangre o vómitos de material no digerido), especialmente si el cáncer obstruye la salida del estómago.
- **Pérdida de peso inexplicada** que resulta de la disminución del apetito y de la mala absorción de los nutrientes debido al impacto del cáncer en el proceso digestivo.
- **Fatiga** o sensación general de cansancio extremo, común en fases más avanzadas debido a la desnutrición o la pérdida de sangre.



3. **Etap avanzada (Final):** En las etapas más avanzadas del cáncer gástrico, el tumor puede haber invadido otros órganos cercanos y ganglios linfáticos, lo que resulta en síntomas más graves y generalizados. Los síntomas pueden incluir:

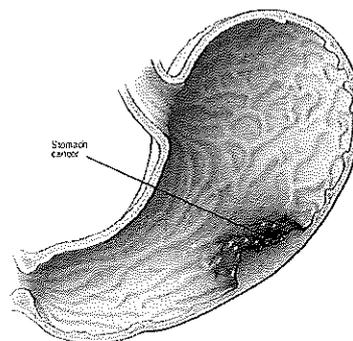
- **Ictericia** (coloración amarillenta de la piel y los ojos) si el cáncer ha afectado el hígado o los conductos biliares.
- **Ascitis** (acumulación de líquido en el abdomen), que puede causar distensión abdominal significativa y dificultad para respirar debido a la presión sobre los pulmones.
- **Anemia** (baja concentración de glóbulos rojos), que se puede manifestar como palidez, debilidad, y mareos. Esto es común en cánceres gástricos que causan hemorragias internas crónicas.
- **Metástasis:** Si el cáncer se disemina a otras áreas del cuerpo, como los pulmones, el hígado o los huesos, pueden aparecer síntomas relacionados con esas metástasis, como tos persistente, dificultad respiratoria, dolor óseo, o pérdida de función hepática.

Factores que afectan la cronología de los síntomas:

- **Tipo histológico del cáncer:** Los tumores gástricos pueden variar en su comportamiento biológico. Por ejemplo, los carcinomas difusos (como el tipo linitis plástica) son más agresivos y pueden progresar rápidamente sin mostrar signos evidentes al principio.
- **Ubicación del tumor:** Los tumores en la parte proximal del estómago (cerca del esófago) pueden provocar síntomas más tempranos de obstrucción, como disfagia (dificultad para tragar), mientras que los tumores en la parte distal (cerca del duodeno) pueden causar retraso en la aparición de síntomas.
- **Estado general del paciente:** En personas mayores o aquellos con otras enfermedades crónicas, los síntomas pueden ser más atenuados o enmascarados.



6.1.3 Gráficos, diagramas, fotografías



6.2. DIAGNÓSTICO

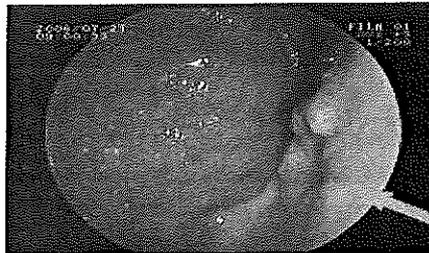
6.2.1. Criterios de Diagnóstico

El diagnóstico del cáncer gástrico se basa en la historia clínica, la exploración física, analíticas de sangre, las pruebas de imagen, la endoscopia digestiva alta (gastroscopia) con o sin ecografía endoscópica y el estudio anatomopatológico.

A. Historia clínica y exploración física: Aportan información sobre los antecedentes familiares y personales, los síntomas y la situación general del paciente.

B. Análisis (compuestos de dos partes bioquímica y hemograma): El hemograma permite detectar si existe anemia mientras que la bioquímica sanguínea orienta sobre la función de órganos como el hígado o el riñón.

C. Endoscopia digestiva alta: La endoscopia consiste en la introducción de un aparato (gastroscoPIO) que tiene una luz al final y que permite visualizar el interior del esófago y el estómago. Tiene una pinza en su extremo interno con la que se toman biopsias de las lesiones sospechosas. En ocasiones, la gastroscopia se combina con una ecografía endoscópica (ecoendoscopia). En las siguientes fotografías se puede ver el aspecto endoscópico de un cáncer gástrico precoz (inicial) y otro más avanzado con una zona central ulcerada.



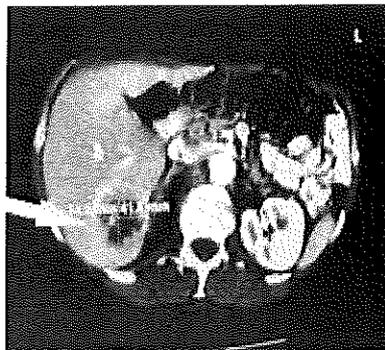
CÁNCER GÁSTRICO PRECOZ



CÁNCER GÁSTRICO MÁS AVANZADO

D. Pruebas de imagen: Incluyen las exploraciones radiológicas y las de Medicina Nuclear. La prueba radiológica principal es la tomografía computarizada (también conocida como CT, TAC o escáner) que aporta información sobre el tumor tanto a

nivel local (estómago) como de otras zonas de cuerpo (pulmón, hígado, ganglios, etc). Es muy útil para determinar si existen o no metástasis a distancia y a veces se utiliza también para tomar biopsias guiadas.



METÁSTASIS HEPÁTICA DE UN CÁNCER GÁSTRICO

Otras exploraciones radiológicas que pueden estar indicadas son la radiografía simple de tórax y/o abdomen, el estudio esófago-gástrico-duodenal (EGD), la ecografía abdominal/pélvica y la resonancia nuclear (RM).

El estudio esófago-gastro-duodenal consiste en la administración de un contraste de bario en forma de papilla y después se realiza una serie de radiografías. Esta papilla "dibuja" el interior del esófago, estómago y duodeno, y permite detectar lesiones, siempre que tengan un tamaño suficiente.

La resonancia nuclear es una técnica diferente al TAC, que suele indicarse cuando existen hallazgos en el TAC que precisan exploraciones complementarias.

En cuanto a las pruebas de imagen de Medicina Nuclear, las dos más destacadas son:

La tomografía de emisión de positrones (PET): Mide la actividad metabólica de los tejidos y de los tumores, aunque no todos los cánceres de estómago son metabólicamente activos en el PET. Los tumores "mucinosos (con moco)" o con un tipo celular llamado en anillo de sello a menudo no captan (no consumen azúcar) en esta exploración.

La gammagrafía ósea: Sirve para estudiar si el cáncer se ha extendido a los huesos.

6.2.2. Diagnóstico diferencial

Otras exploraciones: Existen otras exploraciones complementarias que, a veces, se utilizan para completar el diagnóstico, como la laparoscopia. La laparoscopia es una técnica que consiste en introducir una cámara en la cavidad abdominal, a través de unos orificios que hace el cirujano en la pared abdominal, para comprobar si el tumor se ha extendido más allá del estómago a la cavidad abdominal a una región



conocida como peritoneo. Mediante esta técnica se accede a esta región de la cavidad abdominal y se realiza un lavado a través del cual se extraen células (citología) para su análisis aportando información tanto diagnóstica como pronóstica. La decisión de su realización viene de la mano del comité multidisciplinar.

Estudio de anatomía patológica: El estudio histológico de la biopsia o de la pieza quirúrgica sirve para confirmar el diagnóstico de cáncer gástrico, analizar sus características y determinar su perfil molecular [determinación de HER2 presencia de deficiencia de proteínas reparadoras o inestabilidad de microsatélites (dMMR/IMS) y establecer la expresión de PD-L1.

Más del 90% de los cánceres gástricos son adenocarcinomas. Son cánceres que surgen por el crecimiento descontrolado de las células de las glándulas de la mucosa. Al observarlo al microscopio, cuando se reconoce la estructura glandular se denomina bien diferenciado y cuando el tumor ha perdido esta "arquitectura" glandular, se denomina indiferenciado. Atendiendo a esta característica, los dos grandes subtipos de cáncer gástrico son el intestinal (bien diferenciado) y el difuso (indiferenciado)

Los linfomas, los sarcomas, los tumores del estroma gastrointestinal (GIST), los tumores neuroendocrinos y los melanomas son menos frecuentes. Se trata de enfermedades distintas al adenocarcinoma gástrico y, por esa razón, su diagnóstico y tratamiento son diferentes.



6.3. EXÁMENES AUXILIARES

6.3.1. De Patología Clínica

1. Análisis de sangre:

- **Hemograma:** Un hemograma puede revelar anemia, que es común en pacientes con cáncer gástrico debido a sangrados subclínicos o malabsorción de nutrientes. La anemia puede ser microcítica (deficiencia de hierro) o normocítica, dependiendo de la causa subyacente.
- **Pruebas de función hepática:** Si se sospecha de metástasis hepáticas, se pueden observar alteraciones en las pruebas hepáticas (elevación de transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina, entre otras).
- **Marcadores tumorales:** Aunque no son específicos para el cáncer gástrico, algunos marcadores pueden ser útiles en el seguimiento y monitoreo:
 - **Antígeno carcinoembrionario (CEA):** Este marcador puede estar elevado en algunos pacientes con cáncer gástrico avanzado, pero no es sensible ni específico.

- **CA 19-9:** También puede estar elevado en algunos casos de cáncer gástrico, especialmente si hay afectación metastásica.

2. Pruebas para *Helicobacter pylori*:

- **Test de aliento:** Una prueba no invasiva que mide la actividad de la ureasa, producida por *Helicobacter pylori*. Esta bacteria está asociada con el desarrollo de gastritis crónica, úlceras gástricas y, a largo plazo, cáncer gástrico.
- **Biopsia gástrica durante endoscopia:** La presencia de *H. pylori* puede confirmarse mediante la biopsia de la mucosa gástrica durante una endoscopia.

6.3.2. De Imágenes

Endoscopia Digestiva Alta (EDA) o Gastroscopia:

- Es el estándar de oro para el diagnóstico inicial del cáncer gástrico. Permite la visualización directa de la mucosa gástrica, identificando lesiones sospechosas de malignidad. Además, se puede realizar una biopsia para confirmar el diagnóstico histológico.
- La endoscopia es útil para obtener muestras de tejido y evaluar la extensión de la lesión en el estómago.



Ecografía Abdominal:

- Utilizada para evaluar la presencia de metástasis en el hígado y la ascitis (líquido en el abdomen). Aunque no es una prueba específica para el cáncer gástrico, ayuda en la evaluación de complicaciones y extensión de la enfermedad.

Tomografía Computarizada (TC) Abdominal:

- La TC es esencial para la evaluación de la extensión local y la detección de metástasis en órganos cercanos (hígado, páncreas, ganglios linfáticos). Se usa especialmente para determinar la resecabilidad del tumor y la presencia de metástasis a distancia.
- También es útil para identificar la invasión de estructuras cercanas, como el páncreas, el bazo o el colon.

Resonancia Magnética (RM):

- En algunos casos, la resonancia magnética puede ser útil, especialmente cuando se sospecha de afectación hepática o ganglionar, ya que proporciona imágenes más detalladas de los tejidos blandos.

Radiografía de Tórax:

- Se utiliza para descartar metástasis pulmonares o para detectar complicaciones, como la obstrucción esofágica o gástrica, que puede causar vómitos recurrentes.

6.3.3. De Exámenes especializados complementarios

Laparoscopia diagnóstica:

- En casos de cáncer gástrico avanzado, donde se sospecha de metástasis peritoneal o ganglionar, la laparoscopia permite evaluar la cavidad abdominal de forma directa. Además, permite tomar biopsias de áreas sospechosas y realizar procedimientos terapéuticos si es necesario.
- Se utiliza para estadificar el cáncer en casos de tumores localmente avanzados, y también puede detectar la presencia de carcinomatosis peritoneal, una complicación común del cáncer gástrico avanzado.

PET-CT (Tomografía por Emisión de Positrones con Tomografía Computarizada):

- La PET-CT es un examen de imágenes especializadas que se utiliza para evaluar la actividad metabólica del tumor y para detectar metástasis a distancia, especialmente cuando la TC convencional no es concluyente. Este examen es útil para la estadificación y el seguimiento de la respuesta al tratamiento, ya que los tumores malignos tienden a tener un metabolismo elevado y se "iluminan" en la imagen.



Endosonografía (Ecoendoscopia):

- Utiliza ultrasonido combinado con endoscopia para obtener imágenes detalladas de las capas de la pared gástrica. Es particularmente útil para evaluar la profundidad de la invasión tumoral en la pared del estómago (estadificación local) y para detectar metástasis en los ganglios linfáticos peritoneales cercanos.

Biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF):

- En casos de metástasis sospechosa en los ganglios linfáticos o el hígado, se puede realizar una biopsia por aspiración con aguja fina para obtener una muestra celular y confirmar la presencia de células tumorales. Esto es particularmente útil para confirmar el diagnóstico en órganos distantes del estómago.

6.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

6.4.1. Medidas generales y preventivas

El cáncer gástrico es una de las principales causas de mortalidad por cáncer en todo el mundo. Aunque no siempre es posible prevenirlo por completo, existen varias

medidas generales y preventivas que pueden reducir el riesgo de desarrollar esta enfermedad o ayudar en su detección temprana. Estas medidas incluyen cambios en el estilo de vida, la detección temprana y la erradicación de factores de riesgo conocidos.

1. Prevención primaria (Reducción del riesgo)

La prevención primaria está enfocada en eliminar o reducir los factores de riesgo que pueden conducir al desarrollo del cáncer gástrico. Las estrategias incluyen:

- **Erradicación de *Helicobacter pylori*:**

- La infección crónica por *Helicobacter pylori* es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de cáncer gástrico, especialmente en su forma distal. Tratamientos antibióticos para erradicar esta bacteria pueden reducir significativamente el riesgo de cáncer gástrico. La erradicación de *H. pylori* en personas con gastritis crónica o úlceras gástricas también puede disminuir la probabilidad de que estas condiciones evolucionen a cáncer.
- Los tratamientos incluyen combinaciones de antibióticos y medicamentos que reducen la acidez gástrica (inhibidores de la bomba de protones).

- **Dieta saludable:**

- Seguir una dieta balanceada rica en frutas, verduras y fibra, y baja en alimentos procesados y salados, puede reducir el riesgo de cáncer gástrico. Se ha demostrado que una dieta alta en nitratos (por ejemplo, en carnes curadas) y en sal aumenta el riesgo de cáncer gástrico.
- Limitar el consumo de carnes rojas y procesadas, y aumentar el consumo de alimentos ricos en antioxidantes (como frutas y verduras) puede tener efectos protectores.

- **Evitar el consumo excesivo de alcohol:**

- El consumo excesivo y regular de alcohol es un factor de riesgo conocido para muchos tipos de cáncer, incluido el gástrico. Limitar el consumo de alcohol, o eliminarlo por completo, reduce el riesgo de cáncer gástrico.

- **Evitar el consumo de tabaco:**

- Fumar es un factor de riesgo importante para el cáncer gástrico. El tabaco puede contribuir al daño celular en la mucosa gástrica y aumentar el riesgo de malignidad. Dejar de fumar es una medida preventiva clave.



- **Control del peso y actividad física:**

- Mantener un peso saludable y practicar actividad física regularmente puede ayudar a reducir el riesgo de varios tipos de cáncer, incluido el cáncer gástrico. El sobrepeso y la obesidad están relacionados con un mayor riesgo de cáncer gástrico, especialmente el adenocarcinoma.

- **Protección contra factores ambientales:**

- Evitar la exposición a sustancias cancerígenas como los productos químicos y las toxinas (por ejemplo, los productos químicos industriales, los pesticidas, etc.) es fundamental. En algunas áreas, el consumo de alimentos preservados con productos como los nitratos también puede aumentar el riesgo.

2. Prevención secundaria (Detección temprana)

La prevención secundaria se centra en la detección temprana del cáncer gástrico para poder intervenir antes de que se convierta en una enfermedad avanzada.

- **Detección precoz en poblaciones de alto riesgo:**

- En algunas personas con antecedentes familiares de cáncer gástrico, antecedentes de enfermedad gástrica crónica (como gastritis atrofiada o displasia), o con infecciones prolongadas por *H. pylori*, se pueden recomendar exámenes regulares, como la **endoscopia digestiva alta (gastroscopia)**, para detectar cambios precoces en la mucosa gástrica.



- **Biopsia y pruebas de *H. pylori*:**

- Para aquellos con diagnóstico de gastritis crónica o antecedentes de úlceras gástricas, es recomendable realizar pruebas periódicas de infección por *Helicobacter pylori*. La erradicación de la infección en etapas tempranas puede reducir el riesgo de progresión a cáncer.

- **Manejo de enfermedades precoces:**

- Tratar condiciones precoces que pueden predisponer al cáncer gástrico, como la **displasia gástrica** (alteraciones celulares premalignas) y la **atrofia gástrica**, puede reducir la probabilidad de que se desarrollen cánceres gástricos. El seguimiento endoscópico en estos casos permite monitorear los cambios celulares en la mucosa gástrica.

3. Prevención terciaria (Manejo y seguimiento post-tratamiento)

La prevención terciaria se refiere a las medidas tomadas para prevenir la recurrencia del cáncer o mejorar la calidad de vida de los pacientes que ya han sido tratados.

- **Seguimiento postoperatorio:**
 - Para pacientes que han sido sometidos a cirugía para extirpar el tumor, se deben realizar controles periódicos, como endoscopias y pruebas de imágenes (como TC o PET-CT), para detectar posibles recurrencias o metástasis.
- **Tratamientos de apoyo:**
 - El manejo de la nutrición postoperatoria es crucial. Los pacientes que han tenido una gastrectomía parcial o total deben seguir un plan nutricional adecuado para evitar la desnutrición, ya que los tratamientos pueden afectar la absorción de nutrientes.
- **Manejo de síntomas:**
 - El control de los síntomas relacionados con el tratamiento (como las náuseas, vómitos y problemas digestivos) es importante para mejorar la calidad de vida. En algunos casos, pueden ser necesarios medicamentos para ayudar a la digestión o tratamiento para la anemia postoperatoria.



4. Educación y concientización

- **Educación comunitaria:** Fomentar la conciencia sobre los factores de riesgo del cáncer gástrico y las estrategias de prevención a nivel comunitario es crucial. Programas educativos sobre la importancia de la dieta, el abandono del tabaco y el consumo moderado de alcohol pueden ayudar a reducir la incidencia de este cáncer.

6.4.2. Terapéutica

La atención multidisciplinar es clave en el manejo de los pacientes con cáncer gástrico. El Comité Multidisciplinar, integrado por profesionales de las especialidades que participan en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad (cirujanos, oncólogos médicos, oncólogos radioterápicos, radiólogos, anatomopatólogos, expertos en nutrición, enfermeras, entre otros), tomará las decisiones sobre las pruebas diagnósticas a realizar y establecerá los tratamientos adecuados para cada paciente y su secuencia, según esté indicado.

En la elección de la mejor estrategia terapéutica para cada paciente, se toman en consideración factores dependientes del propio paciente, del tumor y del tratamiento:

- **Factores dependientes del paciente:** edad, estado general, situación nutricional, enfermedades asociadas como, por ejemplo, cardiopatías (problemas de corazón) y, por supuesto, la voluntad y decisión del propio paciente.
- **Factores dependientes del tumor:** síntomas que produce, localización en el estómago, estadio, histología, sobreexpresión/amplificación de HER2 en cáncer gástrico metastático, expresión de PD-L1 y situación de las proteínas reparadoras (MMR).
- **Factores dependientes del tratamiento:** intención del tratamiento, tipo de cirugía, tolerancia y eficacia de la quimioterapia, aspectos relacionados con la radioterapia, tratamientos previos, etc.

Los tipos principales de tratamiento del cáncer gástrico son la resección endoscópica de la mucosa, la cirugía, la quimioterapia, terapias dirigidas, la inmunoterapia y la radioterapia, aunque, en algunos pacientes, el tratamiento será exclusivamente sintomático (controlar exclusivamente las molestias del paciente) dirigido a mejorar la calidad de vida y el control de los síntomas.

El Comité Multidisciplinar establecerá si el tumor es resecable (se puede extirpar) o irresecable (no se puede extirpar) y decidirá que estrategias terapéuticas son las indicadas para cada paciente.

La decisión terapéutica se ajustará a las características de cada paciente en concreto.

- En general, el tumor primario se extirpa si no existen metástasis a distancia. Según la extensión del tumor a nivel local/locorregional, está indicada la quimioterapia complementaria pre/postoperatoria (antes y después de la cirugía). En algunas ocasiones, se asocia radioterapia tras la cirugía.
- Si existen metástasis a distancia, la quimioterapia es el tratamiento clave, asociando otras estrategias terapéuticas si es preciso.

1. Resección endoscópica de la mucosa (REM)

Esta técnica REM consiste en extirpar el tumor mediante gastroscopia y se reserva para cánceres iniciales, de pequeño tamaño (< 2 cm), limitados a la mucosa, sin úlceras bien diferenciados y en los que no se aprecie una invasión de vasos en la biopsia inicial. Además, se están desarrollando otras técnicas endoscópicas como la disección endoscópica submucosa que permite la extirpación de tumores un poco más grandes en casos concretos.



2. Cirugía

El tratamiento quirúrgico del cáncer gástrico puede tener dos "intenciones":

A. Intención curativa: la cirugía se realiza para intentar eliminar todo el cáncer.

B. Intención paliativa: la cirugía se realiza para mejorar los síntomas que produce el tumor (por ejemplo: la obstrucción del píloro), pero no se puede extirpar toda la enfermedad por su extensión.

La gastrectomía es la técnica quirúrgica estándar para reseca el tumor primario. Dependiendo de la extensión y localización en el estómago, la gastrectomía será total o subtotal. En la cirugía con intención curativa, además de reseca el estómago total o parcialmente, se extirpan los ganglios linfáticos de las cadenas vecinas. Esta operación se llama linfadenectomía y según el nivel de resección ganglionar, la linfadenectomía se clasifica en D0, D1 o D2.

En ocasiones, es preciso realizar además la extirpación del páncreas (pancreatectomía), el bazo (esplenectomía) o parte del hígado (hepatectomía) o de otras estructuras para reseca completamente el tumor.



Complicaciones postoperatorias inmediatas: Como ocurre con otras cirugías, pueden surgir complicaciones postoperatorias inmediatas siendo las más frecuentes la fiebre, el dolor, la infección de la herida abdominal, otras infecciones abdominales o pulmonares, el sangrado, los problemas de cicatrización y los eventos trombóticos.

Complicaciones postoperatorias tardías:

Al extirpar parte o todo el estómago, pueden aparecer diarrea, problemas nutricionales, cierto grado de desnutrición y pérdida de peso.

El síndrome de Dumping se presenta en el 20-40% de los pacientes sometidos a cirugía gástrica y se debe al paso rápido de los alimentos al intestino. Hay dos tipos:

- **S. Dumping precoz:** Ocurre a los 15-30 minutos después de haber comido. Los síntomas son sensación de pesadez en la zona del estómago, dolor abdominal tipo "calambres", diarrea, náuseas, sudoración, hipotensión y taquicardia.
- **S. Dumping tardío:** Ocurre a las 2-3 horas después de haber comido. Los síntomas son náuseas, sudoración, ansiedad, temblor, hipoglucemia (bajada del azúcar en la sangre) y debilidad.

Recomendaciones

- Hacer 5-6 comidas al día con poca cantidad de alimentos en cada una de ellas.
- Masticar adecuadamente los alimentos y comer despacio.
- Descansar durante 15-30 minutos después de las comidas.
- Evitar los alimentos ricos en azúcar, como mermeladas, dulces, etc.
- No beber líquidos durante las comidas, para evitar sentirse lleno.
- Tomar alimentos ricos en energía, como pasta, arroz o pan, para evitar la pérdida de peso.
- Evitar las comidas flatulentas, que pueden producir gases y producir una sensación de plenitud precoz.
- Ir probando los alimentos que le sienten bien y eliminar los que le sientan mal.

Además, es necesario administrar de forma periódica suplementos de vitamina B12, porque la mucosa del estómago produce normalmente esta vitamina y estar reseca el estómago se necesita un aporte externo de la misma.

4. Quimioterapia, anticuerpos monoclonales e inmunoterapia

La quimioterapia se emplea con mucha frecuencia en el cáncer gástrico, bien como terapia complementaria a la cirugía (quimioterapia preoperatoria, postoperatoria o perioperatoria) en estadios localizados resecales o bien para enfermedad avanzada irreseca o metastásica.

La quimioterapia consiste en la administración de fármacos con actividad antitumoral que alteran la función de las células neoplásicas y causan su destrucción. Los agentes de quimioterapia activos en cáncer gástrico son los platinos (cisplatino y oxaliplatino), las fluoropirimidinas (5Fluorouracilo y capecitabina), los taxanos (paclitaxel y docetaxel), la epirrubicina y el irinotecan. S-1 es una fluoropirimidina oral comercializada en Japón.

Las terapias dirigidas o antidiaria son fármacos con actividad dirigida contra dianas celulares, es decir, contra una parte de la célula (un receptor) o sustancia específica (un factor de crecimiento), que intervienen en los procesos del cáncer. Entre las terapias dirigidas se encuentran los anticuerpos monoclonales que se administran por vía intravenosa (iv) y los inhibidores de tirosina quinasa, que se administran por vía oral (vo).

En cáncer gástrico metastásico, están aprobados dos anticuerpos monoclonales. En primera línea, el trastuzumab aumenta la eficacia de la quimioterapia cuando el tumor es HER2 positivo. En segunda línea, el ramucirumab, que actúa a nivel de los vasos sanguíneos, evitando su



formación y por ende que el tumor crezca y se nutra y no requiere que sea un tumor HER2 positivo, ha demostrado su actividad en monoterapia (solo) o en combinación con paclitaxel.

La inmunoterapia es un tipo de tratamiento del cáncer que ayuda al sistema inmunitario a combatir el cáncer. El sistema inmunitario ayuda a su cuerpo a combatir las infecciones y otras enfermedades como el cáncer. Cuando se forma un tumor en nuestro cuerpo, una de las vías de eliminación del mismo es a través de este sistema compuesto entre otras células por linfocitos. La función de los diferentes tipos de inmunoterapia es potenciar las vías naturales del cuerpo para eliminar células malignas. Las células tumorales "engañan" al sistema inmune, bloqueando la acción de los linfocitos y con ello la destrucción de las células malignas por parte éstos. La inmunoterapia globalmente lo que hace es deshacer ese bloqueo que hace el tumor al linfocito favoreciendo una vía adicional para inducir la muerte de las células tumorales.

Los inhibidores de los puntos de control inmunitario (checkpoint inhibitors) son un tipo de inmunoterapia. PD-1 es una proteína de membrana que está en la superficie de los linfocitos T y PD-L1 es una proteína que expresan diferentes tipos de tumores, entre ellos el cáncer gástrico. Cuando hay una unión entre PD-1 y PD-L1 se bloquea la acción del linfocito T. Lo que hacen estos inhibidores es romper esta unión y con ello restaurar la actividad de linfocito T para matar células tumorales. Pembrolizumab y nivolumab son dos fármacos que rompen esta unión. No obstante, no todos los pacientes son candidatos a este tratamiento, únicamente son aquellos en los que hay una alta expresión de PD-L1.



Vía de administración: En general, la quimioterapia se administra por vía intravenosa, aunque algunos fármacos se administran por vía oral (como la capecitabina). El trastuzumab, ramucirumab, pembrolizumab y nivolumab se administran también por vía intravenosa. La quimioterapia, los anticuerpos monoclonales y la inmunoterapia se administran de forma periódica en lo que se conoce como ciclos.

Indicaciones: La quimioterapia puede estar indicada como tratamiento complementario a la cirugía o para prolongar la supervivencia, controlar los síntomas que produce la enfermedad y mejorar la calidad de vida.

Como tratamiento complementario, se suele administrar antes y después de la cirugía. En este caso se denomina quimioterapia perioperatoria. En menos ocasiones se administra solo de forma preoperatoria o postoperatoria, acompañada o no de radioterapia. La decisión de administrar la quimioterapia de forma pre o/y postoperatoria depende de una serie de

factores que varían de un paciente a otro y será decisión del Comité Multidisciplinar.

En enfermedad avanzada la quimioterapia puede ser eficaz para mejorar la supervivencia y la calidad de vida, controlar el dolor y aliviar otros síntomas. En esta situación, se suele administrar sin radioterapia y dependiendo del caso asociada a trastuzumab, ramucirumab o inmunoterapia.

Efectos secundarios: La quimioterapia y los anticuerpos monoclonales no actúan únicamente sobre las células malignas. Su acción sobre las células normales es lo que produce la toxicidad. La toxicidad depende del fármaco(s) administrado(s), las combinaciones, las dosis, los intervalos de administración, el estado general y nutricional del paciente y de otros factores. En general, la quimioterapia puede producir anemia (descenso de los glóbulos rojos), neutropenia (bajada de las defensas contra las infecciones), trombopenia (bajada de las plaquetas), náuseas y vómitos, disminución del apetito, cansancio, diarrea y fiebre. Existen efectos secundarios que son propios de cada fármaco, como la toxicidad neurológica del cisplatino o la toxicidad cardíaca de las antraciclinas.

Los anticuerpos monoclonales como trastuzumab y ramucirumab producen lo que llamamos efectos secundarios específicos de cada uno de ellos o "de clase". Por un lado, en raras ocasiones trastuzumab puede producir alteraciones en la contractilidad cardíaca y por otro lado ramucirumab al ser un fármaco que actúa sobre los vasos sanguíneos produce "efectos de clase vasculares" como son la hipertensión, la proteinuria (emisión de proteínas por la orina) y trombosis (obstrucción por un trombo de una arteria o una vena).

Por otro lado, los efectos secundarios de la inmunoterapia son infrecuentes y proceden de la actuación desmedida de los linfocitos sobre tejidos sanos, así nos pueden causar diarreas, hepatitis (inflamación del hígado), tiroiditis (inflamación del tiroides), encefalitis (inflamación del cerebro), dermatitis (inflamación de la piel) de carácter autoinmune, es decir causados por nuestras propias células inmunes atacando nuestros tejidos sanos como se ha comentado.

En resumen, la quimioterapia en primera línea se basa en una combinación de un platino y una fluoropirimidina, con trastuzumab asociado si el tumor es HER2 positivo. La segunda línea suele ser paclitaxel y/o ramucirumab, o irinotecan según la situación de cada paciente. Para terceras líneas y sucesivas, tratamiento con inmunoterapia y participación en ensayos clínicos consulte con su oncólogo médico.



5. Otros tratamientos

Existen otra serie de tratamientos para los pacientes con cáncer gástrico. Entre ellos destacan los tratamientos de soporte.

Tratamientos de soporte: Durante la evolución de la enfermedad, y para controlar las complicaciones de la cirugía, la quimioterapia, los anticuerpos monoclonales, la inmunoterapia y la radioterapia o los síntomas del tumor, puede ser necesario administrar terapias de soporte como medicamentos contra los vómitos (antieméticos), aporte nutricional, fármacos para tratar la anemia (eritropoyetinas y/o suplementos de hierro) o el descenso de las defensas (factores estimulantes de colonias), medicación antidiarreica, etc. También pueden ser necesarios los antibióticos, los analgésicos (calmantes), los corticoides e inmunodepresores en caso de una activación excesiva de nuestro sistema inmunitario y otros tipos de fármacos.

Otras terapias: En algunas ocasiones, hay que realizar tratamientos especiales para controlar el dolor o, por ejemplo, para extraer el líquido que se puede acumular en el abdomen (paracentesis).

Tratamientos por estadios

La estrategia terapéutica será establecida por el Comité Multidisciplinar.

1. Enfermedad localizada (estadio 0, I, II y III resecable)

El tratamiento con capacidad curativa es la resección. En casos seleccionados de tumores muy iniciales, se puede realizar una resección endoscópica mucosa (REM). Sin embargo, en la mayoría de los pacientes la resección será quirúrgica con gastrectomía total o subtotal y linfadenectomía.

La quimioterapia perioperatoria, pre o postoperatoria está indicada en los estadios IB-III, para reducir el riesgo de recidiva y aumentar la supervivencia de los pacientes. En algunos casos, se indicará radioterapia complementaria.

2. Enfermedad avanzada y metastásica (estadio IV, irresecable)

El tratamiento principal del cáncer gástrico irresecable es la quimioterapia, asociando otros tipos de tratamiento si es preciso, como cirugía o radioterapia. Los anticuerpos monoclonales trastuzumab y ramucirumab están indicados para determinados pacientes, así como la inmunoterapia. Para tener más información sobre el tratamiento con otros fármacos (terceras líneas) y participación en ensayos clínicos, consulte con su oncólogo médico.



Seguimiento

Después del tratamiento con intención curativa, es preciso programar revisiones o controles para observar si el tumor reaparece y monitorizar los efectos secundarios o complicaciones tardías que puedan aparecer.

El riesgo de recaída es más elevado durante los primeros años desde la cirugía y luego va disminuyendo progresivamente. Son poco frecuentes las recidivas tardías más allá de los 5 años.

En las consultas de revisión, el médico valora la situación del paciente y solicita las pruebas complementarias: análisis, pruebas de imagen, endoscopias digestivas altas. El intervalo entre las revisiones será establecido por el médico en función del riesgo de recaída y el estado general del paciente.

Es importante destacar que las pruebas analíticas o de imagen carecen de la capacidad de detectar la enfermedad microscópica. Hoy en día no existe ninguna prueba que garantice al 100% que no queda absolutamente ningún resto tumoral. Sin embargo, que las pruebas salgan normales es muy positivo y con el tiempo, al menos 5 años desde la operación, se puede ir pensando en que el tumor se ha erradicado completamente.

Prevención y programas de cribado

Prevención

Entre las estrategias para reducir el riesgo de desarrollar un cáncer gástrico de la población general destacan:

- El alto consumo de vegetales y frutas frescas, y el bajo consumo de salazones y ahumados.
- La adecuada conservación de los alimentos.
- No fumar ni beber alcohol en exceso.
- Tratar la infección por *pylori* en el caso de ser familiar de primer grado o estar afecto de cáncer gástrico.
- Mantener un peso corporal normal (evitar la obesidad y hacer ejercicio físico).

En individuos de familias con síndromes hereditarios de cáncer gástrico y en pacientes con enfermedades predisponentes, las recomendaciones de pruebas diagnósticas y de seguimiento serán establecidas para cada persona según sus antecedentes familiares y personales.



Cribado o screening

Consiste en realizar una prueba (por ejemplo, una gastroscopia) para diagnosticar precozmente el tumor en personas asintomáticas.

- Países occidentales: En el momento actual, no se realiza cribado de cáncer gástrico ya que ninguna exploración realizada de forma rutinaria en personas sin síntomas y sin enfermedades predisponentes aumenta la supervivencia del cáncer gástrico.
- Japón y Corea: El cribado sí se realiza porque el cáncer de estómago es muy frecuente en estos países.

En resumen, no existe evidencia científica para recomendar programas de cribado o screening con endoscopias a la población general en los países occidentales donde el cáncer gástrico no es frecuente. En las personas con enfermedades predisponentes y síndromes hereditarios, el médico solicitará las pruebas e indicará los tratamientos que considere indicados para cada caso.

6.4.4. Efectos adversos o colaterales con el tratamiento

El tratamiento del cáncer gástrico generalmente involucra una combinación de cirugía, quimioterapia, radioterapia y, en algunos casos, terapias dirigidas o inmunoterapia. Cada uno de estos tratamientos puede estar asociado con efectos adversos o colaterales, que pueden variar según el tipo de tratamiento, la respuesta individual del paciente y el estadio de la enfermedad. A continuación, se describen los efectos adversos más comunes y las complicaciones relacionadas con el tratamiento del cáncer gástrico.



1. Efectos Adversos de la Cirugía

La cirugía para el cáncer gástrico, como la gastrectomía parcial o total, es uno de los enfoques más comunes, especialmente en etapas tempranas o localizadas. Sin embargo, puede asociarse con una variedad de efectos adversos:

- Infección de la herida: Como en cualquier cirugía mayor, existe el riesgo de infección en el sitio quirúrgico. Esto puede requerir tratamiento con antibióticos o incluso una nueva intervención quirúrgica en casos graves.
- Sangrado postoperatorio: La cirugía puede provocar sangrado excesivo, lo que puede necesitar una transfusión de sangre o una nueva cirugía para controlar el sangrado.
- Síndrome de Dumping: En pacientes que se someten a una gastrectomía total o parcial, el síndrome de dumping es un efecto común. Se produce cuando el contenido del estómago se vacía demasiado rápido en el intestino delgado, lo

que puede provocar síntomas como mareos, diarrea, sudoración y dolor abdominal.

- **Desnutrición y malabsorción:** La resección del estómago puede alterar la capacidad del cuerpo para absorber nutrientes, lo que puede llevar a deficiencias nutricionales, como la deficiencia de vitamina B12, hierro y calcio. En estos casos, los pacientes pueden requerir suplementos o cambios en la dieta.
- **Alteraciones en el tránsito intestinal:** Los pacientes pueden experimentar cambios en sus hábitos intestinales, incluyendo diarrea, estreñimiento o dificultad para digerir ciertos alimentos.
- **Pérdida de peso:** La pérdida de peso significativa es común tras la cirugía debido a la dificultad para comer grandes cantidades de comida, la malabsorción y la pérdida de apetito.

2. Efectos Adversos de la Quimioterapia

La quimioterapia es uno de los tratamientos más utilizados en el cáncer gástrico avanzado o metastásico. Sin embargo, los medicamentos quimioterapéuticos afectan tanto a las células cancerosas como a las células sanas, lo que puede causar efectos secundarios:

- **Náuseas y vómitos:** Son efectos secundarios comunes de la quimioterapia, aunque existen medicamentos para controlarlos. Los pacientes pueden experimentar náuseas persistentes, especialmente después de las sesiones de quimioterapia.
- **Pérdida de cabello:** La quimioterapia puede afectar las células del cabello, causando caída del cabello en el cuero cabelludo y otras partes del cuerpo. Este efecto es temporal y el cabello suele crecer nuevamente después de completar el tratamiento.
- **Fatiga:** Es uno de los efectos adversos más comunes y debilitantes de la quimioterapia. La fatiga puede ser severa y durar semanas o meses después de finalizar el tratamiento.
- **Supresión de la médula ósea:** La quimioterapia puede afectar la médula ósea, reduciendo la producción de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas, lo que aumenta el riesgo de infecciones, anemia y sangrados.
- **Daño a órganos:** Algunos medicamentos de quimioterapia pueden causar daño a órganos como los riñones, el corazón o el hígado, lo que puede requerir vigilancia constante durante el tratamiento.



- Problemas gastrointestinales: La quimioterapia también puede causar diarrea, estreñimiento, dolor abdominal o úlceras en la mucosa bucal.

3. Efectos Adversos de la Radioterapia

La radioterapia se utiliza para tratar el cáncer gástrico localmente avanzado, especialmente cuando no es posible la cirugía o como tratamiento complementario postoperatorio. Los efectos adversos dependen de la dosis y la ubicación del tratamiento:

- Fatiga: Al igual que la quimioterapia, la radioterapia puede causar fatiga severa y prolongada.
- Dolor o irritación en el sitio de tratamiento: La radioterapia en el área del abdomen puede causar dolor, ardor o enrojecimiento de la piel en la zona irradiada.
- Alteraciones gastrointestinales: Los pacientes pueden experimentar náuseas, vómitos, diarrea o pérdida de apetito debido a la irradiación del tracto gastrointestinal.
- Disfagia: Si la radioterapia afecta al esófago, puede causar dificultad para tragar (disfagia).
- Fibrosis abdominal: La radioterapia puede causar cicatrización (fibrosis) de los tejidos abdominales, lo que puede dificultar el movimiento normal de los intestinos y causar molestias a largo plazo.



4. Efectos Adversos de las Terapias Dirigidas e Inmunoterapia

Las terapias dirigidas y la inmunoterapia son enfoques más recientes para tratar el cáncer gástrico, especialmente en casos avanzados. Estos tratamientos son generalmente mejor tolerados que la quimioterapia convencional, pero también pueden provocar efectos secundarios:

- Reacciones cutáneas: Los inhibidores de tirosina quinasa y otras terapias dirigidas pueden causar erupciones cutáneas, sequedad, picazón o inflamación en la piel.
- Efectos gastrointestinales: Aunque son menos comunes que con la quimioterapia, algunas terapias dirigidas pueden causar náuseas, diarrea o pérdida de apetito.
- Efectos inmunológicos: Los tratamientos de inmunoterapia pueden desencadenar respuestas inmunitarias incontroladas, lo que lleva a efectos adversos autoinmunes, como inflamación en los pulmones (neumonitis), hígado (hepatitis) o intestinos (colitis).

- **Fatiga:** Similar a la quimioterapia y la radioterapia, las terapias dirigidas e inmunoterapia pueden provocar fatiga en algunos pacientes.

6.5. COMPLICACIONES

- **Recurrencia del cáncer:** A pesar del tratamiento, existe el riesgo de que el cáncer gástrico recurra en el futuro. La recurrencia puede ser local (en el área del estómago) o a distancia (en órganos como el hígado, los pulmones o los ganglios linfáticos).
- **Metástasis:** Si el cáncer no se controla adecuadamente, puede propagarse a otras partes del cuerpo, lo que puede requerir un enfoque de tratamiento más agresivo.
- **Síndrome de malabsorción:** Los pacientes que se someten a una gastrectomía total o parcial pueden desarrollar malabsorción crónica de nutrientes, lo que puede llevar a desnutrición y deficiencias vitamínicas y minerales.
- **Síndrome de obstrucción intestinal:** En algunos casos, el tratamiento del cáncer gástrico puede provocar obstrucción en el tracto gastrointestinal debido a cicatrices, metástasis o la resección de partes del estómago.

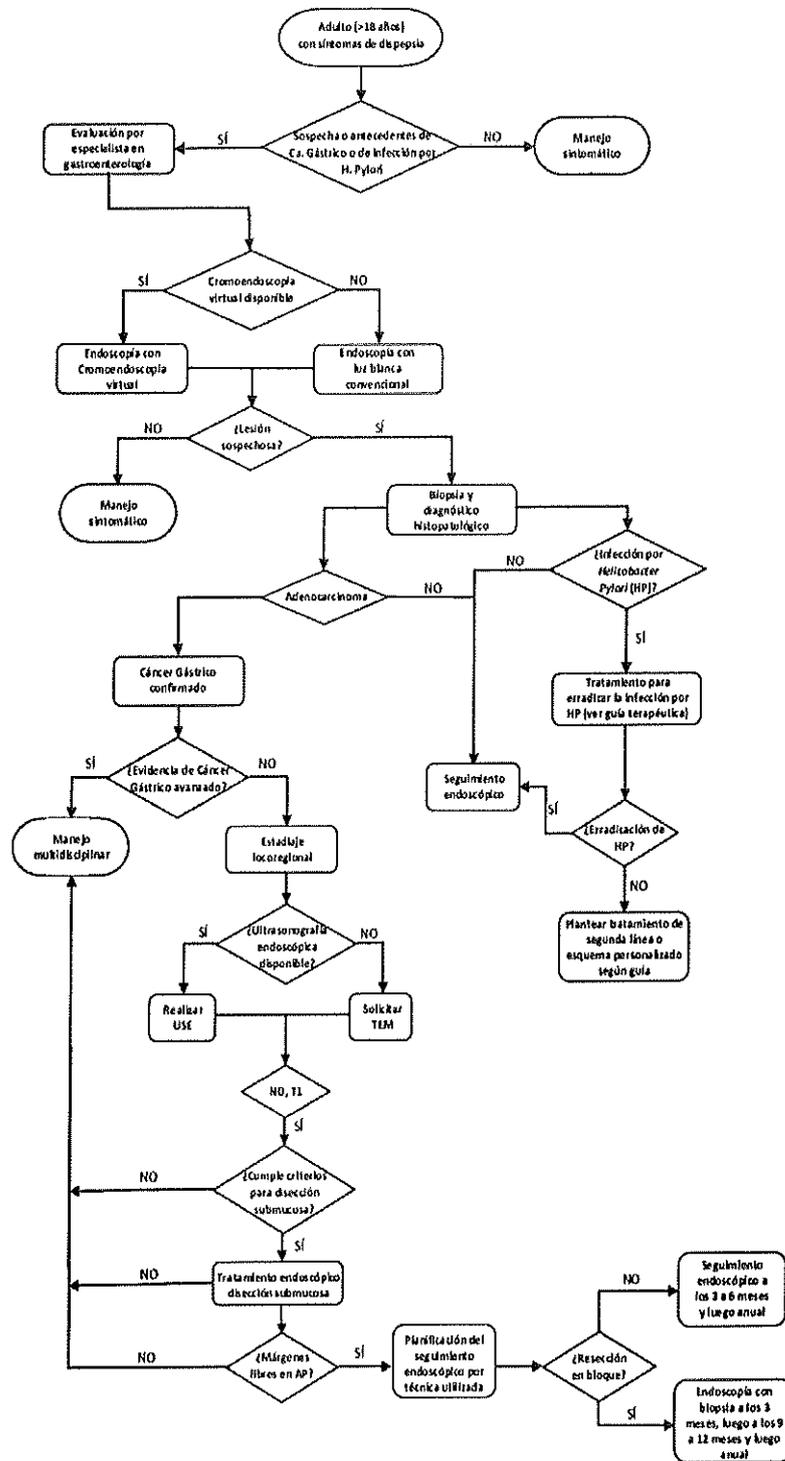
6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

La referencia a los establecimientos nivel III o Instituto se dará para complementar con quimioterapia tanto neoadyuvante, adyuvante o paliativa.

6.7. FLUXOGRAMA



Flujograma del diagnóstico y manejo del Cáncer Gástrico temprano



VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS O BIBLIOGRAFÍA

1. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, Vogel A, Smyth EC; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022 Oct;33(10):1005-1020. doi: 10.1016/j.annonc.2022.07.004. Epub 2022 Jul 29. PMID: 35914639.
2. American Joint Committee on Cancer. Stomach. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017:203.
3. M. Martin-Richard, A. Custodio, C. Garcia-Girón, C. Grávalos, C. Gomez, P. Jimenez-Fonseca, • J. L. Manzano, C. Pericay, F. Rivera, A. Carrato. Seom guidelines for the treatment of gastric cancer 2015. *Clin Transl Oncol* 2015; 17:996–1004.
4. E. C. Smyth, M. Verheij, W. Allum, D. Cunningham, A. Cervantes & D. Arnold on behalf of the ESMO Guidelines Committee et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27 (Supplement 5): v38–v49.
5. Guía de Cáncer de Estómago para pacientes de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) <https://www.esmo.org/content/download/6632/115227/1>



GUÍA PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL MELANOMA

I. FINALIDAD.

La finalidad de esta guía es proporcionar un enfoque estructurado y actualizado para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del melanoma, una forma agresiva de cáncer de piel. Su objetivo es optimizar la atención médica, mejorando los resultados de salud de los pacientes mediante un tratamiento adecuado y oportuno. Esta guía también busca asegurar la uniformidad en los procedimientos diagnósticos y terapéuticos entre los profesionales de la salud, promoviendo la toma de decisiones basadas en la evidencia científica disponible.

II. OBJETIVO.

El objetivo principal de esta guía es:

1. **Diagnóstico temprano y preciso:** Facilitar la identificación temprana del melanoma en su estadio más inicial, lo que aumenta significativamente las probabilidades de un tratamiento efectivo y mejora el pronóstico del paciente.
2. **Tratamiento adecuado:** Proveer lineamientos claros sobre las estrategias terapéuticas recomendadas para el manejo del melanoma, incluyendo opciones quirúrgicas, tratamiento adyuvante, inmunoterapia y terapias dirigidas según el estadio y las características moleculares del melanoma.
3. **Seguimiento y prevención de recurrencias:** Establecer pautas para el seguimiento adecuado de los pacientes después del tratamiento inicial, con el fin de detectar recaídas o metástasis a tiempo. Además, promover prácticas de prevención primaria, como la educación sobre la protección solar, para reducir la incidencia de melanoma.
4. **Mejorar la calidad de vida:** Incluir aspectos del manejo paliativo para los pacientes con melanoma avanzado o metastásico, promoviendo un enfoque integral que atienda tanto los aspectos físicos como emocionales de los pacientes.
5. **Formación continua:** Fomentar la educación continua de los profesionales de la salud sobre los avances en el diagnóstico y tratamiento del melanoma, manteniendo la calidad de la atención médica y mejorando los resultados para los pacientes.



III. ÁMBITO DE APLICACIÓN.

De aplicación en todo el profesional médico especializado, enfermeras, técnicas de enfermería y todo el equipo multidisciplinario que participa en la atención del paciente.

IV. PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR.

4.1. NOMBRE Y CÓDIGO

Melanoma maligno C43.9

V. CONSIDERACIONES GENERALES.

5.1. DEFINICIÓN

El melanoma es un tumor cuyo origen está en unas células llamadas melanocitos. Estas células producen la melanina, que es el pigmento que da color a nuestra piel y que permite protegerla de los rayos ultravioleta.

La gran mayoría de melanomas suceden en la piel expuesta al Sol, ya sea por una exposición continuada (por ejemplo, personas que trabajan al aire libre en zonas de exposición solar, como el campo) o ya sea por exposiciones intermitentes (quemaduras solares en playa, piscina, o cualquier lugar cuando se toma el sol, por ejemplo). Hay también un mayor riesgo de melanoma en las personas que usan cabinas de rayos UVA artificiales.

Cuando los daños producidos por esta radiación superan a la capacidad que nuestro propio cuerpo tiene de repararlos, se producen mutaciones en estas células que hacen que pierdan el control de su proliferación (la capacidad de multiplicarse). Si esta proliferación no es detenida por las propias células o si el sistema inmune no es capaz de detectarlas y destruirlas, entonces el melanoma aparece. En torno a un 90% de melanomas aparecen en la piel, y de ellos aproximadamente en un 75-80% de los casos el melanoma aparece sin que haya habido un lunar previo.

Es uno de los tumores que más está aumentando en incidencia en occidente, debido probablemente a los hábitos de exposición solar y quizá también a una mayor concienciación de la población que consulta más a sus dermatólogos ante aparición de lesiones en la piel.

La mejor prevención es una exposición responsable al sol. Hay que evitar la exposición prolongada sobre todo en las horas centrales del día, y usar cremas con factor protector alto en las zonas expuestas al sol (sobre todo en verano). Esto es especialmente importante en personas con piel clara y en los niños, ya que sabemos que las quemaduras solares en la infancia son uno de los mayores factores de riesgo para que aparezca un melanoma.



Existen una serie de factores de riesgo además de la exposición solar, que son:

- Edad: puede aparecer a cualquier edad, siendo cada vez diagnosticados en edades más jóvenes, aunque algo más de la mitad se diagnostican a partir de los 55 años.
- Sexo: es algo más frecuente en las mujeres, aunque suele tener mejor pronóstico.
- Coloración piel y cabello: cuánto más clara es la piel, ojos y pelo, más riesgo existe de melanoma. Este riesgo es especialmente alto en personas rubias y pelirrojas. Las personas de piel oscura tienen menos incidencia de melanoma cutáneo, si bien hay mayor proporción de unos tipos más raros de melanoma, llamados acrales (ver más adelante), así como de melanomas en regiones mucosas.
- Presencia de nevos/lunares: sólo un 20-25% de los melanomas surgen de un lunar (nevus) previo, la mayoría aparecen sobre la piel normal. A mayor número de nevos y sobre todo si son de gran tamaño y presentes desde el nacimiento (congénitos) se incrementa el riesgo de melanoma. Como prevención debemos estar alertas ante la aparición de cualquier lunar que no tuviéramos previamente, o bien algún cambio de los lunares respecto al tamaño, color, forma, textura o sangrado.

Existe una regla sencilla, el **ABCDE**, que resume las características de sospecha de una lesión cutánea pigmentada:



A: Asimetría. La lesión **NO es redondeada**.

B: Bordes. Los bordes son **irregulares**.

C: Color. La lesión presenta **distintos colores**, no homogéneos.

D: Diámetro. El **tamaño** de la lesión es **mayor de 6 mm**.

E: Evolución. Cualquiera de las características anteriores ha presentado **cambios** en el tiempo.

Tipos y biología molecular básica del melanoma. Mutación en BRAF

Aunque la mayoría de melanomas aparecen en la piel, y la mayoría de ellos sobre piel previamente expuesta al sol, existen otros subtipos de melanoma que no tienen relación con la exposición solar, y son:

- Melanoma acral: suelen aparecer en zonas distales del cuerpo, tales como palmas de manos y pies o debajo de las uñas. Suelen presentarse de una forma más avanzada, afectar más a personas con piel oscura y, en general, se siguen los mismos procedimientos diagnósticos y de tratamiento que en el melanoma cutáneo.
- Melanoma de mucosas: son más raros, se pueden presentar en la mucosa nasal, cavidad orofaríngea, aparato genital, aparato urinario o aparato digestivo. Dada su localización y rareza, son difíciles de diagnosticar.

- Melanoma uveal u ocular: son muy raros y afectan a la capa interna del ojo (coroides) en la mayoría de casos, siendo más raro que afecte al iris (la zona que da color a los ojos). Tienen un tratamiento muy específico en fases iniciales que requiere una gran coordinación entre oftalmólogos y oncólogos radioterápicos (en concreto con tratamientos sofisticados con braquiterapia o partículas pesadas), por lo que ante el diagnóstico es recomendable que los pacientes sean tratados en centros con amplia experiencia.

El melanoma es un tumor que tiene una gran complejidad molecular, siendo el tumor, o uno de los tumores, con mayor proporción de mutaciones. Estudiar algunas de estas mutaciones es importante a la hora de establecer estrategias de tratamiento, siendo sin lugar a dudas hoy en día fundamental el estudio de la presencia o ausencia de mutaciones en el oncogen BRAF, sobre todo cuando el melanoma se presenta con metástasis (ya sea en ganglios, ya sea en otros órganos). Esta mutación se estudia en el tumor (no en el paciente), y puede ser realizada en el tumor primario o en alguna metástasis si la hubiera.

Entre un 40-50% de los pacientes tienen en su melanoma mutación en BRAF, siendo la más frecuente la mutación BRAF V600E, seguida de la BRAF V600K, las cuales son detectadas por la inmensa mayoría de equipos dedicados a este diagnóstico molecular. Si bien la presencia de esta mutación estaba asociada a quizá un peor pronóstico, la importancia de conocer la misma es, como se verá más adelante, saber si en determinadas circunstancias en las que hay metástasis el paciente se puede beneficiar o no de un tratamiento especial que se denomina terapia dirigida (ver puntos 10 y 11).

El sistema de clasificación TNM

Una vez que su dermatólogo, tras sospecha de diagnóstico de melanoma ha procedido a una biopsia y esta es positiva para melanoma, existe una información inicial que va a ser importante para los siguientes pasos de lo que denominamos estadificación. Esta estadificación sigue los criterios internacionales llamados AJCC en su actual edición número 8.

De forma resumida, hay 4 estadios posibles del melanoma: I, II, III y IV. La clasificación en cada uno de estos estadios va a depender de tres factores que se denominan TNM. T hace referencia a la extensión local del propio melanoma, N hace referencia a los ganglios (y a unas metástasis especiales, llamadas en tránsito) y M a las metástasis en otros órganos.

T: características del melanoma

Esta información preliminar se encuentra en el informe de anatomía patológica y, junto a la exploración física y posiblemente una serie de pruebas de imagen (dependiendo del riesgo inicial del melanoma y de los protocolos existentes en cada centro), guiará los seguimientos posteriores y los tratamientos en caso de que estos sean necesarios.



La información básica que aparecerá en un informe de anatomía patológica es la siguiente:

- **Espesor de Breslow:** es la medición de la capacidad invasora en profundidad del melanoma y se mide en milímetros. A mayor índice de Breslow, mayor riesgo de afectación de ganglios y/o de metástasis a distancia. También nos orientará a qué tamaño debe tener una posterior ampliación de márgenes (en una segunda intervención, para estar seguros de que se extirpa todo el melanoma) así como de la necesidad de realizar o no el ganglio centinela. Si este espesor es 0, se denomina melanoma in situ (Tis).
- **Ulceración:** es la presencia o no de erosión en la capa epidérmica. Su presencia se asocia a un peor pronóstico.
- **Satelitosis microscópicas:** son nidos de células tumorales separados del tumor primario pero que no se pueden detectar con la exploración física. Se correlacionan con un peor pronóstico y actualmente ya se consideran iguales en términos de estadificación que las metástasis en tránsito, por lo tanto su presencia hace que el melanoma se clasifique como estadio III (ver siguientes apartados).

Existe también información adicional, que, si bien no se utiliza en la actual clasificación de la AJCC 8, es muy frecuente encontrar en los informes.

- **Niveles de invasión de Clark:** existen 5 niveles, siendo su interpretación más subjetiva. Actualmente ya no se utiliza para la estadificación pero en la mayoría de informes aparece como una información adicional.
- **Índice mitótico:** es una medida de la proliferación del melanoma, y se mide por número de mitosis por mm². Sigue teniendo importancia pronóstica (a mayor número de mitosis, peor pronóstico) pero ya no se utiliza para la estadificación del melanoma.
- **Subtipo histológico:** describe el tipo de melanoma, siendo el más frecuente el de extensión superficial aunque también pueden describirse otras formas como el nodular, el lentiginoso acral, el desmoplásico u otros, si bien tampoco cambian la clasificación.
- **Infiltración linfocitaria:** la presencia de linfocitos en el melanoma (una clase de células de nuestro sistema inmune) se ha asociado con mejor pronóstico.
- **Invasión perineural:** es más frecuente en el melanoma desmoplásico y tiene mayor frecuencia de recurrencia local.
- **Regresión:** aparentemente confiere peor pronóstico.

Los datos previos se obtienen al extirpar el melanoma, pero como luego se realiza ampliación de márgenes y en algunos casos determinación de ganglio centinela, algunos de estos casos pueden cambiar y por tanto, una vez se realice la ampliación de márgenes y en su caso el ganglio centinela, algunos de estos datos pueden cambiar y por tanto cambiar la estadificación final del melanoma.



De forma resumida, con la cirugía del melanoma en sí, tendremos la clasificación T (Tabla 1).

CLASIFICACIÓN T	SIGNIFICADO
TX	No se ha podido determinar el grosor
T0	No se ha podido determinar que haya melanoma o el melanoma ha regresado espontáneamente
Tis	Melanoma in situ, está confinado en la primera capa de la piel sin atravesarla
T1	El melanoma mide 1 o menos milímetros. Se divide en a y b
T1a	El melanoma mide menos de 0.8 milímetros y no tiene ulceración.
↑ EN ESTOS CASOS DE ARRIBA ES DONDE HABITUALMENTE NO SE REALIZA GANGLIO CENTINELA EN LOS SIGUIENTES CASOS ES DONDE SE REALIZA HABITUALMENTE GANGLIO CENTINELA ↓	
T1b	El melanoma mide menos de 0.8 milímetros y tiene ulceración. O bien el melanoma mide más de 0.8 a 1 milímetros sin ulceración
T2	El melanoma mide entre más de 1 y 2 milímetros (inclusive) Si no presenta ulceración, es T2a Si la presenta, es T2b
T3	El melanoma mide entre más de 2 y 4 milímetros (inclusive) Si no presenta ulceración, es T3a Si la presenta, es T3b
T4	El melanoma mide más 4 milímetros Si no presenta ulceración, es T4a Si la presenta, es T4b

Tabla 1: significado de la T en el informe de melanoma



Clasificación TNM del melanoma

Una vez sabemos cuál es el estado de la T, la N y la M de cada caso de melanoma, establecemos una clasificación en estadios, que se resume en la siguiente Tabla 6.

T	N	M	ESTADIO
T1a	0	0	IA
T1b	0	0	
T2a	0	0	IB
T2b	0	0	IIA
T3a	0	0	
T3b	0	0	IIB
T4a	0	0	
T4b	0	0	IIC
T1a hasta T2a	N1a o N2a	0	IIIA
T0	N1b/c	0	IIIB
T1a hasta T2a	N1b/c, N2b	0	
T2b, T3a	N1a/b/c, N2a/b	0	
T0	N2b/c, N3b/c	0	IIIC
T1a hasta T3a	N2c, N3a/b/c	0	
T3b, T4a	Cualquier N>1	0	
T4b	N1a/b/c, N2a/b/c	0	
T4b	N3a/b/c	0	IIID
Cualquier T	Cualquier N	1	IV

Tabla 6: la clasificación de estadios del melanoma

5.2. ETIOLOGÍA

El melanoma es un tipo de cáncer de piel que se origina en los melanocitos, las células productoras de melanina, el pigmento responsable del color de la piel. La principal causa de melanoma es la exposición excesiva a la radiación ultravioleta (UV) del sol o de fuentes artificiales, como las camas de bronceado. Sin embargo, existen otros factores que contribuyen a su desarrollo.



Factores etiológicos clave incluyen:

- **Exposición a la radiación UV:** La radiación UV es el factor ambiental más importante en la génesis del melanoma. Los daños causados por la radiación UV en el ADN de los melanocitos pueden inducir mutaciones que aumentan el riesgo de melanoma.
- **Herencia genética:** Aunque la mayoría de los melanomas no son hereditarios, un pequeño porcentaje de casos puede estar relacionado con predisposición genética, especialmente en personas con antecedentes familiares de melanoma. Mutaciones en genes como **CDKN2A** y **BRAF** pueden aumentar la susceptibilidad.
- **Mutaciones genéticas:** Algunas mutaciones genéticas adquiridas también están implicadas en la aparición del melanoma. La mutación en el gen **BRAF** es particularmente común en los melanomas y está asociada con un comportamiento más agresivo del tumor.

5.3. FISIOPATOLOGÍA

El melanoma se origina cuando los melanocitos normales sufren transformaciones malignas debido a la exposición a factores carcinogénicos, como la radiación UV, y las alteraciones genéticas asociadas. Estas transformaciones involucran mutaciones en genes que controlan el ciclo celular, la apoptosis (muerte celular programada) y la capacidad de las células para invadir y diseminarse.



Fisiopatología clave del melanoma:

Mutaciones en oncogenes: Las mutaciones en el gen **BRAF** son frecuentes en el melanoma, promoviendo la proliferación celular descontrolada. Esta mutación activa la vía de señalización **MAPK**, que está involucrada en el crecimiento celular y la supervivencia.

- **Alteraciones en genes supresores de tumores:** La pérdida de función en genes supresores de tumores, como **p53**, también juega un papel importante en la progresión del melanoma. La disfunción de estos genes impide que las células tumorales respondan correctamente a las señales de daño en el ADN.
- **Invasión local y metástasis:** Las células de melanoma pueden invadir los tejidos circundantes y diseminarse a través del torrente sanguíneo o linfático, lo que resulta en metástasis a órganos distantes como los pulmones, el hígado, los huesos y el cerebro.

5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

El melanoma es el tipo de cáncer de piel con mayor mortalidad, y su incidencia ha ido en aumento en las últimas décadas, especialmente en países con alta exposición solar. La mayoría de los casos de melanoma se detectan en personas de piel clara, con un alto nivel de exposición al sol, aunque también puede ocurrir en personas con piel oscura, aunque con menor frecuencia.

Datos clave sobre la epidemiología del melanoma:

- **Incidencia:** La incidencia de melanoma ha aumentado globalmente, especialmente en países de Europa, América del Norte, Australia y Nueva Zelanda. En Estados Unidos, el melanoma es el cáncer de piel más comúnmente diagnosticado, y se estima que la tasa de incidencia aumentará en las próximas décadas.
- **Edad y sexo:** El melanoma afecta principalmente a adultos jóvenes y de mediana edad. Es más común en mujeres jóvenes, pero los hombres mayores tienen una mayor mortalidad debido a un diagnóstico más tardío y a la mayor agresividad del tumor en este grupo.
- **Localización geográfica:** Los países cercanos al ecuador, donde la exposición solar es mayor, tienen una incidencia más alta de melanoma. Australia y Nueva Zelanda tienen las tasas de incidencia más altas en el mundo.

5.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

5.5.1. Medio Ambiente

Exposición solar y radiación ultravioleta (UV):

- **Exposición solar acumulada:** La exposición solar a largo plazo y la radiación UV, especialmente durante la infancia y la adolescencia, son factores de riesgo importantes. Las personas que se exponen frecuentemente al sol sin protección, como los trabajadores al aire libre, tienen un riesgo aumentado.



Quemaduras solares: Las quemaduras solares, particularmente las graves en la infancia o adolescencia, aumentan significativamente el riesgo de desarrollar melanoma. Las quemaduras solares repetidas dañan el ADN de los melanocitos, favoreciendo su transformación maligna.

- **Uso de camas de bronceado:** El uso de camas de bronceado, que emiten radiación UV artificial, está asociado con un riesgo aumentado de melanoma, particularmente en personas jóvenes.

Zonas geográficas con alta radiación UV:

- Las personas que viven en zonas geográficas con alta radiación UV, como países cercanos al ecuador, tienen un mayor riesgo de desarrollar melanoma debido a la mayor exposición al sol. Las personas con antecedentes de viajes frecuentes a estos lugares también pueden estar en mayor riesgo.

Altitud:

- Vivir en áreas de alta altitud, donde la radiación UV es más intensa, también aumenta el riesgo de melanoma, ya que la atmósfera es más delgada y filtra menos la radiación UV.

5.5.2. Estilos de Vida

- Inmunodepresión: hay mayor riesgo de tener melanoma en pacientes con leucemias, linfomas, trasplantes de órganos, infección por VIH o cualquier otra situación de inmunosupresión patológica o provocada por medicación.

Todos estos factores de prevención y diagnóstico precoz son muy importantes, ya que un melanoma detectado a tiempo tiene unas altas posibilidades de ser curado.

5.5.3. Factores hereditarios

Un estudio del Grupo Español de Melanoma ha determinado que aproximadamente un 7% de los casos de melanoma tienen algún criterio de riesgo familiar. Esto no significa que todos esos casos tengan un factor hereditario, ya que conocemos en torno a un 20-25% de las causas genéticas que están detrás de los casos que tienen factores de riesgo hereditario, que son:

- Múltiples casos en la familia, sobre todo relacionados en primer grado (padres, hijos, hermanos).
- Múltiples melanomas en un mismo individuo.
- Asociación a otros tumores, tales como el cáncer de páncreas.

Ante la presencia de algunos de estos factores de riesgo hereditario, se recomienda la derivación a una unidad de consejo genético oncológico que tenga además acceso a unidades de dermatología especializadas en lesiones pigmentadas. Los genes que habitualmente se estudian en personas con estas características son:

- CDKN2A: relacionado con melanoma y en algunos casos con cáncer de páncreas.
- CDK4: relacionado con melanomas (más raro encontrar mutaciones en este gen).
- M1CR: relacionado con la pigmentación cutánea, sus mutaciones son factor de riesgo y aumentan el riesgo en personas que además tienen mutaciones en CDKN2A.

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS.

6.1. CUADRO CLÍNICO

6.1.1. Signos y Síntomas

El melanoma, como un tipo de cáncer de piel, suele manifestarse inicialmente en forma de lesiones pigmentadas o cambios en las lesiones cutáneas preexistentes. Los signos y síntomas pueden variar dependiendo del tipo de melanoma, su localización y su estadio de desarrollo. Los signos y síntomas típicos incluyen:



1. Cambios en las lesiones cutáneas:

- **Peculiares o nuevas manchas:** Los melanomas suelen comenzar como una mancha o lunar nuevo en la piel que puede cambiar con el tiempo. En casos menos frecuentes, pueden desarrollarse a partir de un lunar preexistente.
- **Desigualdad en el color:** La lesión puede presentar una mezcla de colores, como marrón, negro, rojo, blanco, o azul. El color desigual es uno de los signos más característicos.
- **Bordes irregulares:** Los bordes de la lesión suelen ser desiguales, borrosos o dentados, a diferencia de los lunares benignos, que tienen bordes más definidos.
- **Cambio en tamaño y forma:** A medida que el melanoma avanza, la lesión puede aumentar de tamaño, pasando de ser pequeña (menos de 6 mm) a una masa más grande, o puede cambiar su forma de manera asimétrica.
- **Sangrado o ulceración:** En algunos casos, los melanomas pueden ulcerarse (romperse) o sangrar. Esto puede ocurrir si la lesión crece y afecta los vasos sanguíneos en la zona.

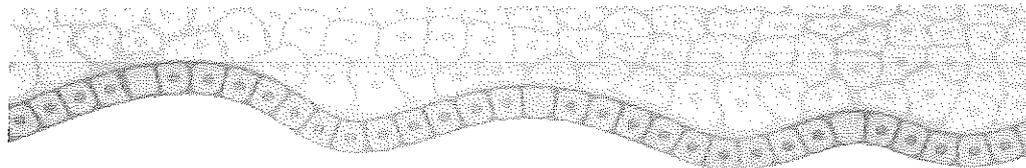
2. Síntomas asociados con metástasis:

- **Dolor en la zona afectada:** Si el melanoma ha comenzado a diseminarse a otras partes del cuerpo (metástasis), el paciente puede experimentar dolor en los ganglios linfáticos cercanos o en los órganos afectados.
- **Linfadenopatía:** Aumento del tamaño de los ganglios linfáticos cercanos a la zona primaria de la lesión, debido a la diseminación del cáncer.
- **Síntomas sistémicos:** En casos avanzados, el melanoma metastásico puede presentar síntomas generales como fatiga, pérdida de peso inexplicada, pérdida de apetito, o fiebre baja.

3. Lesiones en áreas no visibles:

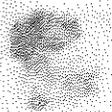
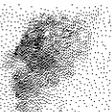
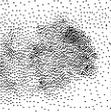
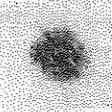
- **Lesiones mucosas:** El melanoma puede desarrollarse en áreas menos visibles de la piel, como las membranas mucosas de la boca, los genitales o el ano, y puede ser más difícil de detectar.
- **Melanoma ocular (uveal):** Aunque es raro, el melanoma también puede formarse en la parte posterior del ojo (uvea), y los síntomas pueden incluir pérdida de visión, visión borrosa, o una sombra en el campo visual.





SIGNOS DEL MELANOMA

El ABCDE del melanoma te puede ayudar a detectarlo a tiempo.
En los melanomas las características que presentan las lesiones con mayor frecuencia vienen determinadas por la regla del A, B, C, D.

A	B	C	D	E
ASIMETRÍA	BORDES	COLOR	DIÁMETRO	EVOLUCIÓN
UN LUNAR QUE NO TENGA FORMA OVALADA	IRREGULARES Y CON PICOS	VARIADO, NO HOMOGÉNEO POR EJEMPLO, DE MARRÓN CLARO A NEGRO.	DIÁMETRO MAYOR DE 6 MM	CAMBIO DE ASPECTO EN CUANTO A TAMAÑO, COLOR O ESPESOR
				

Ante cualquier lesión que presente alguna de estas características debe consultar con el dermatólogo a la mayor brevedad.



Fuente: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-piel/melanoma/sintomas>

6 1.2 Interacción cronológica

El **melanoma** a menudo tiene un curso clínico que puede variar dependiendo de varios factores, incluyendo la rapidez con la que se detecta, su estadio y el tratamiento que reciba. El siguiente es un ejemplo de la interacción cronológica típica en el diagnóstico y tratamiento del melanoma:

1. Inicio de la lesión:

- El melanoma generalmente comienza de forma insidiosa, a menudo como una nueva lesión pigmentada o un cambio en un lunar preexistente. Esto puede pasar desapercibido durante semanas o meses, especialmente si la lesión se encuentra en un área del cuerpo que no se revisa con frecuencia.

2. Progresión de la lesión:

- En las primeras fases, el melanoma puede ser asintomático, es decir, no provoca dolor ni otros síntomas evidentes. Los cambios en el tamaño, color, y bordes de la lesión suelen ser los primeros indicios.
- **Detección temprana:** Si la lesión es detectada en esta fase inicial, el pronóstico es favorable y el tratamiento quirúrgico puede ser curativo.

3. Detección tardía:

- Si el melanoma no se detecta a tiempo, puede continuar creciendo y diseminándose a través de la piel (invasión local), y en algunos casos puede llegar a los ganglios linfáticos cercanos. A medida que el melanoma avanza, puede desarrollarse ulceración o sangrado en el sitio de la lesión, lo que podría llamar la atención del paciente o de su médico.

4. Metástasis:

- Si no se trata, el melanoma puede diseminarse a otras partes del cuerpo (metástasis) a través de los ganglios linfáticos o el torrente sanguíneo. Las metástasis más comunes ocurren en los pulmones, hígado, cerebro, y huesos.
- **Síntomas de metástasis:** Los pacientes con metástasis a menudo presentan síntomas adicionales, como dolor óseo, dificultad respiratoria, dolores de cabeza o pérdida de visión, dependiendo del órgano afectado.



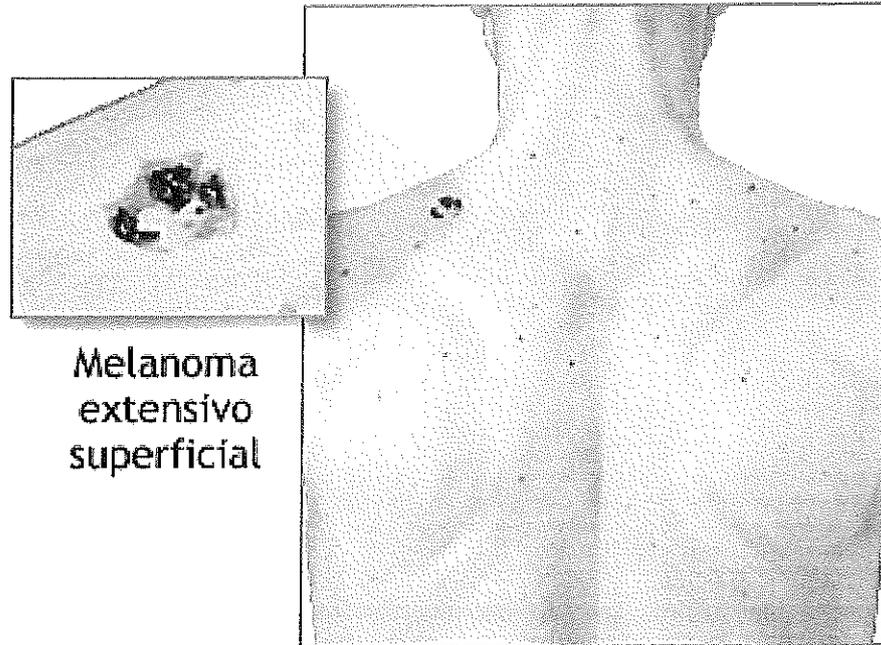
5. Diagnóstico y tratamiento:

- El diagnóstico temprano mediante examen físico y biopsia es fundamental. Las pruebas de imágenes, como tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (RM), o tomografía por emisión de positrones (PET), pueden ser necesarias para evaluar la extensión de la enfermedad.
- En la etapa temprana (melanoma localizado), el tratamiento quirúrgico es la principal opción y se puede realizar la extirpación de la lesión primaria con márgenes adecuados.
- En estadios más avanzados (melanoma metastásico), además de la cirugía, se pueden utilizar tratamientos adyuvantes como inmunoterapia, terapias dirigidas o quimioterapia.

6. Seguimiento y monitoreo:

- Después del tratamiento, se requiere un seguimiento a largo plazo para detectar posibles recurrencias. Este seguimiento puede incluir revisiones periódicas, análisis de sangre, y en algunos casos, imágenes para monitorear la aparición de nuevas lesiones o metástasis.

6.1.3 Gráficos, diagramas, fotografías



6.2. DIAGNÓSTICO

6.2.1. Criterios de Diagnóstico

Antes de proceder a una cirugía definitiva, dependiendo de sobre todo de los factores reflejados en la anatomía patológica, puede ser necesaria la realización de pruebas para descartar metástasis.

No existe un claro consenso en qué pruebas realizar, sobre todo en los casos en los que el melanoma está localizado en la piel y no hay sospecha de que haya metástasis en la exploración física o ante los síntomas que presente el paciente.

En los melanomas que son de mejor pronóstico (índice de Breslow menor de 0.8 mm sin ulceración o en melanoma in situ), si la exploración física es normal y no hay síntomas de sospecha de metástasis, habitualmente no es necesario hacer pruebas complementarias. En este caso, se suele recomendar una ampliación de márgenes (ver Tabla 2) de 0.5-1 cm y seguimiento clínico por su dermatólogo.

La ampliación de márgenes, que de forma ideal se realiza a la vez que el ganglio centinela (si este está indicado), sigue las siguientes recomendaciones (Tabla 2):

INDICE DE BRESLOW (GROSOR)	MARGEN QUIRÚRGICO RECOMENDADO
In situ	0.5 - 1 cm
Menor o igual a 1 mm	1 cm
Mayor de 1 a 2 mm	1 - 2 cm
Mayor de 2 mm	2 cm

Tabla 2: recomendaciones de diámetro del margen quirúrgico según sea el grosor del melanoma.

Cuando el melanoma tiene más factores de riesgo que recomiendan la realización de ganglio centinela es cuando habitualmente se hacen otras pruebas complementarias antes.

La mayor parte de guías de sociedades científicas recomiendan ser conservador en la realización de pruebas complementarias en pacientes con melanoma localizado y sin síntomas de sospecha.

Según existan más características de riesgo (por ejemplo, un mayor grosor en el índice de Breslow) o según estén establecidos los protocolos en los distintos hospitales, pueden realizarse alguna de las siguientes pruebas:



- Ecografía ganglionar: para descartar que haya ganglios vecinos sospechosos. Si hay sospecha, a veces hay que hacer una punción para su análisis patológico.
- TAC corporal: habitualmente se realiza en casos de melanomas con grosor al menos intermedio-alto (a partir de 2 mm) y ulcerados, ya que en estos hay más riesgo de metástasis.
- PET-TAC: si bien es capaz de detectar metástasis en lugares a los que otras pruebas no llegan, también tiene una mayor probabilidad de detectar lesiones que luego no son malignas y en estos estadios iniciales quizá sea menos eficiente que las otras pruebas.

Si se ha determinado que no hay sospecha de metástasis ni en los ganglios vecinos ni en otros órganos, y el melanoma tiene una serie de características de riesgo reflejadas en la Tabla 1 (habitualmente melanoma T1b, T2, T3 y T4), seguramente le ofrezcan realizar la técnica del ganglio centinela.

Técnica del ganglio centinela

Sabemos que si un melanoma produce metástasis fuera de la piel, el sitio más probable por el que empiezan son los ganglios, y el primero en afectarse siguiendo el camino de los vasos linfáticos se llama ganglio centinela. Si somos capaces de analizar ese ganglio, y este es negativo (es decir, no tiene tumor), podemos establecer con un muy

alto grado de seguridad que no hay metástasis en los demás ganglios. Si es positivo, pasaríamos al punto 8.

Para determinar el ganglio centinela, su dermatólogo, su cirujano y un especialista en medicina nuclear se coordinarán para realizar una inyección de un compuesto radiactivo (que está perfectamente diseñado para ser seguro) en el lugar donde estaba el melanoma. Este compuesto irá por los vasos linfáticos y asentará en el primer o primeros ganglios que encuentre en su camino, para que en el quirófano, con unos aparatos especiales que miden esa radiactividad, pueda detectarse y así extirpar ese ganglio que será analizado por el patólogo.

A veces, cuando el melanoma está en determinadas localizaciones, como por ejemplo en la mitad espalda, esta sustancia puede seguir varios caminos y "marcar" distintos ganglios centinela, por lo que habrá que hacer extirpaciones de ganglios en distintas zonas del cuerpo. Aunque lo habitual es que sea uno o unos pocos en la misma zona del cuerpo.

Es importante saber que el ganglio centinela se realiza sólo en situaciones en las que no hay sospecha en la exploración física o en las pruebas radiológicas de que los ganglios (u otro órganos) estén afectados.

En caso de que haya una sospecha clara de que haya ganglios que estén afectados (por ejemplo, que se palpen bultos en las zonas en las que están esos ganglios), habitualmente se puede realizar una prueba intermedia, que es una biopsia de dichos ganglios (que puede necesitar la ayuda de una prueba de radiología, como por ejemplo una ecografía).



- Si esta es positiva para presencia de melanoma, la técnica del ganglio centinela no se realiza, y se valora dependiendo de las circunstancias de cada paciente y de la presencia o no de metástasis en otros lugares del cuerpo, hacer cirugía consistente en la resección de todos los ganglios del área concreta del cuerpo en donde está ese ganglio (linfadenectomía).
- El patólogo habrá analizado al microscopio su ganglio o ganglios centinela, buscando la presencia de células malignas con distintas técnicas. Si determina que es negativo, no es necesario realizar ninguna intervención más y usted pasará a un seguimiento por parte de su dermatólogo.
- Es lo que consideramos en el TNM un N0 (ver más adelante) y por definición su melanoma se clasifica como estadio I o II (ver más adelante), dependiendo de su grosor.
- En este seguimiento será fundamental la exploración física, que usted cuente los síntomas que tiene y, dependiendo de determinadas características y de los protocolos de su centro, pueden añadirse otras pruebas complementarias como pruebas de imagen.
- Como hemos comentado, la mayoría de guías son conservadoras a la hora de recomendar pruebas de imagen (TAC, PET TAC), si bien en algunos casos puede que

se las ofrezcan como parte del seguimiento, especialmente cuando el melanoma tiene factores de riesgo: melanomas de grosor intermedio-alto y/o ulcerados, en concreto T3 y T4.

- A día de hoy, no está demostrado que sea útil para el paciente hacer otros tratamientos tras la cirugía en estos casos de estadio IA, IB o IIA. Para pacientes con melanoma estadio IIB y IIC, existe evidencia para la adyuvancia con inmunoterapia, como se explica en el apartado correspondiente.

Tengo los resultados del ganglio centinela y éste es positivo. ¿Cuáles son los siguientes pasos?

Hasta hace pocos años, cuando a un paciente se detectaba en su ganglio centinela afectación por melanoma, se le ofrecía completar la cirugía con la linfadenectomía. Esta intervención consiste en extraer mediante cirugía el resto de ganglios de la zona específica del cuerpo en el que estaba el ganglio centinela (por ejemplo ingle, axila o cuello).

A día de hoy disponemos de mucha información sobre el seguimiento de los pacientes a los que se les ha realizado linfadenectomía y a los que no. Se ha observado que en determinados casos, la ampliación de la cirugía (linfadenectomía) no aporta beneficios adicionales al paciente. Por ello la decisión de ampliar o no la cirugía requiere la valoración pormenorizada de varias circunstancias. Su equipo médico le asesorará sobre los pros y contras de completar la cirugía posterior al ganglio centinela. La decisión no sólo se toma teniendo en cuenta la opinión de los especialistas, sino que el paciente es parte activa de la toma de decisiones una vez ha recibido la información detallada de su caso.



En cualquier caso, si se opta por no hacer esta segunda cirugía (linfadenectomía), debe acompañarse de un seguimiento específico por parte de sus médicos.

Tanto en caso de que se haga linfadenectomía, como si no se realiza, tendremos ya el siguiente paso de la estadificación TNM, en este caso la N. La tabla 3 resume qué significa en el informe de anatomía patológica la letra N.

*Las metástasis en tránsito, satélites o microsátélites, son una forma específica de metástasis del melanoma, que suceden cuando afectan a los vasos linfáticos de la piel antes de llegar al ganglio en el que se detendrían primero. Cuando están presentes, le aportan la letra c a la N.

El tratamiento adyuvante es aquel tratamiento, ya sea en forma de medicamento (oral, intravenosos o por otra vía), ya sea en forma de radioterapia, que busca evitar la recaída de un tumor una vez eliminado este tumor y una vez se haya demostrado que no hay restos que se puedan ver con el ojo humano o con las distintas técnicas de diagnóstico de imagen (TAC, resonancia, PET TAC, etc).

Por tanto, estamos haciendo un tratamiento para evitar un riesgo de recaída, a diferencia del tratamiento de la enfermedad metastásica, en la que estamos tratando una enfermedad presente.

En los pacientes con melanoma estos tratamientos adyuvantes se valoran en aquellas personas con la enfermedad clasificada como estadio IIB y IIC y para el estadio III (ver Tabla 6).

Medicamentos

En nuestro medio tenemos disponible las siguientes opciones, reflejadas en sus fichas técnicas, y que también se utilizan en las personas a las que han diagnosticado metástasis. En el apartado 10 describimos de forma más detallada los distintos fármacos. Es importante saber, tanto para este contexto adyuvante como en el contexto de enfermedad metastásica, que nos basamos en las fichas técnicas de los mismos. La disponibilidad de financiación de estos tratamientos puede ser distinta según el contexto, por lo que deberá consultar con su oncólogo sobre dicha disponibilidad.

- **Inmunoterapia:** actualmente cuentan con evidencia para el tratamiento adyuvante de melanoma estadio III los fármacos anti PD-1 nivolumab y pembrolizumab. Pembrolizumab también cuenta con indicación en ficha técnica para el estadio IIB y IIC. Estos son tratamientos intravenosos, que se administran una vez cada 2, 3 o 4 semanas (dependiendo del fármaco y de la dosis que se elija) hasta completar un año, salvo que haya efectos secundarios que impidan continuarlos o haya una recaída de la enfermedad antes de este año. Su uso es independiente del estado de la mutación en BRAF del melanoma.
- **Terapia dirigida:** en concreto, dabrafenib+trametinib, dos medicaciones que se toman por vía oral, todos los días a una dosis que le explicarán sus médicos, durante un año, salvo que haya efectos secundarios que impidan continuarlos o haya una recaída de la enfermedad antes de este año. Su uso está restringido a pacientes que tienen una mutación en BRAF en su melanoma y en este contexto adyuvante sólo estadio III.

Nadie ha comparado, en el caso de la mutación de BRAF, la inmunoterapia con la terapia dirigida, en este contexto adyuvante por lo que no sabemos a día de hoy cuál es la mejor estrategia. La elección de uno u otro va a depender de disponibilidad de los mismos en cada centro, de sus preferencias personales y de si existen factores que contraindiquen en su caso concreto una u otra opción. Su oncólogo médico le informará sobre los pros y contras de cada opción.

Tampoco nadie ha comparado formalmente en el caso de la inmunoterapia nivolumab con pembrolizumab, por lo que la elección de uno u otro se basará fundamentalmente en el acceso que tenga cada centro a los mismos.



Radioterapia

La radioterapia consiste en sesiones que se administran de forma ambulatoria, sin precisar ingreso, generalmente una vez al día durante 15-30 minutos (según el grado de complejidad), sin dolor, ni permanencia de la radiación en el cuerpo, por lo que no hay que tener precauciones con niños o mujeres embarazadas. El número de sesiones es muy variable según el objetivo del tratamiento, oscilando desde una sola sesión, hasta un máximo de 30-35 sesiones.

La radioterapia raramente se administra localmente, salvo en el lentigo maligno, melanoma ocular y en los melanomas de mucosas.

Sus indicaciones más frecuentes son tras la cirugía de los ganglios y en el caso de aparición de metástasis tanto para aliviar algún síntoma (tratamiento paliativo), como para erradicar algún foco que se escapa del control de los fármacos.

La irradiación ganglionar después de la operación:

- No aumenta la supervivencia de los pacientes: es decir, los pacientes que hacen radioterapia después de la cirugía viven lo mismo que a los que no se les realiza.
- No disminuye el riesgo de metástasis en otros órganos.
- Sí que disminuye el riesgo de que haya recaída ganglionar en un 15%.
Por todo ello, la elección de la combinación más allá de los usos arriba referidos (indicaciones más formales) debe tener en cuenta los pros y contras de forma cuidadosa entre usted y su oncólogo.
- Nivolumab en combinación con relatlimab: esta combinación ha demostrado, de forma independiente a BRAF, ser superior a nivolumab en el tiempo que mantiene bajo control la enfermedad metastásica (lo que llamamos en oncología supervivencia libre de progresión), aunque no ha demostrado aún que los pacientes vivan más. En nuestro medio europeo, el tratamiento está indicado en pacientes con melanoma metastásico con baja expresión (menor a 1%) de un marcador en el tumor llamado PD-L1.
- Tebentafusp: es un fármaco que, si bien está encuadrado en la inmunoterapia, tiene una serie de peculiaridades. De momento sólo cuenta con aprobación en Europa para pacientes con melanoma uveal metastásico (al igual que nivolumab más ipilimumab en nuestro medio español); y precisa que el paciente tenga un subtipo inmunológico específico llamado (HLA)-A*02:01, que se analiza mediante una analítica de sangre especial.



La radioterapia para pacientes con melanoma y presencia de metástasis

Además de lo comentado en el punto 10, las nuevas tecnologías, como la SBRT (radioterapia de alta dosis en pocas sesiones), permiten realizar tratamientos muy sofisticados con pocas complicaciones teniendo un importante papel en el control de las metástasis, sobre todo cerebrales.

La asociación con los fármacos puede potenciar el efecto beneficioso de los mismos. En concreto con la inmunoterapia, se ha descrito un efecto positivo de la asociación que consiste en que al administrar radioterapia en un foco tumoral pueden responder otras lesiones alejadas del campo de irradiación (efecto abscopal); esto se debe a la potenciación del sistema inmunitario.

Por otro lado, estas combinaciones pueden potenciar también la toxicidad, por lo que es importante valorar el balance de beneficio y riesgo en comités multidisciplinares.

La radioterapia puede aportar beneficio en la enfermedad metastásica tanto para aliviar los síntomas (paliativa) como para acabar con pequeños focos tumorales (radical), siendo de especial interés su papel en las localizaciones cerebrales.

6.2.2. Diagnóstico diferencial

El diagnóstico de melanoma debe diferenciarse de otras afecciones cutáneas que pueden presentar características similares. Entre las principales condiciones que deben considerarse en el diagnóstico diferencial se encuentran:

1. Lunares benignos (nevus):

- Los lunares o nevus comunes son lesiones pigmentadas en la piel que pueden tener un aspecto similar al melanoma. Sin embargo, los nevus benignos son generalmente simétricos, tienen bordes bien definidos, un solo color, y no cambian de tamaño ni forma rápidamente.

2. Queratosis seborreica:

- Son lesiones benignas, generalmente de color marrón, negro o gris, que pueden confundirse con melanomas debido a su color y textura. Se caracterizan por una superficie rugosa y un crecimiento que a menudo es en forma de bulto.

3. Carcinoma basocelular (CBC):

- Este tipo de cáncer de piel, aunque generalmente no metastatiza, puede presentar lesiones similares a las del melanoma en términos de color y forma. Las características de un CBC incluyen bordes perlados, ulceración en el centro y sangrado, lo que lo distingue del melanoma.

4. Carcinoma espinocelular (CEC):

- El carcinoma espinocelular puede tener un aspecto similar al melanoma, especialmente si presenta ulceración o bordes irregulares. Sin embargo, las lesiones de CEC suelen ser más escamosas y a menudo se encuentran en áreas de la piel más expuestas al sol.



5. Melanosis de células fijas:

- Es una forma de cambio pigmentario que se encuentra generalmente en personas mayores y no se asocia con malignidad. Puede confundirse con un melanoma en sus primeras etapas.

6. Linfoma cutáneo:

- Algunos linfomas cutáneos pueden simular un melanoma por su apariencia nodular y coloración, pero los linfomas generalmente se presentan como lesiones más planas o placas.

6.3. EXÁMENES AUXILIARES

6.3.1. De Patología Clínica

- **Biopsia de piel:** La confirmación diagnóstica del melanoma generalmente se realiza mediante una biopsia excisional o incisional de la lesión sospechosa. El patólogo examina las muestras bajo el microscopio para identificar las características típicas del melanoma, como la atipia celular, la presencia de mitosis y la invasión en las capas más profundas de la piel.
- **Examen histopatológico:** Una vez realizada la biopsia, el examen histológico es crucial para clasificar el melanoma y determinar su tipo (melanoma superficial, nodular, acral, lentigo maligno, etc.) y el grado de invasión.
- **Examen inmunohistoquímico:** El análisis inmunohistoquímico puede ser útil para identificar marcadores moleculares, como **S-100**, **HMB-45**, y **MITF**, que son específicos para las células melanocíticas y pueden ayudar a confirmar el diagnóstico.



6.3.2. De Imágenes

Los exámenes de imágenes se utilizan principalmente para evaluar la extensión de la enfermedad y la presencia de metástasis. Algunos de los estudios de imágenes más comunes incluyen:

- **Tomografía computarizada (TC):** La TC se utiliza para evaluar la propagación del melanoma a ganglios linfáticos, pulmones, hígado, y otras estructuras internas. Es útil para la estadificación de la enfermedad y para detectar metástasis viscerales.
- **Resonancia magnética (RM):** La RM es útil en la evaluación de metástasis cerebrales, especialmente cuando el melanoma ha sido diagnosticado en estadios avanzados. También puede emplearse para estudiar lesiones en tejidos blandos y huesos.
- **Tomografía por emisión de positrones (PET):** La PET es una herramienta importante en la evaluación de metástasis y recidivas. Este examen ayuda a

identificar áreas de alta actividad metabólica que sugieren la presencia de tumor maligno, lo que es especialmente útil en casos de melanoma metastásico.

- **Ultrasonido de ganglios linfáticos:** El ultrasonido es útil para evaluar el tamaño y las características de los ganglios linfáticos cercanos a la lesión primaria. Puede ayudar a determinar si hay compromiso ganglionar antes de realizar una biopsia de los ganglios.

6.3.3. De Exámenes especializados complementarios

- **Biomarcadores séricos:** En algunos casos, se pueden medir niveles de biomarcadores en sangre, como la **lactato deshidrogenasa (LDH)**, que está elevada en casos de melanoma avanzado o metastásico. Sin embargo, no es un marcador específico, y su uso principal es en la monitorización de la respuesta al tratamiento.
- **Genotipificación molecular:** La identificación de mutaciones específicas en genes como **BRAF** o **NRAS** a través de análisis moleculares puede ayudar en la toma de decisiones terapéuticas, especialmente en el uso de terapias dirigidas.

6.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

El tratamiento del melanoma se adapta al estadio de la enfermedad, la localización de las lesiones y la capacidad de resolución del centro de salud.

6.4.1. Medidas generales y preventivas



Protección solar: La prevención primaria del melanoma incluye el uso de bloqueador solar de amplio espectro (SPF \geq 30), ropa protectora, gafas de sol y evitar la exposición solar directa durante las horas de mayor radiación (entre las 10 a. m. y las 4 p. m.).

Exámenes periódicos de la piel: Fomentar la autoexploración mensual de la piel y la realización de revisiones dermatológicas regulares para detectar cambios en los lunares y lesiones cutáneas.

Educación en salud: Es esencial educar a la población sobre la importancia de la protección solar y la detección temprana del melanoma.

6.4.2. Terapéutica

Tratamiento quirúrgico: La escisión quirúrgica con márgenes adecuados es el tratamiento principal en las etapas iniciales del melanoma. En lesiones localizadas, la cirugía puede ser curativa.

Tratamientos adyuvantes:

- **Inmunoterapia** (por ejemplo, inhibidores de PD-1 como nivolumab y pembrolizumab) y **terapias dirigidas** (como inhibidores de BRAF, como dabrafenib y trametinib) son opciones en melanoma metastásico o avanzado.
- **Quimioterapia:** Aunque no es tan eficaz en melanoma como en otros cánceres, se puede usar en algunos casos avanzados o metastásicos.

Radioterapia: La radioterapia puede ser utilizada en pacientes con metástasis cerebrales o en casos de melanoma localmente avanzado que no pueden ser tratados con cirugía.

6.4.3. Efectos adversos o colaterales con el tratamiento

- **Inmunoterapia:** Puede causar efectos adversos como reacciones autoinmunes (colitis, neumonitis, hepatitis), fatiga, y erupciones cutáneas.
- **Terapias dirigidas:** Los efectos adversos comunes incluyen fiebre, fatiga, erupciones cutáneas y efectos gastrointestinales (diarrea, náuseas).
- **Quimioterapia:** Los efectos adversos incluyen náuseas, vómitos, caída del cabello, supresión de la médula ósea (lo que aumenta el riesgo de infecciones, anemia, y sangrados), y neuropatía periférica.
- **Radioterapia:** Los efectos pueden incluir fatiga, reacciones en la piel, y, en algunos casos, daño a los órganos cercanos a la zona irradiada.

6.5. COMPLICACIONES

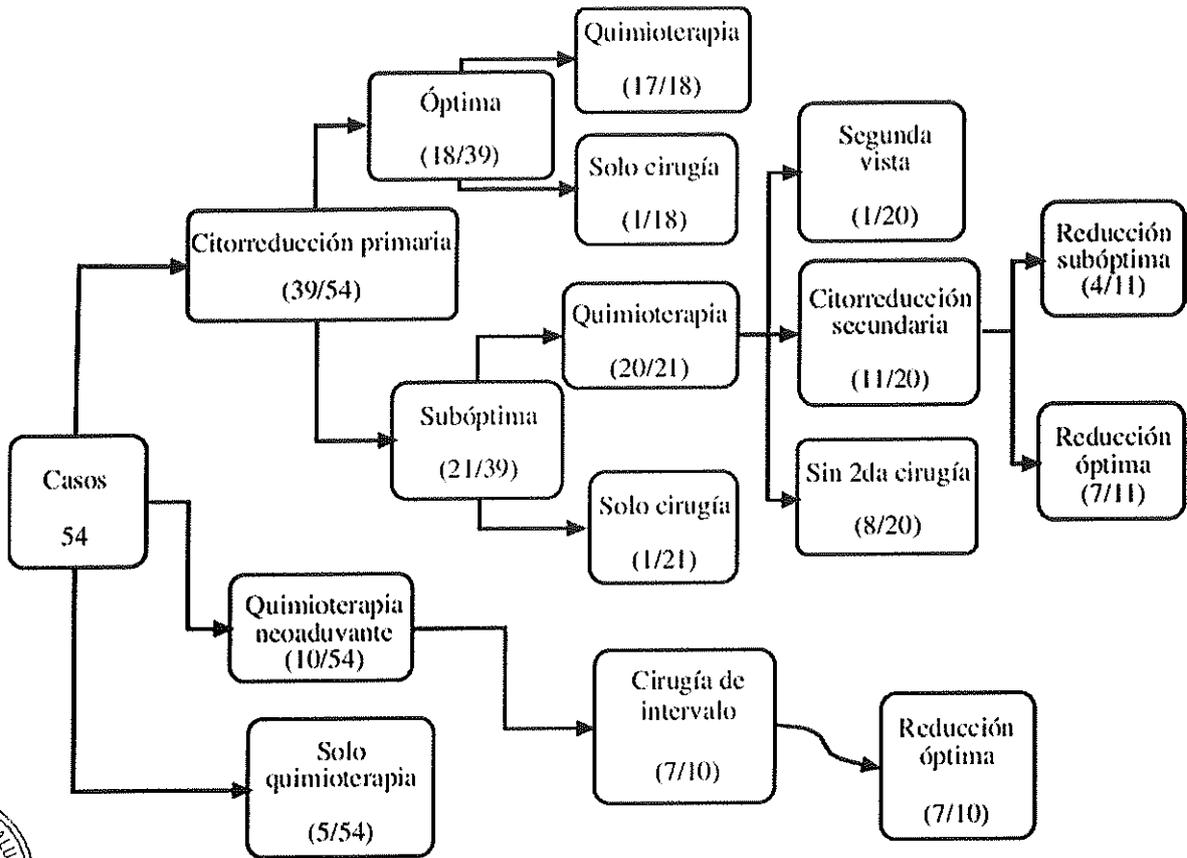
- **Recurrencia local o metástasis:** La principal complicación del melanoma es la recurrencia local o la aparición de metástasis en órganos distantes (pulmones, hígado, cerebro, huesos).
- **Síndrome de malabsorción:** En algunos casos de tratamiento quirúrgico, especialmente si se extirpa una gran área de piel, los pacientes pueden experimentar problemas relacionados con la curación y cicatrización.

6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

- **Criterios de referencia:** Los pacientes con melanoma que requieren tratamientos complejos (como inmunoterapia, quimioterapia, o cirugía de alta complejidad) deben ser derivados a centros de mayor complejidad, como hospitales especializados en oncología.
- **Criterios de contrarreferencia:** Los pacientes que han sido tratados para melanoma avanzado o metastásico y que están en remisión o estabilización pueden ser contrarreferidos a su centro de atención primaria para seguimiento y manejo continuo.



6.7. FLUXOGRAMA



VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS O BIBLIOGRAFÍA

1. American Cancer Society. (2024). *Melanoma*. Recuperado de: <https://www.cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer.html>
Esta página de la American Cancer Society proporciona información completa sobre el melanoma, desde su diagnóstico, tratamiento hasta la prevención.
2. National Cancer Institute. (2024). *Melanoma*. Recuperado de: <https://www.cancer.gov/types/skin/patient/melanoma-treatment-pdq>
El Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU. ofrece detalles sobre los tratamientos más actuales para el melanoma, además de información sobre su biología y genética.
3. World Health Organization (WHO). (2023). *Skin cancer, including melanoma*. Recuperado de: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/skin-cancer>
La Organización Mundial de la Salud presenta datos globales sobre el melanoma, sus factores de riesgo y las estrategias de prevención.
4. Balch, C. M., & Gershenwald, J. E. (2022). *Cutaneous melanoma: Current diagnosis and treatment strategies*. *Journal of Clinical Oncology*, 40(20), 2285-2294. DOI: 10.1200/JCO.22.00052
Revisión sobre los avances en el diagnóstico y tratamiento del melanoma cutáneo, con énfasis en las nuevas estrategias terapéuticas.
5. Garbe, C., & Leiter, U. (2021). *Melanoma: Epidemiology, risk factors, and clinical management*. *The Lancet Oncology*, 22(1), 30-41. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30544-4
Revisión detallada sobre la epidemiología, factores de riesgo y estrategias de manejo del melanoma.
6. Sondak, V. K., & Gershenwald, J. E. (2021). *Cutaneous melanoma: Management and therapeutic advances*. *The New England Journal of Medicine*, 384(9), 809-819. DOI: 10.1056/NEJMra2022556
Artículo que revisa los avances terapéuticos más recientes en el tratamiento del melanoma, incluyendo inmunoterapia y terapias dirigidas.
7. Sharfman, W. H., & Gajewski, T. F. (2020). *Immunotherapy in melanoma: Mechanisms and clinical outcomes*. *Seminars in Oncology*, 47(5), 321-329. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2020.08.003
Revisión sobre el uso de inmunoterapia en el tratamiento del melanoma, analizando los mecanismos inmunológicos y los resultados clínicos.
8. Agarwala, S. S., & Miller, W. H. (2021). *Targeted therapy in melanoma*. In *Melanoma: Biology, Diagnosis, and Therapeutic Strategies* (pp. 325-344). Springer.
Un capítulo del libro que analiza las terapias dirigidas para el tratamiento del melanoma, con énfasis en los inhibidores de BRAF y MEK.
9. Samaras, S. M., & Thomas, M. (2020). *Genetic and epigenetic factors in melanoma development*. *Nature Reviews Cancer*, 20(10), 619-635. DOI: 10.1038/s41571-020-00479-w
Revisión de los factores genéticos y epigenéticos que contribuyen al desarrollo del melanoma, incluidos los avances en la comprensión de su biología molecular.



GUÍA PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE CÁNCER DE CÉRVIX

I. FINALIDAD.

La finalidad de esta guía es proporcionar un marco claro y actualizado para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer de cérvix (o cuello uterino). Su objetivo principal es mejorar la calidad de la atención médica, optimizando los resultados de salud de los pacientes a través de la detección temprana, el tratamiento adecuado y el seguimiento oportuno de las pacientes afectadas por esta enfermedad. Además, busca disminuir la mortalidad asociada al cáncer de cérvix mediante la implementación de medidas preventivas y el acceso equitativo a la atención médica.

II. OBJETIVO.

Los objetivos específicos de esta guía son:

1. **Diagnóstico temprano:** Facilitar la detección temprana del cáncer de cérvix a través de métodos de screening como la citología cervical (Papanicolaou) y la prueba de VPH (virus del papiloma humano), lo cual permite un diagnóstico precoz y mejora el pronóstico de las pacientes.
2. **Tratamiento adecuado:** Proveer un enfoque estructurado para el tratamiento del cáncer de cérvix según el estadio de la enfermedad, incluyendo intervenciones quirúrgicas, radioterapia, quimioterapia, o una combinación de ellas, de acuerdo con las características clínicas y la extensión de la enfermedad.
3. **Prevención primaria y secundaria:** Establecer recomendaciones claras para la prevención primaria del cáncer de cérvix mediante la vacunación contra el VPH, así como la prevención secundaria mediante la detección regular de lesiones precoces que podrían evolucionar a cáncer invasivo.
4. **Seguimiento post-tratamiento:** Proporcionar pautas para el seguimiento de las pacientes después del tratamiento inicial, con el fin de detectar posibles recurrencias de la enfermedad, efectos secundarios del tratamiento, o complicaciones derivadas de la cirugía o la radioterapia.
5. **Mejora de la calidad de vida:** Asegurar que los pacientes reciban apoyo integral durante y después del tratamiento, tanto en lo físico como en lo emocional, mejorando su calidad de vida.
6. **Educación y sensibilización:** Promover la educación sobre el cáncer de cérvix para aumentar la conciencia en la población sobre la importancia de la prevención, el diagnóstico temprano y la toma de decisiones informadas sobre su salud.



III. ÁMBITO DE APLICACIÓN.

De aplicación en todo el profesional médico especializado, enfermeras, técnicas de enfermería y todo el equipo multidisciplinario que participa en la atención del paciente.

IV. PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR.

4.1. NOMBRE Y CÓDIGO

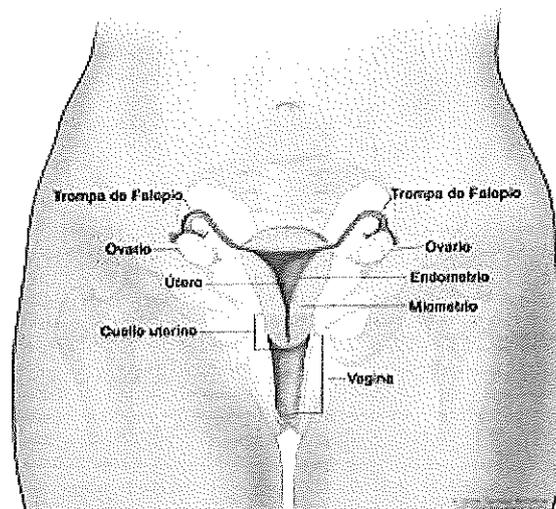
Cáncer de cérvix C53.9

V. CONSIDERACIONES GENERALES.

5.1. DEFINICIÓN

El aparato reproductor femenino está constituido por ovarios, trompas de Falopio, útero, cuello uterino y vagina. El cérvix o cuello uterino es la parte fibromuscular inferior del útero. Mide unos 3-4 cm de longitud aunque varía según la edad, número de partos y momento del ciclo menstrual. Se divide en dos partes. La más cercana al cuerpo uterino se llama endocérvix, cubierto por un epitelio cilíndrico productor de moco y la más cercana a la vagina es el ectocérvix o exocérvix, cubierta por un epitelio plano. La mayoría de los tumores se localizan en la unión entre el exocérvix y el endocérvix.

El cáncer de cérvix se inicia cuando las células sanas de su superficie comienzan a dividirse de manera descontrolada. Estos cambios condicionan anomalías, no necesariamente



cancerosas. Estos son los primeros pasos que pueden dar lugar a la formación de un cáncer.

Estadificación

El estadiaje de un tumor nos permite poder definir con claridad su tamaño, localización, extensión local y a distancia (metástasis). Realizar un adecuado proceso de estadificación con todas las pruebas precisas es fundamental para el equipo multidisciplinar ya que en base a esta información puede diseñar la estrategia terapéutica que se va a utilizar. Los dos sistemas de clasificación utilizados son el sistema TNM y el FIGO estando este segundo más extendido, pero existiendo correlación entre ambos. La última actualización del sistema FIGO se llevó a cabo en 2018, siendo el que utilizamos en la actualidad.

Estadificación de cáncer de cérvix FIGO 2018	
Estadio I	<i>Enfermedad confinada al cérvix uterino.</i>
IA	Carcinoma invasivo con diagnóstico microscópico, profundidad máxima <5mm.
IA1	Invasión estromal <3mm de profundidad.
IA2	Invasión estromal \geq 3mm y <5 mm de profundidad.
IB	Carcinoma invasivo con profundidad \geq 5mm pero lesión limitada el cérvix.
IB1	Carcinoma invasivo \geq 5mm de profundidad y <2cm en su diámetro mayor.
IB2	Carcinoma invasivo \geq 2cm pero <4cm de diámetro mayor.
IB3	Carcinoma invasivo \geq 4cm de diámetro mayor.
Estadio II	<i>Tumor que invade más allá del cérvix sin llegar al tercio inferior de la vagina o a la pared pélvica.</i>
IIA	Invasión limitada a los dos tercios superiores de la vagina pero sin afectación parametrial.
IIA1	Carcinoma invasivo \leq 4cm de diámetro mayor.
IIA2	Carcinoma invasivo > 4cm de diámetro mayor.
IIB	Invasión del parametrio sin llegar a la pared pélvica





Estadio III	<i>Tumor que invade el tercio inferior de la vagina y/o pared pélvica y/o causa ureterohidronefrosis o riñón no funcionando y/o afecta a ganglios pélvicos y/o paraaórticos.</i>
IIIA	Se extiende hasta el tercio inferior de la vagina, sin afectación de la pared pélvica.
IIIB	Se extiende hasta la pared pélvica y/o ureterohidronefrosis o riñón no funcionando (excluidas otras causas)
IIIC	Diseminación ganglionar pélvica y/o paraaórtica (incluyendo micrometástasis) independientemente del tamaño del tumor primario
IIIC1	Afectación metastásicas de ganglios pélvicos exclusivamente
IIIC2	Afectación metastásica de ganglios paraaórticos
Estadio IV	<i>Tumor que se extiende más allá de la pelvis y/o ha alcanzado la mucosa de la vejiga o del recto (precisa biopsia)</i>
IVA	Diseminación a órganos adyacentes
IVB	Diseminación a órganos distantes

Profilaxis

La profilaxis primaria se denomina a aquellas medidas aplicadas a personas sanas con intención de evitar la adquisición de la enfermedad.

La vacunación frente al VPH, al evitar la infección persistente y el desarrollo de lesiones preneoplásicas, se considera la mejor estrategia. Estas vacunas son realizadas a partir de la cubierta o cápsula del virus, constituidas por proteínas, entre ellas L1. Las tres vacunas están compuestas por estas proteínas L1, elaboradas a partir de DNA recombinante, que se unen entre si de manera muy similar a la que está el VPH en la naturaleza; pero sin material genético viral (DNA viral). No pueden dar lugar a una infección u oncogénesis pero si son capaces de producir anticuerpos protectores exclusivamente contra los subtipos de VPH incluidos en la vacuna. Tienen un buen perfil de seguridad y habitualmente son bien

toleradas. Las reacciones adversas descritas con mayor frecuencia son leves en el lugar de la inyección (dolor, eritema e inflamación), cefalea y en menor proporción fiebre.

En junio de 2006 en EEUU y más tarde ese mismo año en Europa se aprobó Gardasil® la primera vacuna dirigida contra 4 subtipos de VPH (6,11,16 y 18). Está aprobada desde los 9 años y se deben administrar 3 dosis intramusculares a los 0, 2 y 6 meses. En 2007 Cervarix®, vacuna contra 2 subtipos de VPH (16,18) se aprobó primero en Europa y posteriormente en EEUU. Se considera segura desde los 9 años y se deben administrar dos dosis intramusculares si es <15 años y 3 dosis a los 0,1,6 meses si es > de 15 años. Actualmente la vacuna nonavalente Gardasil 9® (6, 11,16,18,31,33,45,52 y 58) aprobada en 2014 en Europa y EEUU es la que tras demostrar su eficacia se tiende a utilizar. Ya hay datos de inmunidad mantenida generada por estas tres vacunas a 8 y 10 años; pero el seguimiento de los pacientes incluidos en los diferentes ensayos clínicos que consiguieron la aprobación de estas vacunas nos permitirá saber si es precisa una revacunación.

Como el VPH es factor de riesgo de otro tipo de cánceres y no exclusivamente del cáncer de cérvix se recomienda la vacunación tanto de niñas y niños a partir de los 12 años y esta recomendación está incluida en el calendario vacunación en Perú. Se ha estimado que si con los programas de vacunación se alcanzaran tasas de vacunación del 70% en todo el mundo, la incidencia disminuiría en 344.520 casos al año y así se evitarían 178.182 muertes relacionadas con el cáncer de cérvix. En países como Australia, donde la tasa de vacunación es superior al 70%, ya se ha podido ver una reducción de la displasia de alto grado de un 38%. Hasta en Estados Unidos donde la tasa de vacunación es inferior, también se ha visto una reducción de la incidencia de displasia cervical del alto grado. Como la displasia de alto grado es un precursor necesario de los carcinomas escamosos, adenocarcinomas y carcinomas adenoescamosos del cuello uterino, esta disminución de la displasia cervical de alto grado se traducirá en una menor incidencia del cáncer de cuello cérvix en la próxima década.

Otra reciente publicación sueca que recoge el seguimiento de 1.672.983 niñas y mujeres de entre 10 y 30 años que recibieron la vacuna entre los años 2006 y 2017, también reforzó los datos de beneficio frente al cáncer invasivo de cérvix ya que de las diagnosticadas de cáncer de cérvix sólo 19 estaban vacunadas mientras que los 538 restantes no lo estaban. Pero aún así deben mantenerse los programas de cribado.

En las personas con condiciones de riesgo, tanto hombres como mujeres, también esta contemplada vacunación con tres dosis; incluyéndose en este grupo: síndrome de WHIM (enfermedad congénita que causa una inmunodeficiencia severa y el aumento de infecciones tanto bacterianas como víricas), infección por VIH (hasta los 26 años), personas en situación de prostitución (hasta los 26 años), hombres que tienen relaciones sexuales con hombres (hasta los 26 años) y mujeres que hayan tenido cirugía de cáncer de cérvix a cualquier edad.

Otras medidas de profilaxis primaria incluyen la abstinencia sexual, la monogamia o el uso de preservativos. Es importante destacar que el uso de preservativos reduce el riesgo entre



un 60-70%, pero no protege zonas genitales no cubiertas y dependiendo del tipo de relación sexual zonas que estén potencialmente infectadas.

La profilaxis secundaria se define como la serie de medidas encaminadas a detectar la enfermedad en estadios precoces y por lo tanto un momento en el que con una serie de medidas adecuadas se puede impedir su progresión. Para el cáncer de cérvix esto implica un programa de cribado que incluye diferentes pruebas.

- Citología mediante técnica de Papanicolaou implantada desde los años 40 es una técnica fundamental dentro del programa de cribado consiguiendo una importante reducción de la morbimortalidad por cáncer de cérvix, hasta en un 70%. Se considera una prueba con baja sensibilidad (56%) para el diagnóstico de lesiones de alto grado, pero compensado por su altísima especificidad.

Para la realización de esta prueba no es precisa ninguna preparación específica pero si se dan ciertas recomendaciones que incluyen: evitar la realización de la prueba durante el ciclo menstrual, evitar tener sexo vaginal 2-3 días antes, evitar uso de tampones, cremas vaginales, lubricantes o medicación vía vaginal 2-3 días antes y evitar duchas vaginales 2-3 días antes. El médico debe colocar un espéculo en la vagina de manera que se tenga una correcta visualización del cuello uterino. Posteriormente se procede a un ligero raspado del ectocérvix con una pequeña espátula obteniéndose una muestra de células y mucosidad. A continuación se inserta a través del cuello uterino un pequeño cepillo o torunda de algodón para conseguir una muestra representativa del endocérvix. En caso de haber sido sometida previamente a una resección del cuello uterino (cervicotomía) o del útero (histerectomía) la muestra se tomará de las células de la parte superior de la vagina denominada manguito o muñón vaginal. Estas muestras son posteriormente analizadas al microscopio en búsqueda de anomalías en las células.



Como alternativa se puede ofrecer citología en base líquida porque disminuye el número de muestra insatisfactoria y requiere de menor tiempo de estudio microscópico.

- Detección del VPH: tiene mayor sensibilidad que la citología y también alta especificidad. La combinación del Papanicolaou y la detección del VPH permite disminuir la tasa de falsos positivos.
- Inspección visual con ácido acético por su simplicidad y bajo requerimiento de material está aceptado en lugares con acceso médico limitado.
- Utilidad de la vacunación contra VPH como método de profilaxis secundaria:
 - ❖ Si la lesión ha sido producida por un subtipo de VPH no incluido en la vacuna esta protegerá contra otros tipos, que si estén incluidos en la vacuna.
 - ❖ Si la lesión ha sido producido por un subtipo de VPH incluido en la vacuna esta protegerá contra el resto de los subtipos.

- ❖ Si la lesión es producida por un subtipo de VPH vaginal la vacuna conseguirá protección contra la reinfección/reactivación.

Factores pronósticos

- El principal factor pronóstico es el estadio tumoral. La supervivencia y el control pélvico/local de la enfermedad se correlacionan con el estadio según la FIGO. Sin embargo, el pronóstico también depende de otros factores no incluidos en el estadiaje, que condicionarán el tratamiento y supervivencia de las pacientes.
- Afectación ganglionar, la importancia pronóstica de las micrometástasis no está aún clara.
- Tamaño del tumor (si el tumor tiene >4cm el riesgo de recidiva se multiplica x3 respecto a los de menor tamaño).
- Profundidad de la invasión estromal.
- Invasión linfocelular.
- Subtipo histológico
- Estado de VPH

5.2. ETIOLOGÍA

El cáncer de cérvix es una neoplasia maligna que se origina en el cuello uterino, y su principal causa conocida es la infección persistente por ciertos tipos de **Virus del Papiloma Humano (VPH)**. Esta infección, especialmente por los tipos de alto riesgo (como VPH-16 y VPH-18), desempeña un papel fundamental en el desarrollo del cáncer de cérvix. Aunque la infección por VPH es común y generalmente transitoria, en algunos casos puede persistir y evolucionar hacia un cáncer invasivo si no se detecta ni se trata de manera oportuna.



Factores etiológicos clave incluyen:

1. Infección por el VPH:

- El **VPH** es un virus de transmisión sexual que infecta las células epiteliales del cuello uterino. La mayoría de las infecciones por VPH se resuelven espontáneamente, pero en algunas mujeres, especialmente aquellas con un sistema inmunológico comprometido, la infección puede persistir y aumentar el riesgo de cáncer cervical. El VPH de alto riesgo, especialmente los tipos **16** y **18**, está involucrado en aproximadamente el 70% de los casos de cáncer cervical.

2. Factores genéticos:

- Existen variantes genéticas que predisponen a algunas mujeres a desarrollar cáncer cervical, aunque la mayoría de los casos son atribuibles a la infección por VPH. Algunas mujeres pueden tener una mayor susceptibilidad genética para desarrollar cambios precoces en las células del cérvix después de la infección por VPH.

3. Tabaquismo:

- Fumar es un factor de riesgo significativo para el desarrollo de cáncer cervical, ya que el humo del tabaco contiene carcinógenos que pueden dañar el ADN de las células cervicales. Además, el tabaquismo debilita el sistema inmunológico, lo que dificulta la eliminación del VPH por el cuerpo.

4. Sistema inmunológico comprometido:

- Las mujeres con sistemas inmunológicos debilitados (por ejemplo, debido a VIH/SIDA o el uso de medicamentos inmunosupresores) tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer cervical. Esto se debe a que la capacidad del cuerpo para controlar la infección por VPH y eliminar las células anormales está disminuida.

5. Edad temprana de inicio de actividad sexual y múltiples parejas sexuales:

- Las mujeres que inician su vida sexual a una edad temprana o tienen múltiples parejas sexuales tienen un mayor riesgo de contraer VPH. Cuanto mayor sea la exposición a este virus, mayor será el riesgo de desarrollar cáncer cervical.

6. Otras infecciones de transmisión sexual (ITS):

- La infección simultánea por otras ITS, como clamidia, puede aumentar el riesgo de desarrollar cáncer cervical. Estas infecciones pueden causar inflamación crónica en el cuello uterino, lo que facilita la persistencia de la infección por VPH y la transformación celular.



7. Uso prolongado de anticonceptivos orales:

- El uso prolongado de anticonceptivos orales (más de 5 años) ha sido asociado con un aumento del riesgo de cáncer cervical, aunque la causa exacta no está completamente clara. Se cree que estos anticonceptivos podrían influir en la persistencia de la infección por VPH y en la alteración del sistema inmunológico.

5.3. FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología del cáncer de cérvix se basa en la progresión de la infección por VPH y las alteraciones celulares asociadas que pueden llevar a la transformación maligna. Este proceso es lento y puede tomar varios años o incluso décadas antes de que una lesión precursora se convierta en cáncer invasivo.

Fases en la fisiopatología del cáncer cervical:

1. Infección por VPH:

- El VPH infecta las células del epitelio cervical, principalmente en la zona de transformación, donde el epitelio escamoso se encuentra con el epitelio columnar. En su mayoría, la infección es transitoria y el sistema inmunológico elimina el virus. Sin embargo, en algunos casos, la infección puede persistir durante años, especialmente con los tipos de alto riesgo de VPH.

2. Displasia o Neoplasia intraepitelial cervical (NIC):

- La infección persistente por VPH puede inducir cambios en el ADN de las células epiteliales del cuello uterino, llevando a displasia (células anormales pero no invasivas). La clasificación de las lesiones precoces en el cérvix se hace en grados de displasia o neoplasia intraepitelial cervical (NIC):
 - **NIC I:** Cambios celulares leves, generalmente regresan espontáneamente sin tratamiento.
 - **NIC II:** Displasia moderada, que tiene un mayor riesgo de progresar a cáncer si no se trata.
 - **NIC III:** Displasia severa, en la que la mayor parte del epitelio cervical está afectado. Si no se trata, puede evolucionar hacia un cáncer invasivo.

3. Evolución hacia carcinoma invasivo:

- Si la displasia persistente y progresiva no se trata, las células anormales pueden atravesar la membrana basal y penetrar en los tejidos subyacentes, lo que da lugar a un carcinoma invasivo. Este proceso es facilitado por una serie de mutaciones genéticas y alteraciones moleculares, que incluyen la inactivación de genes supresores de tumores como **p53** y **RB**, y la activación de oncogenes como **E6** y **E7** del VPH, que interfieren con la regulación normal del ciclo celular.

4. Metástasis:

- A medida que el cáncer de cérvix progresa, puede diseminarse a través del sistema linfático hacia los ganglios linfáticos regionales y, en etapas más avanzadas, a órganos distantes como los pulmones, el hígado y los huesos. Las células tumorales en el cuello uterino invaden el tejido conectivo circundante, los vasos sanguíneos y los ganglios linfáticos, lo que permite la diseminación metastásica.

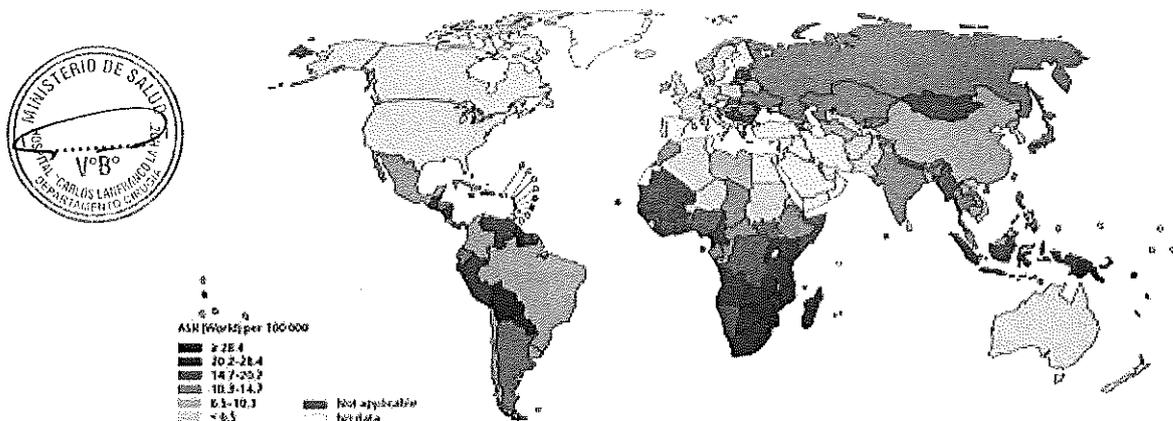
Factores moleculares y celulares involucrados en la progresión del cáncer cervical:



- **Inactivación de p53 y RB:** Estos dos genes supresores de tumores son esenciales para la regulación del ciclo celular y la apoptosis (muerte celular programada). La inactivación de estos genes, mediada por las proteínas del VPH (E6 y E7), facilita la proliferación descontrolada de las células.
- **Alteraciones en el ADN:** Las células afectadas por VPH pueden acumular mutaciones adicionales que favorecen su transformación maligna. Estas mutaciones afectan genes involucrados en la reparación del ADN y la regulación de la división celular.
- **Inflamación crónica:** La inflamación crónica causada por la persistencia de la infección por VPH puede contribuir a la progresión de la displasia a carcinoma invasivo.

5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

El cáncer de cérvix es la 4º neoplasia más frecuente en mujeres a nivel mundial, se calcula que en 2020 se diagnosticaron unos 604.000 nuevos casos, suponiendo un 6.5% de los cánceres en mujeres y se registraron un total de 342.000 muertes. Las tasas de incidencia más altas se producen en África oriental, África Austral, África subsahariana, Melanesia, África occidental, Sudeste asiático y América del Sur.



Se calcula que el 85-90% de las muertes tuvieron lugar en los países subdesarrollados, siendo la tasa de mortalidad 18 veces mayor en los países de ingresos bajos o medios respecto a los países ricos.

En un estudio que incluyó 38 países de los 5 continentes se mostró una sustancial disminución de la tasa de incidencia y mortalidad en los países con mayor tasa de ingresos, mientras estas tasas se estabilizaron o incluso aumentaron en aquellos países de bajos recursos.

El cribado de cáncer de cérvix es una estrategia de prevención efectiva y eficiente para prevenir el desarrollo del tumor. Desde sus inicios en 1940, la citología mediante técnica de Papanicolaou en combinación con el tratamiento en las primeras fases de la enfermedad ha disminuido hasta un 70% el porcentaje de muertes en los países desarrollados.

La citología mediante técnica de Papanicolaou tiene una baja sensibilidad para el diagnóstico de lesiones de alto grado pero compensa con una alta especificidad. La combinación de la detección molecular del virus del papiloma humano (VPH) y la citología alcanza una sensibilidad para detectar estas lesiones de hasta el 96%. En un escenario de vacunación como el que se está implantando, el cribado cubre a aquellas mujeres que no se vacunasen por diferentes motivos y también a aquellas con lesiones cervicales ocasionadas por un subtipo de VPH no incluido en las vacunas.

5.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

La infección crónica del VPH es la causa fundamental en más del 99% de los casos de cáncer de cérvix. Se consideran factores de riesgo todos aquellos relacionados con la adquisición de la infección. Hay otros cánceres relacionados con la infección crónica por VPH como el cáncer de vulva (46%), vagina (70%), anal (88%), pene (50%) y orofaringe (26-50% dependiendo de la región geográfica).

5.5.1. Medio Ambiente

El VPH es la infección de transmisión sexual más común y la mayoría de la población sexualmente activa entra en contacto con el virus a lo largo de su vida. La infección es asintomática así que muchos de los infectados lo desconocen y por lo tanto lo pueden transmitir. Hasta un 90% de las infecciones por VPH se eliminan sin tratamiento durante los primeros dos años y sólo aquellas que se cronifican pueden dar lugar a lesiones precancerosas que progresen a cáncer invasivo.

Están descritas más de 130 variedades de VPH de los cuales al menos 14 se consideran como de alto riesgo para el desarrollo de cáncer. Los subtipos 16 y 18 causan aproximadamente el 70% de todos los cánceres. Algunos subtipos como 6 y 11 no están relacionadas con el desarrollo de cánceres, pero sí de verrugas genitales que son muy frecuentes y altamente contagiosas.

5.5.2. Estilos de Vida

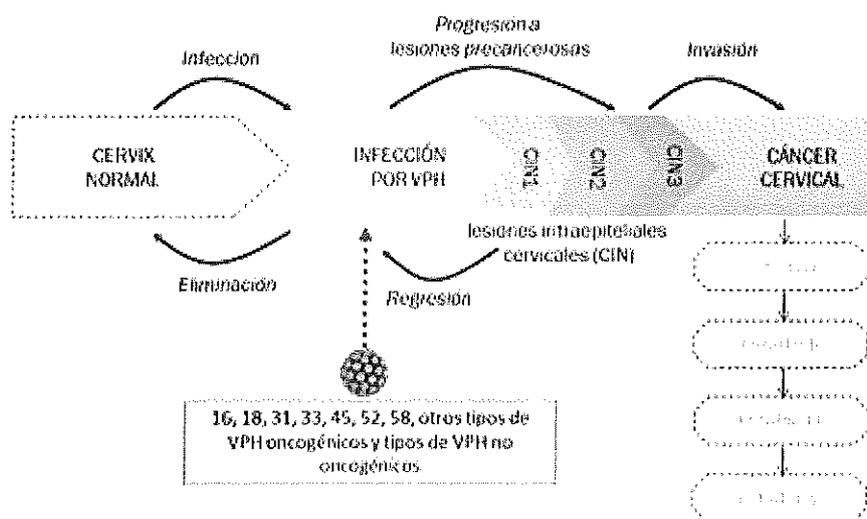
- Edad temprana de inicio de las relaciones sexuales
- Promiscuidad sexual o parejas de alto riesgo
- Inmunosupresión (transplantadas, pacientes con enfermedades autoinmunes en tratamiento con esteroides, VIH, etc...)
- Antecedentes de co-infección por enfermedad de transmisión sexual.
- Uso de píldora anticonceptiva, porque suele llevar asociado no usar métodos barrera.
- Falta de adherencia al programa de cribado poblacional
- Tabaquismo, duplican su riesgo respecto a las no fumadoras.
- Multiparidad y primer embarazo a una edad temprana
- Tipo de infección por VPH, debido al potencial oncogénico de cada subtipo.



- Menos frecuente en pacientes cuyas parejas sexuales varones están circuncidados (estudios previos a la incorporación de la vacunación contra el VPH)

5.5.3. Factores hereditarios

En una mujer con un sistema inmunocompetente el desarrollo del cáncer de cérvix puede llevar de 15 a 20 años, sin embargo, en aquellas mujeres inmunosuprimidas el tiempo de desarrollo de la enfermedad será significativamente menor, entre 5 y 10 años.



Esquema simplificado del modelo de simulación de Monte-Carlo que muestra los estados transitorios de salud de la historia natural de la infección por VPH y del cáncer de cérvix.

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS.

6.1. CUADRO CLÍNICO

6.1.1. Signos y Síntomas

En los **estadios tempranos** la enfermedad es con frecuencia asintomática.

Los síntomas más precoces incluyen:

- Sangrado genital anómalo (irregular/intermitente).
- Sangrado tras relaciones sexuales (coitorragia) o durante el examen ginecológico.
- Flujo maloliente, es muy inespecífico, pero puede ser indicativo de vaginitis o cervicitis.

Los síntomas más frecuentes en **enfermedad avanzada** abarcan:

- Dolor pélvico o lumbar.
- Molestias al orinar (disuria) o tenesmo rectal.
- Sangrado ginecológico tras la menopausia.

- Dolor durante las relaciones sexuales (dispareunia).
- Sangre en la orina o sangre en las heces.
- Pérdida de peso, cansancio y pérdida de apetito.
- Edema de una o ambas piernas sin otras causas que lo justifiquen.

6 1.2 Interacción cronológica

La **interacción cronológica** en el cáncer de cérvix hace referencia a la evolución temporal de la enfermedad, desde su inicio hasta su diagnóstico y tratamiento. El cáncer de cuello uterino sigue una progresión que involucra etapas precoces asintomáticas, durante las cuales la detección temprana puede ser clave para un tratamiento efectivo y curativo. La cronología de la enfermedad incluye los siguientes hitos importantes:

1. Infección inicial por VPH:

- La mayoría de las infecciones por VPH son transitorias y el sistema inmunológico las elimina sin consecuencias. Sin embargo, algunas infecciones pueden persistir durante años, lo que aumenta el riesgo de progresión hacia lesiones precoces (displasia) en el cuello uterino.

2. Lesiones precoces (Displasia o NIC):

- Las infecciones persistentes por VPH de alto riesgo pueden llevar a alteraciones celulares precoces, conocidas como **neoplasia intraepitelial cervical (NIC)**. Este proceso puede durar varios años antes de convertirse en un cáncer invasivo. En esta etapa, el cáncer es curable con tratamiento adecuado, como la escisión o la crioterapia.

Desarrollo de carcinoma invasivo:

- Si las lesiones precoces no se detectan ni tratan, pueden evolucionar hacia un carcinoma invasivo, donde las células anormales invaden el tejido profundo del cérvix y se diseminan hacia los ganglios linfáticos y otros órganos. Este proceso puede durar entre 5 y 10 años, dependiendo de factores como la persistencia del VPH y la respuesta inmune del paciente.

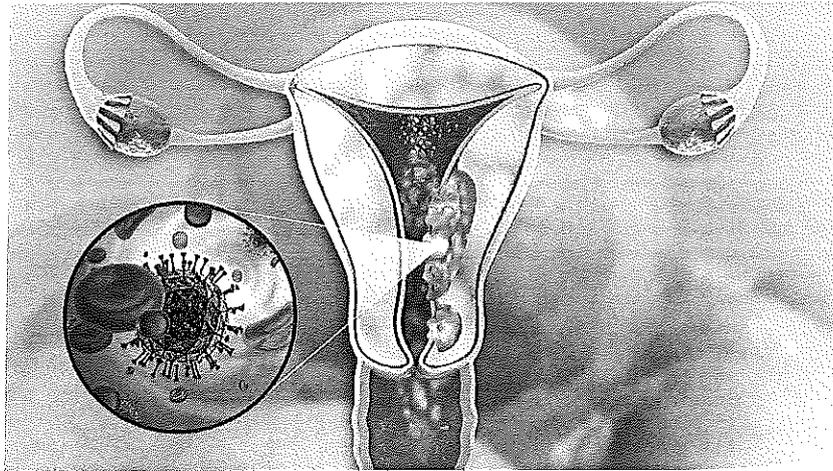
4. Metástasis y progresión avanzada:

- En las etapas más avanzadas, el cáncer de cérvix puede metastatizar a órganos distantes, como los pulmones, el hígado y los huesos. A medida que el cáncer avanza, se vuelve más difícil de tratar, lo que subraya la importancia de la detección temprana.

La interacción cronológica implica la identificación de estos eventos temporales para una intervención temprana, lo que mejora el pronóstico del paciente. La **detección rutinaria** mediante **citología cervical** (Papanicolaou) y **pruebas de VPH** puede identificar lesiones precoces antes de que progresen a cáncer invasivo.



6.1.3 Gráficos, diagramas, fotografías



6.2. DIAGNÓSTICO

6.2.1. Criterios de Diagnóstico

❖ Anatomía patológica

Lesiones Escamosas del Cuello Uterino:

Lesión Intraepitelial Escamosa de bajo grado (L-SIL): incluye lesiones con displasia leve/ CIN 1 y representan la expresión de una infección por VPH. El riesgo de progresión a carcinoma de cérvix es bajo y la mayoría remiten espontáneamente.

- Lesión Intraepitelial Escamosa de alto grado (H-SIL): incluye lesiones con displasia moderada o severa, CIN 2 y CIN 3. Las lesiones HSIL/CIN2 tienen un riesgo similar de remitir como de progresar a cáncer de cérvix. Las lesiones HSIL/CIN3 se consideran de elevado riesgo de progresión y se consideran la lesión precursora necesaria para el desarrollo del cáncer de cérvix.

Lesiones Glandulares del Cuello Uterino:

- Células glandulares atípicas de significado indeterminado (ASGUS): puede tener su origen en el cérvix o en el útero. En mujeres jóvenes con sangrado anormal se recomendará biopsia endometrial.
- Lesiones intraepiteliales glandulares (adenocarcinoma in situ): se considera la lesión precursora del adenocarcinoma invasor.

Carcinoma de cuello uterino:

- El carcinoma escamoso constituye el subtipo histológico más frecuente (70-80%). Se reconocen diferentes subtipos histológicos entre los más frecuentes se incluyen el carcinoma escamoso no-queratinizante (70%), queratinizante (25%), basaloides, verrucoso, linfoepitelioma y glassy.

- El adenocarcinoma es el segundo subtipo histológico más frecuente (20-25%) se caracteriza por la formación de estructuras glandulares. Su origen suele estar en el endocérvix. Entre los subtipos histológicos más frecuentes se incluyen el adenocarcinoma convencional, mucinoso, villoglandular, de células claras y seroso
- Existen histologías infrecuentes (<5%) que incluyen al carcinoma neuroendocrino de cérvix, adenosarcoma y leiomiomas entre otros.

6.2.2. Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial en el cáncer de cérvix incluye una serie de condiciones benignas y malignas que pueden presentar síntomas similares, como sangrado vaginal anormal o dolor pélvico. Es importante realizar una evaluación exhaustiva para diferenciar el cáncer de otras afecciones. Algunas condiciones que deben ser consideradas en el diagnóstico diferencial incluyen:

1. Cervicitis:

- La **cervicitis** es la inflamación del cuello uterino, que puede ser causada por infecciones bacterianas, virales o por la presencia de dispositivos intrauterinos. Los síntomas pueden incluir secreción vaginal anormal y sangrado intermenstrual, que pueden confundirse con los signos de cáncer de cérvix.

2. Pólipos cervicales:

Los **pólipos cervicales** son crecimientos benignos que se desarrollan en el cuello uterino. Aunque generalmente no son cancerosos, pueden causar sangrado vaginal irregular o después de las relaciones sexuales, lo que podría confundirse con los síntomas del cáncer cervical.

3. Endometriosis:

- La **endometriosis** es una afección en la que el tejido que normalmente recubre el interior del útero crece fuera de él, en los ovarios, trompas de Falopio o en la cavidad pélvica. Puede causar dolor pélvico crónico, sangrado irregular y molestias durante las relaciones sexuales, síntomas que pueden solaparse con los del cáncer de cérvix.

4. Miomas uterinos:

- Los **miomas** o fibromas uterinos son tumores benignos que se desarrollan en el músculo del útero. Los miomas grandes pueden causar sangrado menstrual abundante, dolor pélvico y presión abdominal, síntomas que también pueden ocurrir en el cáncer de cérvix.

5. Carcinoma endometrial:

- El **carcinoma endometrial** (cáncer de útero) también puede causar sangrado vaginal anormal, especialmente en mujeres postmenopáusicas. Sin embargo, a diferencia del



cáncer cervical, el carcinoma endometrial generalmente se origina en el revestimiento del útero, mientras que el cáncer de cérvix comienza en el cuello uterino.

6. Leucoplasia o leucocitosis cervical:

- Son alteraciones benignas en el cuello uterino que pueden parecer sospechosas en una citología, pero no son cancerosas. Es importante diferenciar entre estas lesiones y las neoplasias precursoras del cáncer cervical.

7. Carcinoma vaginal:

- El **carcinoma vaginal** es un tipo menos común de cáncer ginecológico que puede causar síntomas similares al cáncer de cérvix, como sangrado vaginal o secreción anormal. Se origina en las células del revestimiento de la vagina, y debe ser diferenciado mediante biopsia y pruebas de imagen.

8. Infecciones de transmisión sexual (ITS):

- Algunas infecciones de transmisión sexual, como la **clamidia** o **gonorrea**, pueden causar síntomas similares al cáncer de cérvix, como sangrado o secreción vaginal. Sin embargo, estas infecciones se tratan con antibióticos y no suelen progresar a cáncer.

9. Adnexitis o salpingitis:

- La inflamación de los órganos reproductores (trompas de Falopio y ovarios) debido a infecciones bacterianas puede causar dolor abdominal y vaginal, síntomas que también podrían confundirse con los del cáncer cervical.



Pruebas Diagnósticas para Diferenciar Cáncer de Cérvix:

- **Citología cervical (Papanicolaou):** Esta prueba permite detectar células anormales en el cuello uterino que pueden ser precancerosas o cancerosas.
- **Prueba de VPH:** Ayuda a identificar la presencia de infecciones persistentes por tipos de VPH de alto riesgo, que son los principales responsables del cáncer cervical.
- **Colposcopia:** Se utiliza para examinar más de cerca el cuello uterino después de una citología anormal. Permite identificar lesiones sospechosas que pueden requerir una biopsia.
- **Biopsia cervical:** Una biopsia de tejido cervical es la única forma definitiva de diagnosticar el cáncer cervical y su grado de displasia o malignidad.
- **Ultrasonido transvaginal:** Utilizado para evaluar la extensión de la enfermedad y detectar masas en el cuello uterino o en los órganos circundantes.

- **Resonancia magnética (RM) o tomografía computarizada (TC):** Son útiles para evaluar la extensión del cáncer cervical y detectar metástasis en órganos cercanos.

6.3. EXÁMENES AUXILIARES

6.3.1. De Patología Clínica

Exploración física y ginecológica: se realiza un examen visual del cérvix con espéculo. Aquellas lesiones visibles con esta técnica incluyen ulceraciones, tumores exofíticos en el exocérvix e infiltración del endocérvix. Se suele acompañar de un examen recto-vaginal para hacer una aproximación del tamaño de la lesión o si se sospecha infiltración de tabique recto vaginal y parametrios. No se debe olvidar realizar palpación de los territorios ganglionares.

Citología cervical (Papanicolaou): es el principal método de cribado poblacional. Identifica células anormales. Sensibilidad baja pero alta especificidad. Es más sensible para lesiones de estirpe escamosa.

Prueba de VPH: prueba de alta sensibilidad y especificidad. Las pruebas pueden ser de 3 tipos:

- Detección del DNA viral que asociada a la citología mejora la detección de lesiones precursoras.
- Detección del RNA de los genes E6 y E7 del VPH, como inconveniente tiene mayor tasa de falsos positivos.
- Detección de marcadores celulares que buscan ciertas proteínas con expresión aumentada con la infección del VPH. Consigue disminuir los falsos positivos en combinación con el Papanicolaou.

Colposcopia: se realiza cuando alguna de las pruebas de cribado resulta positiva o si existe sospecha clínica. Permite ver con mayor detalle la morfología de lesiones sospechosas y en el mismo acto tomar biopsias.

Biopsia cervical: consiste en la toma de un pequeño fragmento de la lesión sospechosa para corroborar el diagnóstico de sospecha.

Determinaciones analíticas: tienen mayor utilidad cuando existe enfermedad avanzada localmente o a distancia, prestando especial atención a la función renal y hepática.

6.3.2. De Imágenes

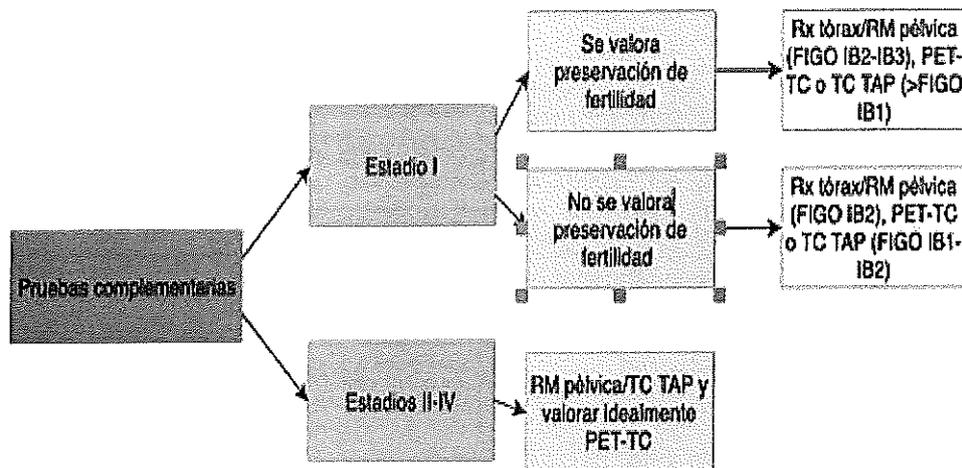
- Radiografía de tórax: permite valorar la presencia de metástasis pulmonares con ciertas limitaciones.
- Cistoscopia y/o rectosigmoidoscopia: consiste en realizar una visualización directa de vejiga y recto respectivamente ante la sospecha de infiltración por el tumor. En el mismo procedimiento se pueden tomar biopsias.



- Urografía: permite valorar las vías urinarias ante la sospecha de enfermedad localmente avanzada.
- Ecografía transvaginal: es de gran utilidad para valorar la cavidad endometrial y en manos de un experto puede aportar mucha información sobre la extensión de la enfermedad.
- Todas estas técnicas se han utilizado de manera clásica pero en nuestro medio quedan relegadas en favor de pruebas de imagen más avanzadas que nos permiten un diagnóstico de extensión más preciso como:
- Tomografía Computarizada (TC): se puede utilizar en lugar de la radiografía de tórax y urografía para el estadiaje y también resulta de utilidad para la valoración de la afectación ganglionar.
- Resonancia Magnética: prueba de gran utilidad para la estadificación local de la enfermedad determinando el tamaño del tumor, la invasión de tejidos adyacentes y la afectación ganglionar.
- Tomografía por emisión de positrones (PET) o PET-TC: ofrece un mapa metabólico de la enfermedad. Permite delimitar de manera fiable la extensión de la enfermedad y es de especial utilidad para detectar la afectación ganglionar.

6.3.3. De Exámenes especializados complementarios

Es muy importante adecuar las pruebas solicitadas a la sospecha clínica.



6.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

El manejo del cáncer de cérvix varía según el nivel de complejidad de la institución y la capacidad resolutoria, y debe ser ajustado de acuerdo con el estadio de la enfermedad, las condiciones de la paciente y los recursos disponibles. El manejo puede implicar medidas preventivas, diagnóstico temprano, tratamiento específico (quirúrgico, radioterápico, quimioterápico), y seguimiento.

6.4.1. Medidas generales y preventivas

Las medidas generales y preventivas son fundamentales para reducir la incidencia y la mortalidad del cáncer de cérvix. Estas estrategias incluyen la **prevención primaria, secundaria y terciaria**, que tienen como objetivo evitar la aparición de la enfermedad, detectar la enfermedad en etapas tempranas, y mejorar la calidad de vida de las pacientes tratadas.

1. Prevención Primaria: La prevención primaria se enfoca en evitar la aparición del cáncer de cérvix mediante la prevención de la infección por VPH, que es la principal causa de este tipo de cáncer.

- **Vacunación contra el VPH:** La vacunación es una medida preventiva clave. Las vacunas contra el VPH protegen contra los tipos de VPH más comunes y de alto riesgo (principalmente los tipos 16 y 18), que son responsables de la mayoría de los casos de cáncer cervical. Las recomendaciones incluyen:
 - Vacunación a niñas y adolescentes, preferentemente entre los **9 y 14 años** (idealmente antes del inicio de la actividad sexual).
 - Las mujeres de **hasta 26 años** pueden ser vacunadas si no han recibido la vacuna previamente.
 - La vacuna también puede ser útil en mujeres adultas jóvenes con alto riesgo de VPH o que nunca se han vacunado.

Educación sobre prácticas sexuales seguras: El uso de **condones** durante las relaciones sexuales puede reducir la transmisión del VPH y de otras infecciones de transmisión sexual (ITS), aunque no elimina completamente el riesgo de infección.

- **Reducción del tabaquismo:** El **tabaquismo** es un factor de riesgo para el cáncer cervical, por lo que su erradicación o reducción debe ser un objetivo importante en los programas preventivos.
- **Prevención de la inmunosupresión:** Las mujeres con un sistema inmunológico comprometido (por ejemplo, aquellas con VIH/SIDA o que toman medicamentos inmunosupresores) deben ser monitoreadas estrechamente, ya que tienen un mayor riesgo de desarrollar infecciones persistentes por VPH.

2. Prevención Secundaria: La prevención secundaria se centra en la detección temprana de la enfermedad antes de que se convierta en un cáncer invasivo.

- **Citología cervical (Papanicolaou):** La **citología cervical** o prueba de Papanicolaou es una de las herramientas más efectivas para detectar lesiones precoces, como la displasia o neoplasia intraepitelial cervical (NIC), que pueden progresar a cáncer. Las pautas incluyen:



- **Mujeres de 21 a 65 años:** Se recomienda realizar la citología cervical cada 3 años si los resultados son normales.
- **Mujeres de 30 a 65 años:** Alternativamente, la citología cervical puede combinarse con la prueba de VPH cada 5 años.
- **Mujeres menores de 21 años:** No se recomienda la citología cervical, ya que la mayoría de las infecciones por VPH en esta edad se resuelven por sí solas.
- **Prueba de VPH:** La prueba de VPH puede realizarse en mujeres a partir de los 30 años o como complemento a la citología. La prueba ayuda a identificar infecciones persistentes por los tipos de VPH de alto riesgo.
- **Educación y concientización:** Es esencial promover la educación sobre el cáncer cervical, la importancia de los exámenes preventivos y los factores de riesgo. Esto puede realizarse a través de campañas de sensibilización en la comunidad, especialmente en áreas de alto riesgo.

3. Prevención Terciaria: La prevención terciaria se refiere a medidas que ayudan a reducir la recurrencia del cáncer de cérvix o controlar las complicaciones y mejorar la calidad de vida después del tratamiento.

- **Monitoreo post-tratamiento:** Las pacientes que han recibido tratamiento para el cáncer cervical deben ser seguidas a lo largo del tiempo para detectar cualquier recurrencia o efectos secundarios. El seguimiento incluye:
 - **Citología cervical periódica** (usualmente cada 6 meses durante los primeros 2 años post-tratamiento).
 - **Exámenes clínicos regulares** y pruebas de imágenes si es necesario.
- **Tratamiento de efectos secundarios:** Las pacientes que han recibido radioterapia o cirugía pueden experimentar efectos secundarios, como cambios en la función urinaria, intestinal, o sexual. El tratamiento debe incluir:
 - **Terapias de rehabilitación** para problemas sexuales, como lubricantes, terapia psicológica y fisioterapia.
 - **Manejo de linfedema** si se ha producido debido a la extirpación de ganglios linfáticos.
- **Apoyo emocional:** Las pacientes deben recibir apoyo psicológico, ya que el diagnóstico y tratamiento de cáncer pueden afectar significativamente su bienestar emocional. Es esencial ofrecer acceso a **grupos de apoyo** y



counseling para ayudar a las pacientes a lidiar con el estrés y la ansiedad relacionados con la enfermedad.

4. Estrategias Comunitarias y de Salud Pública: Las medidas preventivas deben ser implementadas a nivel de la comunidad y el sistema de salud pública, particularmente en regiones de alta carga de la enfermedad. Las estrategias incluyen:

- Ampliar el **acceso a la vacunación** contra el VPH.
- Mejorar el acceso a **pruebas de detección** (citología y VPH) en mujeres de áreas rurales y marginadas.
- **Capacitar a los profesionales de salud** sobre la importancia de la detección temprana y el tratamiento oportuno del cáncer de cérvix.

6.4.2. Terapéutica

Tratamiento de lesiones preinvasivas (CIN)

Son detectadas normalmente dentro de los programas de cribado. No se consideran un cáncer pero si no se tratan estas células anormales pueden acabar transformándose en uno en el futuro.

Las lesiones CIN1 no precisan tratamiento salvo las excepciones recogidas en la tabla.

Las lesiones CIN2-3 precisan de tratamiento quirúrgico cuya técnica puede variar en función de las características de la paciente. Las más frecuentes incluyen resección con asa diatérmica o conización.

Tratamiento quirúrgico de las lesiones preinvasivas	
ESCISIONAL	HISTERECTOMÍA
CIN1/LSIL persistente durante 2 años	Adenocarcinoma in situ sin deseo gestacional
Biopsia de LSIL/CIN1 endocervical precedido de citología de HSIL	CIN2-3/HSIL en el que no es posible realizar un procedimiento conservador.
CIN2-3/HSIL	CIN2-3/HSIL persistente o recurrente con deseo genésico cumplido e imposibilidad de realizar un nuevo procedimiento escisional.
CIN2/HSIL <25-30 años y persistencia durante 2 años	



Adenocarcinoma in situ con deseo gestacional	
Embarazada sólo si sospecha de invasión	
CIN1/LSIL con imposibilidad para seguimiento	

La elección de la técnica dependerá de la lesión detectada pudiendo ser:

- Tratamiento escisional: reseca toda la lesión para evaluarla histológicamente.
 - Conización con asa diatérmica, es la técnica más ampliamente utilizada.
 - Conización por láser: su uso es excepcional por el artefacto en márgenes.
 - Conización con bisturí permite reseca lesiones más extensas y valorar adecuadamente los márgenes de resección de gran importancia en casos con sospecha de invasión o si hay enfermedad glandular.
- Tratamiento destructivo: elimina completamente la lesión reseca. Se propone si no hay ningún signo de sospecha de microinvasión, neoplasia glandular o afectación endocervical.
- Crioterapia actualmente limitada a casos de CIN1/LSIL o medios con recursos limitados.
- Vaporización con láser de CO2: precisa de un intenso aprendizaje pero con alta tasa de curación de CIN3/HSIL (95-98%). Es de elección en lesiones extensas que afecten a los fondos vaginales.



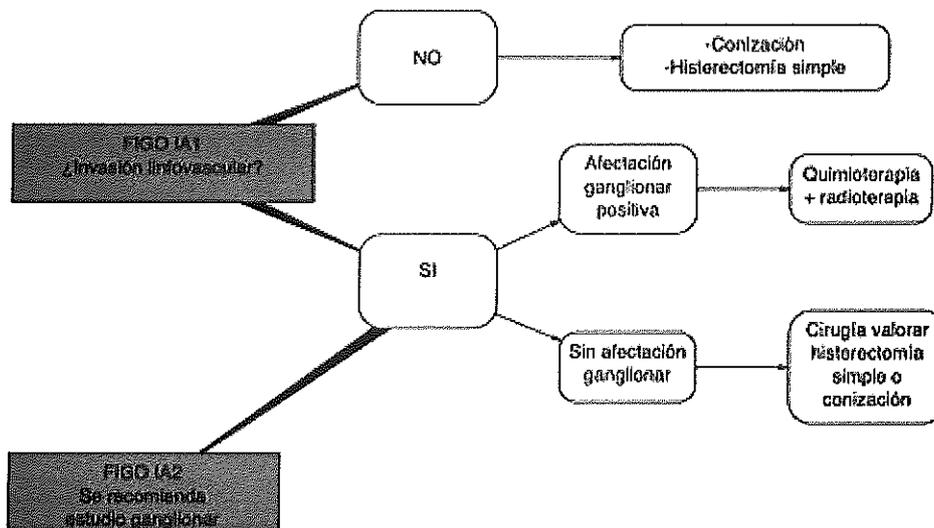
Tratamiento de lesiones invasivas

Tratamiento de estados iniciales

En pacientes con estadios iniciales de la enfermedad algo que tenemos que plantearle es si ya ha cumplido sus deseos genésicos. Para podernos plantear una cirugía con preservación de la fertilidad debemos exponerle con claridad los riesgos oncológicos y obstétricos. No está recomendado en aquellos subtipos histológicos raros, tumores de >2cm, si hay márgenes afectos o afectación de ganglios linfáticos. Cualquier embarazo tras este tipo de cirugía se considera de alto riesgo y el parto sólo podrá ser por cesárea.

En caso de afectación ganglionar positiva el estadio FIGO será mayor, por lo que se recomendaría tratamiento quimioterápico con cisplatino endovenoso en esquema

semanal (entre 5-6 ciclos) concomitante con radioterapia. En pacientes estadio IA sin invasión linfovascular en una paciente que no pueda ser sometida a cirugía se puede plantear tratamiento con braquiterapia (radioterapia interna aplicada con un dispositivo especial).

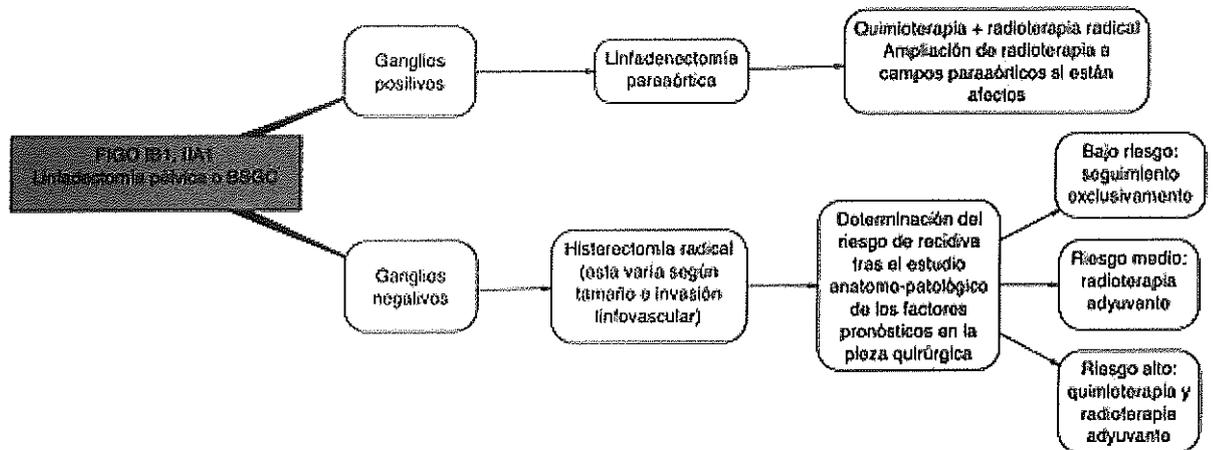


Existe gran controversia respecto al modo de abordaje quirúrgico de cara a la histerectomía, si se debe continuar con el abordaje mínimamente invasivo con laparoscopia/cirugía robótica o si optar por la tradicional cirugía abierta. El estudio LACC demostró que el abordaje mínimamente invasivo tiene mayor tasa de recidiva y peor supervivencia global en comparación con la cirugía abierta.



Estos resultados suscitaron un importante debate, dando lugar a otros estudios que buscaron validar los resultados. En un subestudio del estudio retrospectivo SUCCOR, en el que se valoraba el papel de la conización cervical preoperatoria a la hora de realizar una histerectomía radical, se observó que las pacientes conizadas recaían menos. Las pacientes con conización previa y cirugía mínimamente invasiva por cirugía laparoscópica o robótica no habían presentado diferencias estadísticamente significativas con respecto a aquellas pacientes que se habían intervenido pro cirugía abierta; sugiriendo esto que la conización preoperatoria aparentemente puede proteger en aquellos tumores pequeños.

En estadios iniciales una vez realizada la histerectomía radical se deben valorar los factores pronósticos. Se consideran de riesgo intermedio aquellos con tumores >4cm, invasión linfovascular o infiltración estromal profunda proponiéndose en estos casos radioterapia adyuvante. Los de alto riesgo son los que tienen márgenes afectos, infiltración parametrial o afectación ganglionar recomendándose tratamiento con quimioterapia y radioterapia adyuvante.



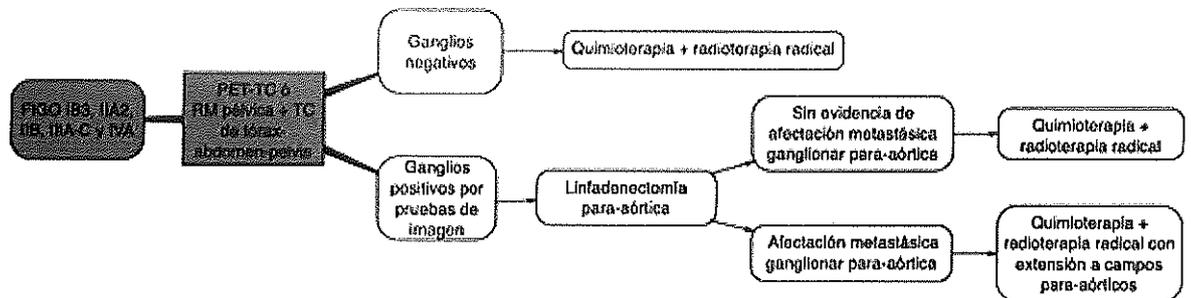
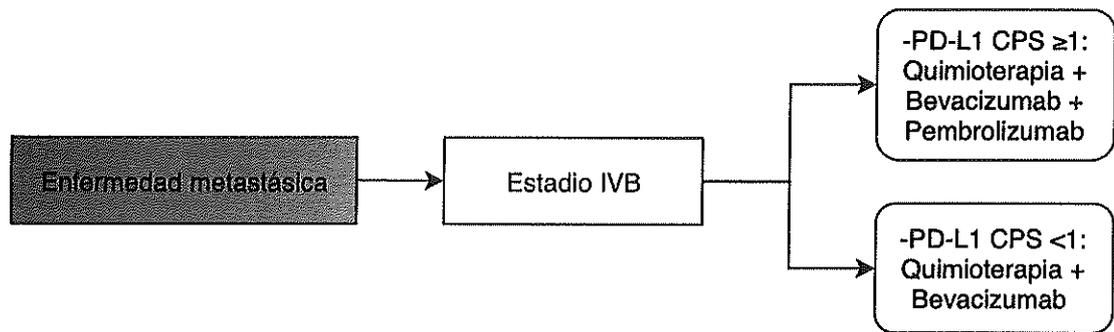
Tratamiento de la enfermedad localmente avanzada

Se recomienda tratamiento de quimioterapia, cisplatino endovenoso en esquema semanal al menos por 5-6 ciclos, concomitante con radioterapia externa. Posteriormente la paciente debe recibir tratamiento con braquiterapia y en caso de no disponer de ella en su centro debe ser remitida a uno de referencia. El esquema más empleado es el de dos implantes uno por semana con dos aplicaciones cada semana separadas por 1-2 días.



El estudio OUTBACK, publicado en 2021, demostró que la quimioterapia adyuvante administrada después de la quimio-radioterapia estándar basada en cisplatino en mujeres con cáncer de cérvix localmente avanzado, no mejoró la supervivencia global ni la supervivencia libre de progresión.

También resultó negativo para su objetivo principal el estudio CALLA, publicado en 2022, en el que Durvalumab administrado simultáneamente a la quimio-radioterapia en mujeres con cáncer de cérvix localmente avanzado no mejoró significativamente la supervivencia libre de progresión frente a la quimio-radioterapia estándar.



Tratamiento de la enfermedad diseminada y las recaídas

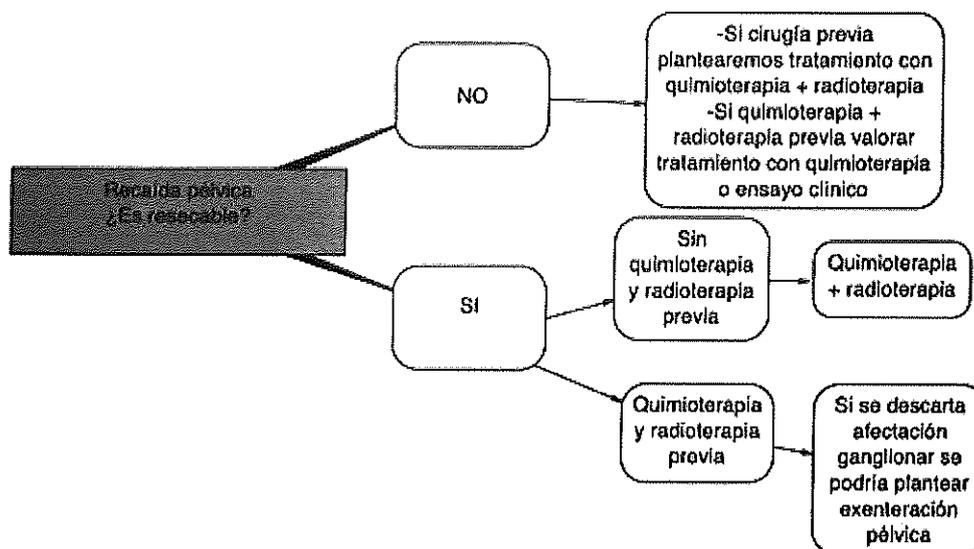
Llamamos enfermedad diseminada o metastásica a aquellos casos estadio IVB de la FIGO. Las localizaciones metastásicas a distancia más frecuentes son pulmonar, hepática, peritoneal suprarrenal, intestinal y cutánea. El objetivo en estas pacientes es el control sintomático y buscar conseguir una mejor calidad de vida. Por lo tanto la paciente debe tener un aceptable estado general, en caso de no ser así el tratamiento puede generar un significativo deterioro de calidad de vida.

El tratamiento estándar se basa en una combinación de cisplatino y paclitaxel. En algunas pacientes se puede valorar la combinación de carboplatino y paclitaxel o según comorbilidades previas o deterioro de la función renal se puede optar por un esquema no basado en platino con topotecan y paclitaxel.

La proliferación vascular tiene un importante papel en la progresión del cáncer de cervix. El bevacizumab es un anticuerpo que impide la proliferación vascular y forma parte del tratamiento en primera línea estándar para la enfermedad metastásica ya que ha demostrado beneficio en supervivencia global y supervivencia libre en progresión en base al estudio GOG-240. Es importante saber que hay ciertas contraindicaciones para el uso del bevacizumab como la hipertensión arterial no controlada, el evento tromboembólico previo o el riesgo de perforación/fístula en función de tratamientos previos y localización del tumor.

En 2021 se publicó el KEYNOTE-826 que demostró en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, que la adición de pembrolizumab a la quimioterapia (QT) con o sin bevacizumab una mejora estadísticamente en la supervivencia global y supervivencia libre en progresión en las pacientes aleatorizadas. Se limita su uso en pacientes con PD-L1 CPS ≥ 1 , porque el estudio no tuvo potencia suficiente para la comparación entre los grupos de tratamiento con PD-L1 CPS < 1 .

En caso de recaída es fundamental conocer la localización. Si esta fuera pélvica central y resecable, en función del tratamiento previo y el intervalo desde su finalización, se podría valorar un rescate quirúrgico en forma de exenteración pélvica (cirugía compleja que incluye resección de útero, vagina, colon inferior, el recto y/o la vejiga en función de la afectación).



En caso de recaída a distancia el planteamiento sería ofrecer algún ensayo clínico según disponibilidad o iniciar una nueva línea de tratamiento ya sea con quimioterapia o inmunoterapia (cemiplimab o pembrolizumab). Existen algunos casos en los que se puede plantear una exenteración pélvica sólo con fines paliativos y se orienta para aquellas pacientes con una recidiva incurable pero mala calidad de vida por dolor, la presencia de fistulas, necrosis o sangrado.

Pacientes embarazadas

Se trata de algo infrecuente, pero estos casos deben ser manejados en centros con experiencia y una buena unidad de neonatología.

El tratamiento vendrá condicionado por el estadio de la enfermedad y la fase del

embarazo. En algunas ocasiones es posible retrasar el tratamiento hasta después del parto. En los casos cuyo tratamiento no se puede demorar la quimioterapia basada en platino con o sin paclitaxel se pueden proponer a partir del segundo trimestre de gestación. La radioterapia está contraindicada durante el primer trimestre y sobre la pelvis también entre las semanas 18-38 por el riesgo de malformaciones; descartándose como parte del tratamiento.

En pacientes con cánceres estadio IA1 se puede plantear un parto por vía vaginal, aunque la cesárea después de la 32 semana es de elección para la mayoría de las pacientes.

Seguimiento

Aproximadamente el 30% de las pacientes con cáncer de cérvix sufrirán una recaída tras recibir un tratamiento óptimo. Hasta un 75% de las recidivas ocurren en los 3 años siguientes al diagnóstico. La localización más frecuente es pélvica y a nivel ganglionar paraórtico. El riesgo depende del estadio al diagnóstico.

Los protocolos de seguimiento tienen como objetivo detectar lo antes posible la recidiva de manera que pueda ser susceptible de recibir un tratamiento con intención curativa.

En el caso del cáncer de cérvix no ha demostrado su eficacia, esto hace que sea complicado establecer la periodicidad y saber cuales son las pruebas complementarias más adecuadas, habitualmente se hace en función al riesgo del paciente.

Existen ciertos síntomas ante los cuales la paciente se debe remitir a consulta para valoración ya que son sugestivos de recidiva incluyendo: sangrado vaginal, dolor pélvico o abdominal, síntomas urinarios, rectorragia o hematoquecia y alteraciones de tránsito gastrointestinal.

Cada revisión debe incluir una serie de preguntas que nos puedan hacer sospechar de una recidiva local como saber si ha presentado sangrados, dolor o secreción maloliente o recidiva sistémica como cansancio, aumento de dolor óseo, pérdida de peso, pérdida de apetito y cansancio. La determinación de marcadores tumorales no ha demostrado utilidad en el seguimiento. También se debe proceder a una exploración física con palpación de cadenas ganglionares y exploración abdominal, con revisión previa por parte de ginecología. La citología anual dependerá del tipo de tratamiento recibido previamente, no siendo aconsejable sistemáticamente en pacientes con radioterapia previa. Se recomienda la determinación de VPH ya que si es de un subtipo de alto riesgo está asociado a un mayor riesgo de recaída, sobre todo en aquellas pacientes sometidas a cirugías de preservación de fertilidad.

La primera revisión se recomienda a los 3-6 meses del fin de tratamiento, incluyendo una prueba de imagen PET-TC o TC de tórax-abdomen-pelvis para aquellas con un estadio FIGO II o superior.



Durante los dos primeros años a las pacientes de alto riesgo se recomienda examen físico y ginecológico cada 3 meses y si son de bajo riesgo de manera semestral. Desde los 3 hasta los 5 años seguimiento semestral y desde los 5 años revisión anual.

Se recomienda realizar Rx de tórax anual pero el resto de la pruebas complementarias deben ser en función de la sintomatología.

6.4.4. Efectos adversos o colaterales con el tratamiento

Efectos adversos a largo plazo del tratamiento

La radioterapia a largo plazo debilita los músculos del recto dando lugar a alteraciones del tránsito gastrointestinal, incontinencia o sangrado rectal. Sobre unos dos años después del final de la radioterapia puede comenzar el linfedema en extremidades inferiores cuyo riesgo es mayor si dentro del tratamiento previo se llevó a cabo una linfadenectomía.

La quimioterapia también ocasiona efectos adversos que se inician durante el tratamiento con platinos y taxanos en forma de neuropatía sensitivo-motora. Esta puede remitir meses después de finalizar el tratamiento o persistir a largo plazo.

La histerectomía aumenta el riesgo de incontinencia urinaria y prolapso vaginal incluso años después de la cirugía por debilidad de los músculos del suelo pélvico. Se debe recomendar la realización de actividad física orientada a fortalecer esta musculatura.

Muchas de las pacientes tratadas son jóvenes y el tratamiento impacta en su vida sexual. Inicialmente la radioterapia puede provocar dolor, eritema o sangrado que con el tiempo dará lugar a una fibrosis de la vagina. Es importante animar a las pacientes a usar dilatadores plásticos desde que finaliza el tratamiento. Estas medidas facilitarán no sólo las relaciones sexuales sino también la exploración ginecológica. Hasta 5 años después de finalizar el tratamiento las pacientes se quejan de la falta de deseo o satisfacción con las relaciones. A nivel psicológico los principales problemas incluyen trastornos del estado de ánimo, estrés, ansiedad y pánico ante una posible recaída.

6.5. COMPLICACIONES

El cáncer de cérvix puede tener varias complicaciones tanto durante su evolución como después del tratamiento. Las complicaciones pueden variar dependiendo del estadio en el que se encuentre la enfermedad, las intervenciones realizadas y las condiciones de la paciente. Algunas de las complicaciones más comunes incluyen:



1. Metástasis y Diseminación Regional:

- A medida que el cáncer de cérvix progresa, puede diseminarse a través de los ganglios linfáticos cercanos, a los órganos pélvicos, y en etapas avanzadas, a órganos distantes como los pulmones, el hígado y los huesos. La metástasis puede causar dolor, dificultad respiratoria, sangrado, entre otros síntomas.

2. Obstrucción Urinaria o Renal:

- El cáncer avanzado del cuello uterino puede invadir la uretra o la vejiga urinaria, causando **obstrucción urinaria**. Esto puede llevar a insuficiencia renal, infecciones del tracto urinario recurrentes, y daño renal. La obstrucción de las vías urinarias también puede requerir procedimientos quirúrgicos como la derivación urinaria.

3. Linfedema:

- La **extirpación de los ganglios linfáticos** (por ejemplo, durante una histerectomía radical o linfadenectomía) puede dañar los vasos linfáticos, lo que resulta en **linfedema** en la región pélvica o en las extremidades inferiores. El linfedema puede causar hinchazón, dolor y complicaciones adicionales si no se trata adecuadamente.



4. Disfunción Sexual:

- El tratamiento para el cáncer de cérvix, como la **radioterapia** o la **cirugía**, puede dañar los tejidos de la vagina y el área circundante, lo que puede causar sequedad vaginal, dolor durante las relaciones sexuales y disfunción sexual. En algunos casos, las mujeres pueden experimentar pérdida de libido debido a los efectos emocionales o físicos del tratamiento.

5. Infertilidad:

- Las pacientes que reciben un tratamiento agresivo para el cáncer de cérvix, como la histerectomía (extirpación del útero), la radioterapia o la quimioterapia, pueden experimentar **infertilidad**. Si bien la preservación de la fertilidad es una opción en algunos casos, el tratamiento intensivo puede hacer que la mujer no pueda concebir hijos de manera natural.

6. Efectos Secundarios de la Radioterapia:

- Las mujeres que reciben radioterapia pueden desarrollar **lesiones en los tejidos circundantes**, como el recto, la vejiga o el intestino. Los efectos secundarios comunes de la radioterapia incluyen diarrea, sangrado rectal, cistitis (inflamación de la vejiga), fatiga y dolor pélvico.

7. Recurrencia:

- A pesar del tratamiento, el cáncer de cérvix puede recurrir, especialmente si se ha diagnosticado en un estadio avanzado. La recurrencia puede ser local (en el área del cuello uterino) o a distancia (metástasis). Esto requiere un tratamiento adicional, que puede ser quirúrgico, radioterápico o quimioterápico.

8. Complicaciones Psicológicas:

- El diagnóstico de cáncer, los tratamientos invasivos y las posibles secuelas pueden causar **ansiedad, depresión y trastornos del ánimo**. Además, las mujeres pueden enfrentar problemas relacionados con su **autoimagen** y su **identidad sexual**, lo que hace necesario un enfoque integral en el tratamiento y el apoyo psicológico.

6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

La **referencia y contrarreferencia** son componentes esenciales para garantizar una atención integral, continua y adecuada para las pacientes con cáncer de cérvix, especialmente cuando la enfermedad requiere tratamiento especializado o avanzado. Los criterios de referencia y contrarreferencia permiten una transición fluida entre niveles de atención según la complejidad del caso.



1. Criterios de Referencia:

Los criterios de referencia son las condiciones que indican la necesidad de remitir a un nivel de atención más especializado, generalmente a centros de mayor complejidad, como hospitales de tercer nivel o unidades especializadas en oncología ginecológica. Algunos criterios de referencia incluyen:

- **Diagnóstico confirmado de cáncer de cérvix:**
 - Cuando se confirma el diagnóstico de cáncer cervical mediante biopsia, el paciente debe ser referido a un centro especializado en oncología ginecológica para tratamiento y manejo adecuado.
- **Estadio avanzado de cáncer cervical:**
 - Las pacientes que presentan un cáncer en estadio avanzado (con metástasis a ganglios linfáticos, órganos distantes o invasión local extensa) deben ser remitidas a unidades de mayor complejidad donde se pueda proporcionar tratamiento combinado (quimioterapia, radioterapia y cirugía).

- **Necesidad de tratamiento quirúrgico especializado:**
 - Las pacientes que requieren una **histerectomía radical** o una intervención quirúrgica avanzada deben ser derivadas a centros especializados, como hospitales con unidades de cirugía ginecológica y oncología.
- **Tratamiento con quimioterapia o radioterapia:**
 - Si se indica quimioterapia o radioterapia como parte del tratamiento del cáncer cervical, las pacientes deben ser referidas a unidades de oncología donde se pueda administrar este tipo de tratamiento.
- **Complicaciones graves:**
 - Las pacientes con complicaciones como **obstrucción urinaria, linfedema grave, recurrencia del cáncer** o efectos secundarios severos de los tratamientos deben ser referidas a centros con capacidad para abordar estas complicaciones de manera efectiva.

2. Criterios de Contrarreferencia:

La contrarreferencia es el proceso mediante el cual las pacientes que han sido tratadas en niveles de atención más especializados son devueltas a centros de salud de menor complejidad para el seguimiento, atención postoperatoria o manejo de complicaciones menos graves. Algunos criterios de contrarreferencia incluyen:



- **Tratamiento quirúrgico exitoso:**
 - Las pacientes que han sido sometidas a una cirugía exitosa y que no presentan complicaciones graves pueden ser contrarreferidas a su centro de salud local para el seguimiento postoperatorio y las pruebas de control.
- **Control post-tratamiento de cáncer:**
 - Después de completar el tratamiento inicial (quimioterapia, radioterapia, cirugía), las pacientes deben ser contrarreferidas para su **seguimiento periódico**, que incluye evaluaciones regulares de los resultados del tratamiento, exámenes de imagen, citología cervical, y pruebas de VPH.
- **Recuperación de complicaciones menores:**
 - Las mujeres que experimentan efectos secundarios menores de los tratamientos, como linfedema leve, infecciones urinarias recurrentes o problemas sexuales, pueden ser manejadas en centros de atención primaria con el apoyo adecuado.

- **Detección de recurrencia en etapas tempranas:**

- Las pacientes que presentan signos de recurrencia en etapas tempranas, como cambios en la citología cervical o sospechas de metástasis, pueden ser referidas nuevamente a centros de oncología para tratamiento especializado.

6.7. FLUXOGRAMA

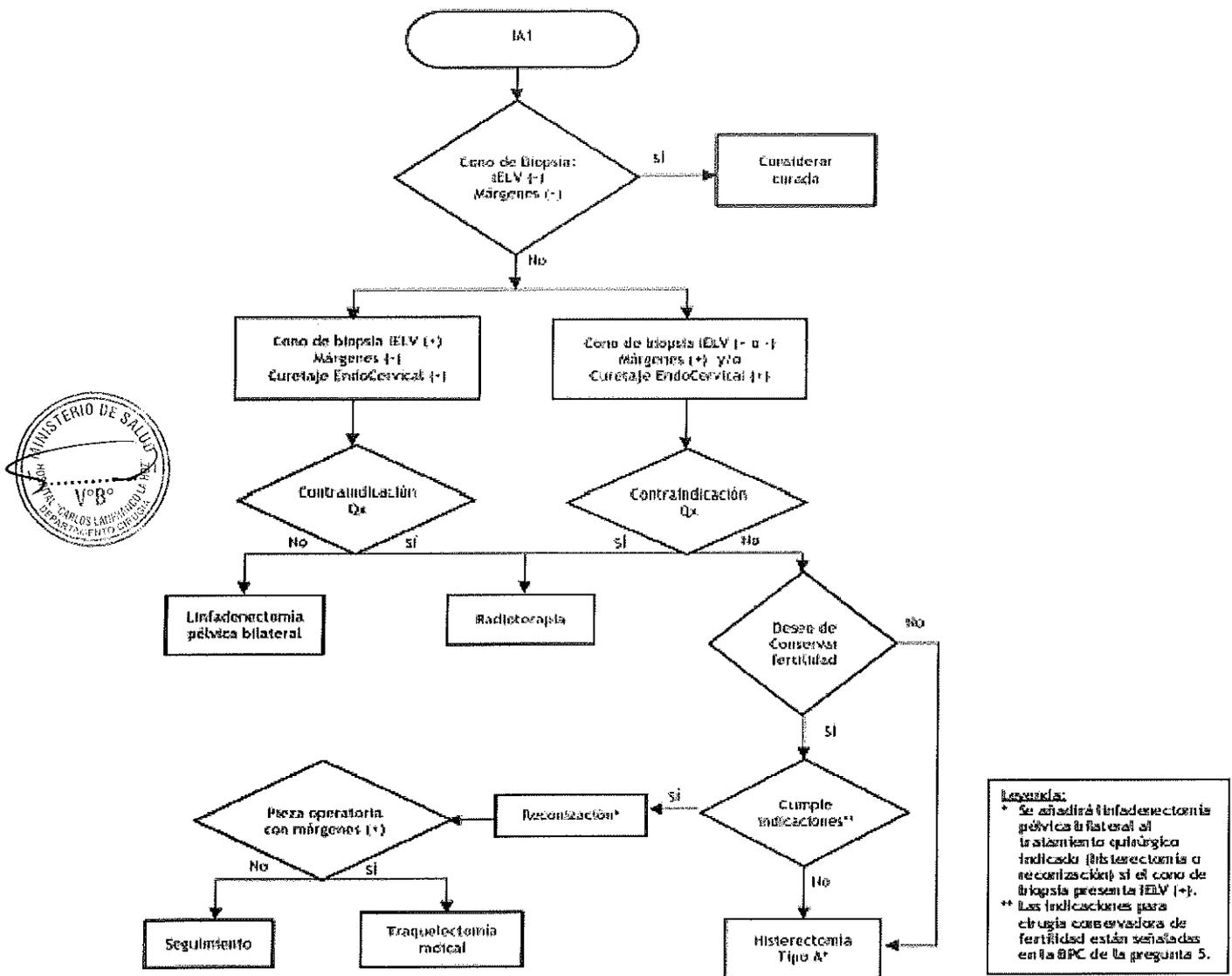


Figura 1 Flujoograma de tratamiento de cáncer de cuello uterino estadio IA1

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS O BIBLIOGRAFÍA

1. **American Cancer Society.** (2024). *Cervical cancer*. Recuperado de: <https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer.html>
Esta página de la American Cancer Society proporciona información sobre los tipos, síntomas, diagnóstico, tratamiento y prevención del cáncer de cérvix.
2. **National Cancer Institute.** (2024). *Cervical cancer*. Recuperado de: <https://www.cancer.gov/types/cervical>
El Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU. ofrece detalles completos sobre el cáncer de cérvix, incluyendo diagnóstico, tratamiento, factores de riesgo y ensayos clínicos.
3. **World Health Organization (WHO).** (2023). *Cervical cancer*. Recuperado de: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>
La Organización Mundial de la Salud presenta datos globales sobre el cáncer de cérvix, su prevención, diagnóstico y tratamiento.
4. **Arbyn, M., & Weiderpass, E.** (2021). *Cervical cancer prevention and treatment*. *The Lancet Oncology*, 22(10), 1424-1436.
DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00349-3
Revisión sobre los avances en la prevención y tratamiento del cáncer cervical, incluidos los enfoques de detección y el uso de la vacuna contra el VPH.
5. **Sankaranarayanan, R., & Parkin, D. M.** (2020). *Global cancer prevention strategies*. *Lancet Oncology*, 21(2), 192-201.
DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30368-4
Artículo que discute las estrategias de prevención del cáncer a nivel mundial, con un enfoque especial en el cáncer de cérvix y la vacunación contra el VPH.
6. **Denny, L. A., & De Sanjose, S.** (2022). *Human papillomavirus and cervical cancer: Understanding the epidemiology and risk factors*. *Journal of Clinical Oncology*, 40(24), 2845-2856.
DOI: 10.1200/JCO.21.01977
Revisión sobre el papel del virus del papiloma humano (VPH) en el cáncer cervical, y las implicaciones de las infecciones persistentes para la carcinogénesis cervical.
7. **Velders, J. M., & Meijer, C. J.** (2021). *Cervical cancer: Epidemiology, molecular pathogenesis, and screening strategies*. *Gynecologic Oncology*, 163(1), 12-23.
DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.02.034
Artículo que analiza la epidemiología del cáncer de cuello uterino, su patogénesis molecular y las mejores estrategias de cribado para la detección temprana.
8. **Castle, P. E., & Schiffman, M.** (2020). *Human papillomavirus testing and cervical cancer screening*. *The New England Journal of Medicine*, 383(2), 121-133.
DOI: 10.1056/NEJMra1916361
Revisión sobre las pruebas de detección de VPH y su uso en el cribado del cáncer cervical, así como las recomendaciones actuales para su implementación.
9. **García, P., & Hernández, L.** (2021). *Cáncer de cuello uterino: Epidemiología, diagnóstico y tratamiento en América Latina*. *Revista de Salud Pública*, 23(6), 557-566.
Artículo que analiza la incidencia del cáncer de cérvix en América Latina, factores de riesgo y las disparidades en el acceso al diagnóstico y tratamiento.
10. **Berek, J. S., & Hacker, N. F.** (2022). *Cervical cancer*. In *Berek & Hacker's Gynecologic Oncology* (6th ed., pp. 385-420). Wolters Kluwer.
Un capítulo exhaustivo en un libro de referencia en oncología ginecológica que cubre el manejo integral del cáncer cervical, incluyendo cirugía, quimioterapia e inmunoterapia.



GUÍA PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO CÁNCER DE CÓLON Y RECTO

I. FINALIDAD.

La finalidad de esta guía es proporcionar un enfoque estandarizado y basado en evidencia para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con cáncer de colon y recto (cáncer colorrectal), con el fin de:

- Mejorar la calidad de la atención médica en los pacientes diagnosticados con cáncer colorrectal.
- Reducir la mortalidad asociada a esta patología mediante la identificación temprana, el tratamiento oportuno y la implementación de estrategias de prevención.
- Optimizar los recursos de salud disponibles, asegurando que los pacientes reciban el mejor manejo posible según el nivel de complejidad del sistema de salud en el que se encuentren.
- Promover el manejo multidisciplinario que involucre a oncólogos, cirujanos, radiólogos, patólogos, gastroenterólogos y otros especialistas necesarios para un tratamiento integral.



II. OBJETIVO.

El objetivo de la guía es:

1. **Establecer criterios diagnósticos claros** para la detección precoz y el diagnóstico confirmado de cáncer colorrectal, incorporando las técnicas de imagen, biomarcadores y exámenes endoscópicos adecuados.
2. **Proporcionar pautas terapéuticas específicas** que incluyan opciones quirúrgicas, quimioterápicas, radioterápicas y de tratamiento dirigido, adaptadas a las diferentes etapas de la enfermedad.
3. **Fomentar la prevención y el diagnóstico precoz** mediante el uso de herramientas de cribado, especialmente en población de riesgo (como personas mayores de 50 años, personas con antecedentes familiares de cáncer colorrectal o condiciones genéticas predisponentes).
4. **Garantizar un seguimiento adecuado** para la detección temprana de recurrencias o metástasis, asegurando que los pacientes reciban un manejo postoperatorio y un control regular adecuado a largo plazo.

5. **Optimizar el manejo de las complicaciones** asociadas al cáncer colorrectal, tanto las derivadas del propio cáncer como las consecuencias de los tratamientos aplicados.
6. **Mejorar la calidad de vida** de los pacientes durante el tratamiento, minimizando los efectos secundarios y promoviendo un enfoque holístico que contemple la atención física, psicológica y emocional.

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN.

De aplicación en todo el profesional médico especializado, enfermeras, técnicas de enfermería y todo el equipo multidisciplinario que participa en la atención del paciente.

IV. PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR.

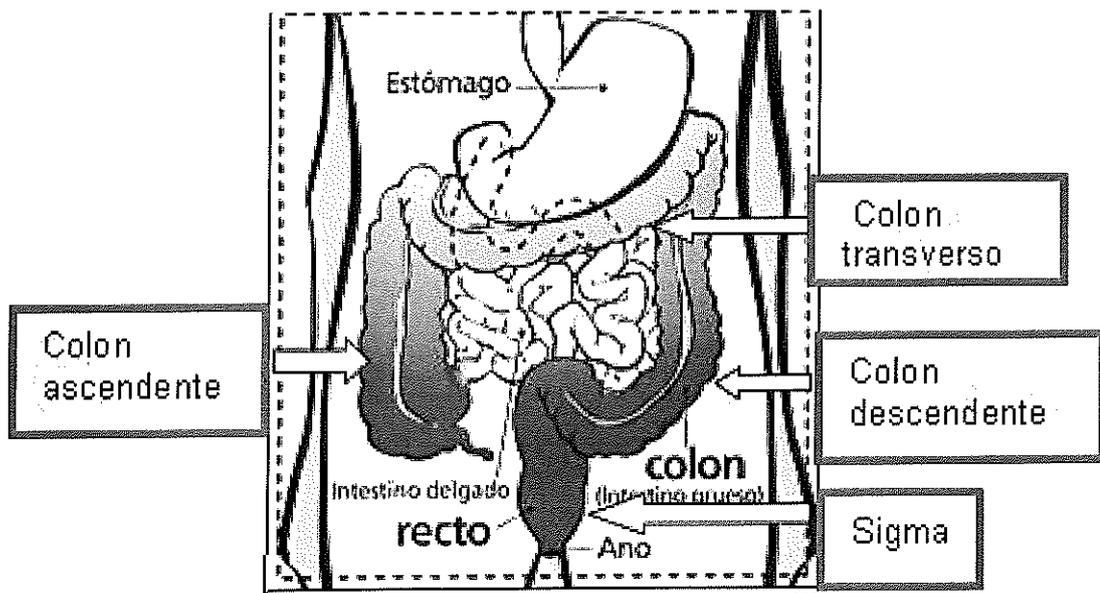
4.1. NOMBRE Y CÓDIGO

Cáncer de colon C18.9

V. CONSIDERACIONES GENERALES.

5.1. DEFINICIÓN

El colon y el recto constituyen la parte final del tracto digestivo. Son órganos huecos, alargados, con forma de tubo. El colon comunica el intestino delgado con el recto que, a su vez, termina en el ano. El colon se encuentra muy cerca de otros órganos abdominales como el hígado, el estómago y el bazo. El recto está próximo a la próstata, la vejiga, el útero y los ovarios.



Anatomía: En el colon se pueden identificar varias partes: colon derecho o ascendente, colon transverso, colon izquierdo o descendente y sigma. El recto se subdivide en tercio superior, medio e inferior.

Función: El colon extrae el agua de las heces, hacen que sean compactas y evita la pérdida de líquidos por la deposición. El recto funciona como un reservorio donde se almacenan las heces y evita la incontinencia fecal.

Se puede vivir sin colon y sin recto. En estos casos, el ritmo intestinal y las características de las deposiciones son diferentes. Puede ser necesario llevar, de forma permanente o transitoria, una colostomía o una ileostomía (ver definición en el apartado de cirugía).

Tipos de cáncer de colon y recto

Para llegar al diagnóstico definitivo de cáncer colorrectal se requiere confirmación con biopsia que en la mayoría de los casos procede de la colonoscopia y en otros casos, si la enfermedad está extendida, se puede realizar biopsia de alguna lesión metastásica, por ejemplo del hígado. En el estudio microscópico, el **adenocarcinoma** es el tipo histológico más frecuente (90-95%), seguido del adenocarcinoma coloide o mucinoso (10%). Una vez conocido que nos encontramos ante un cáncer colorrectal se requieren estudios adicionales que nos van a aportar información útil para el tratamiento de la enfermedad.



- El estudio del estado de las proteínas reparadoras de DNA mediante una técnica denominada inmunohistoquímica que nos informa de la presencia o no de inestabilidad de microsatélites (MSI), está indicado bien en casos en los que se sospecha que el cáncer puede estar relacionado con un componente hereditario, en cuyo caso se requeriría que el paciente fuera derivado a la consulta de consejo genético y hoy día se recomienda realizar en todos los pacientes para determinar el pronóstico y si el paciente se beneficia o no de un determinado tipo de tratamiento. Los pacientes que presentan alta inestabilidad de microsatélites en fase metastásica de la enfermedad (sólo un 5%) son los únicos que se benefician de tratamiento con inmunoterapia.
- En presencia de metástasis a distancia, es importante conocer el estado mutacional de unos genes en el tumor primario o/y en alguna de las metástasis. Los genes más importantes son los de la familia RAS (KRAS, NRAS y BRAF). Cuando RAS está nativo (wild type, en inglés), es decir si no existen mutaciones en RAS, se ha demostrado que el cetuximab y el panitumumab, anticuerpos anti-EGFR) pueden ser activos. Si RAS está mutado, estos dos anticuerpos no funcionan. Si existen mutaciones de BRAF sabemos que responden mal a anticuerpos anti EGFR y sería deseable el uso de nuevos tratamientos actualmente en investigación.

Otros tipos histológicos, como el carcinoma epidermoide, los tumores carcinoides, los sarcomas, los melanomas o los linfomas, son menos frecuentes.

También puede haber cánceres del canal anal. Son tumores diferentes del cáncer colorrectal y su tratamiento, por tanto, también difiere. Para más información, consulte con su médico.

Actualmente se están produciendo importantes avances en la clasificación molecular de los cánceres colorrectales para intentar tratar a cada tumor de forma personalizada y sabemos que las características moleculares son diferentes si el tumor primario se localiza en colon derecho o en colon izquierdo.

Etapa AJCC	Agrupación por etapas	Descripción de la etapa
0	Tis N0 M0	El cáncer se encuentra en su etapa más temprana. Esta etapa también se conoce como carcinoma in situ o carcinoma intramucoso (Tis). No ha crecido más allá de la capa interna (mucosa) del colon o del recto.
I	T1 o T2 N0 M0	El cáncer ha crecido a través de la capa muscular de la mucosa (muscularis mucosae) hasta la submucosa (T1), y también es posible que haya crecido hasta la muscular propia (T2). No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0).
IIA	T3 N0 M0	El cáncer ha crecido hacia las capas más externas del colon o del recto, pero no ha atravesado estas capas (T3). No ha alcanzado órganos adyacentes. No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0).
IIB	T4a N0 M0	El cáncer ha crecido a través de la pared del colon o del recto, pero no ha crecido hacia otros tejidos u órganos adyacentes (T4a). El cáncer aún no se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0) ni a sitios distantes (M0).
IIC	T4b N0 M0	El cáncer ha crecido a través de la pared del colon o del recto y está unido o crece hacia otros tejidos u órganos adyacentes (T4b). El cáncer aún no se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0) ni a sitios distantes (M0).
IIIA	T1 o T2 N1/N1c M0	El cáncer ha crecido a través de la mucosa hasta la submucosa (T1) y también es posible que haya crecido hasta la muscular propia (T2). Se propagó a entre 1 y 3 ganglios linfáticos adyacentes (N1) o hacia áreas de grasa cercanas a los ganglios linfáticos, pero no a los ganglios en sí (N1c). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
IO	T1 N2a M0	El cáncer ha atravesado la mucosa hasta la submucosa (T1). De 4 a 6 ganglios linfáticos cercanos están afectados por la propagación del cáncer (N2a). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
IIIB	T3 o T4a N1/N1c M0	El cáncer ha crecido hacia las capas más externas del colon o del recto (T3), o a través del peritoneo visceral (T4a), pero no ha alcanzado los órganos adyacentes. Se propagó a entre 1 y 3 ganglios linfáticos adyacentes (N1a o N1b) o hacia áreas de grasa cercanas a los ganglios linfáticos, pero no a los ganglios en sí (N1c). No se ha propagado a sitios distantes (M0).

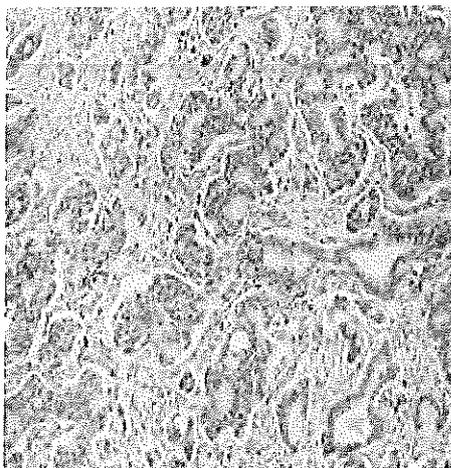


O	T2 o T3 N2a M0	El cáncer ha crecido hacia la muscular propia (T2) o hacia las capas más externas del colon o del recto (T3). De 4 a 6 ganglios linfáticos cercanos están afectados por la propagación del cáncer (N2a). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
	T1 o T2 N2b M0	El cáncer ha crecido a través de la mucosa hasta la submucosa (T1) y también podría haber crecido hasta los tejidos de la muscularis propia (T2). Se propagó a siete o más ganglios linfáticos adyacentes (N2b). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
IIIC	T4a N2a M0	El cáncer ha crecido a través de la pared del colon o del recto (incluyendo el peritoneo visceral), pero no ha alcanzado los órganos adyacentes (T4a). De 4 a 6 ganglios linfáticos cercanos están afectados por la propagación del cáncer (N2a). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
O	T3 o T4a N2b M0	El cáncer ha crecido hacia las capas más externas del colon o del recto (T3), o a través del peritoneo visceral (T4a), pero no ha alcanzado los órganos adyacentes. Se propagó a siete o más ganglios linfáticos adyacentes (N2b). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
	T4b N1 o N2 M0	El cáncer ha crecido a través de la pared del colon o del recto y está unido o crece hacia otros tejidos u órganos adyacentes (T4b). Se propagó por lo menos a un ganglio linfático cercano o hacia áreas de grasa cercanas a los ganglios linfáticos (N1 o N2). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
IVA	Cualquier T Cualquier N M1a	El cáncer pudo o no haber crecido a través de la pared del colon o del recto (Cualquier T). Podría o no haberse propagado a los ganglios linfáticos adyacentes. (Cualquier N). El cáncer se propagó a un órgano distante (como el hígado o el pulmón) o a un grupo de ganglios linfáticos distantes, pero no se ha propagado a partes distantes del peritoneo (el revestimiento de la cavidad abdominal) (M1a).
IVB	Cualquier T Cualquier N M1b	El cáncer pudo o no haber crecido a través de la pared del colon o del recto (Cualquier T). Puede o no haberse propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (cualquier N). El cáncer se propagó a más de un órgano distante (como el hígado o el pulmón) o a un grupo de ganglios linfáticos distantes, pero no se ha propagado a partes distantes del peritoneo (el revestimiento de la cavidad abdominal) (M1b).
IVC	Cualquier T Cualquier N M1c	El cáncer pudo o no haber crecido a través de la pared del colon o del recto (Cualquier T). Puede o no haberse propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (cualquier N). Se ha propagado a partes distantes del peritoneo (el revestimiento de la cavidad abdominal) y puede o no haberse propagado a órganos o a ganglios linfáticos distantes (M1c).

Las siguientes categorías adicionales no se enumeran en la tabla anterior:

- **TX:** no se puede evaluar el tumor principal debido a falta de información.
- **T0:** no hay evidencia de un tumor primario.
- **NX:** No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales debido a falta de información.





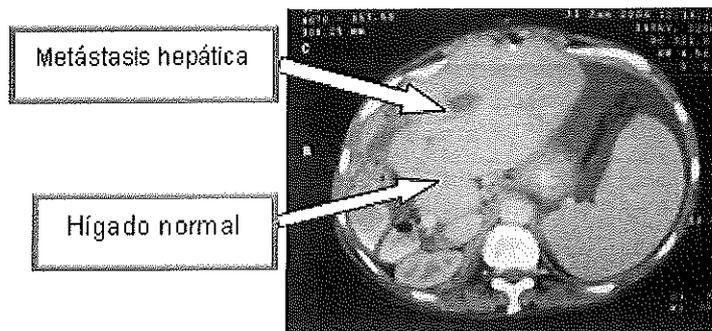
CÁNCER COLORRECTAL AL MICROSCOPIO ÓPTICO

Estadios o etapas

El cáncer colorrectal posee varios patrones de crecimiento, que pueden ocurrir al mismo tiempo y no son excluyentes entre sí. Habitualmente, se produce en primer lugar la extensión local, después la infiltración linfática y, por último, la diseminación hematológica (a distancia). La "siembra" peritoneal por células cancerígenas es otra manera de progresión del tumor.



1. **Extensión local:** El cáncer puede crecer en todas las direcciones: hacia el interior o el exterior del colon o recto, hacia arriba o abajo. Puede estrechar o, incluso, cerrar la luz intestinal provocando una obstrucción o una perforación.
2. **Infiltración linfática:** Los ganglios linfáticos son unas pequeñas estructuras anatómicas de forma nodular, que están distribuidos por todo el organismo, y que sirven como barrera contra las infecciones. Los ganglios se agrupan en "cadenas ganglionares". Las células cancerígenas tienen capacidad para emigrar desde donde se han originado (tumor primario) y desplazarse por los vasos linfáticos hasta llegar a los ganglios.
3. **Diseminación hematológica:** Cuando las células cancerígenas alcanzan el torrente sanguíneo, "viajan" para depositarse como nuevos focos tumorales en otros órganos. Son las "metástasis a distancia", es decir, a distancia del sitio donde se ha originado el cáncer. Por ejemplo, las metástasis (= ramificaciones) en el pulmón o en el hueso se producen por diseminación hematológica. El cáncer colorrectal se disemina por vía hematológica principalmente al hígado, a los pulmones, a los huesos y a otros órganos (por este orden de frecuencia).



METÁSTASIS HEPÁTICA DE UN CÁNCER COLORRECTAL

4. **Siembra peritoneal:** Las células cancerígenas pueden "descamarse", "soltarse" o "caerse" del tumor del colon y depositarse en la superficie de otros órganos o estructuras abdominales y pélvicas, como el intestino delgado o los ovarios, produciendo nuevos focos tumorales.

Clasificación por estadios

Los cánceres se clasifican por etapas o estadios. Este tipo de clasificación permite agrupar a los pacientes con cánceres en los mismos estadios, porque tienen un pronóstico similar y se les aplican tratamientos similares.

La clasificación más empleada es el TNM: la "T" es por el Tumor, la "N" por los ganglios (Nodes en inglés) y la "M" por las Metástasis. En función del T, N y M se definen los estadios.

- **Estadio 0 o carcinoma in situ:** Es la etapa más inicial del cáncer. Se localiza en la parte más superficial de la mucosa y no infiltra las otras capas del colon o recto, no invade los ganglios regionales ni produce metástasis a distancia.
- **Estadio I:** Después del estadio 0, es el más favorable (= mejor pronóstico). **Estadio II y Estadio III:** Son etapas intermedias. En general, el estadio II tiene mejor pronóstico que el III, porque en el estadio II no existe afectación ganglionar y en el estadio III sí. Estos estadios a su vez se subclasifican en IIa y IIb, y en IIIa, IIIb y IIIc.
- **Estadio IV:** Es la etapa más avanzada. Su pronóstico es el peor porque existen metástasis a distancia.

La supervivencia de los pacientes con cáncer colorrectal se relaciona con estos estadios, siendo > 95% en el estadio 0 y va descendiendo a medida que aumenta el estadio. El estadio IV es el de menor supervivencia, aunque cada vez más pacientes con estadio IV se pueden curar con abordajes multidisciplinarios (participación de diferentes especialistas y tratamientos).



5.2. ETIOLOGÍA

Células: El cuerpo humano es un organismo formado por células. Las células tienen un ciclo vital: nacen de la división o mitosis de otra célula, desempeñan su labor, se reproducen y luego mueren por un mecanismo conocido como **apoptosis** o muerte celular programada. Estas etapas de la "vida celular" se realizan bajo controles muy estrechos, que "están dirigidos" por genes localizados en los cromosomas.

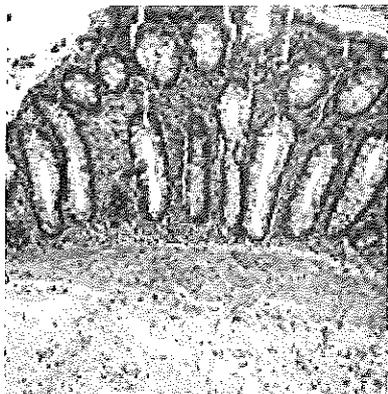
Proliferación: Consiste en la división y reproducción celulares.

Diferenciación: Las células están especializadas para realizar su función, es decir, están "diferenciadas" y, por esa razón, tienen propiedades distintas a las células de otros órganos.

Cáncer: El cáncer es una enfermedad causada por el crecimiento descontrolado de las células, que modifican su forma, su tamaño y otras características. Este crecimiento anárquico puede originarse porque nacen más células, porque las células existentes no se mueren o por los dos fenómenos a la vez. El resultado final es un aumento del número total de células, que lógicamente necesitan más espacio y se van extendiendo por el órgano y los tejidos de alrededor (**extensión local o locorreional**), se introducen en los ganglios linfáticos (**infiltración linfática**) o en los vasos sanguíneos y, finalmente, colonizan otros órganos lejanos (**metástasis a distancia**).

Cáncer colorrectal: Es el crecimiento incontrolado de las células del colon y/o el recto. Los tumores malignos colorrectales pueden originarse en cada una de las tres capas: mucosa, muscular y serosa.

- El adenocarcinoma se origina en las glándulas. Es el más frecuente: más del 90% de los cánceres colorrectales son adenocarcinomas. Por esta razón, todos los capítulos siguientes se refieren al adenocarcinoma.
- Los **linfomas**, los **sarcomas** y los **melanomas** son infrecuentes.



COLON NORMAL



GLÁNDULAS COLÓNICAS



Prevención y screening

- **Prevención primaria:** Entre las estrategias para reducir el riesgo de desarrollar un cáncer colorrectal destacan:
 - ✓ el alto consumo de vegetales y frutas frescas, evitar dietas muy ricas en calorías.
 - ✓ no fumar.
 - ✓ evitar la obesidad.
 - ✓ realizar ejercicio físico.
- **Screening o prevención secundaria:** Consiste en la realización de una serie de exploraciones diagnósticas en individuos asintomáticos que tienen un riesgo mayor de desarrollar un cáncer que la población general.

• Población de riesgo medio:

- ✓ Este grupo incluye a las personas ≥ 50 años sin otro factor de riesgo añadido de cáncer colorrectal que la edad.
- ✓ Los programas de cribado instaurados en las Comunidades Autónomas se basan en la realización de un análisis de "sangre oculta en heces" con una periodicidad bienal (si esta prueba es positiva se debe realizar una colonoscopia completa).



• Población de alto riesgo:

- ✓ Incluye los cánceres familiares, los síndromes hereditarios de cáncer de colon y otras condiciones predisponentes.
- ✓ El screening debe realizarse preferentemente con colonoscopia.
- ✓ La periodicidad depende de la causa que produce el aumento del riesgo.
- ✓ En algunos casos está indicado realizar otras pruebas complementarias, como mamografías o exploraciones ginecológicas, porque el riesgo de desarrollar otros cánceres no colónicos también está aumentado.

5.3. FISIOPATOLOGÍA

El cáncer de colon y recto (cáncer colorrectal) es un proceso maligno que generalmente se origina en las células del epitelio glandular del colon o del recto. La fisiopatología del cáncer colorrectal involucra una serie de alteraciones genéticas y moleculares que conducen a la transformación maligna de las células epiteliales normales, las cuales pasan por una serie de etapas de displasia y carcinoma in situ antes de convertirse en un carcinoma invasivo. Este proceso es complejo y está influenciado por una combinación de factores genéticos, ambientales y moleculares.

1. Alteraciones Genéticas y Moleculares

La base molecular del cáncer de colon y recto implica varias mutaciones genéticas que afectan las vías de señalización celular, la regulación del ciclo celular y la apoptosis (muerte celular programada), lo que permite que las células cancerosas evadan los mecanismos de control del crecimiento celular. Las alteraciones más comunes incluyen:

- **Mutaciones en el gen APC (Adenomatous Polyposis Coli):** El gen **APC** es uno de los principales reguladores de la vía Wnt, una vía de señalización que controla el ciclo celular y la apoptosis. La mutación en este gen es uno de los eventos más tempranos en la carcinogénesis del cáncer colorrectal, y su pérdida desencadena la acumulación de β -catenina, lo que lleva a la activación inapropiada de los genes responsables de la proliferación celular.
- **Mutaciones en el gen K-Ras:** Las mutaciones en el gen **K-Ras**, que codifica una proteína implicada en la vía de señalización de Ras/MAPK, ocurren en aproximadamente el 40% de los casos de cáncer colorrectal. Estas mutaciones provocan una activación constante de la vía de señalización celular, promoviendo la proliferación y la resistencia a la apoptosis.
- **Mutaciones en p53:** El **p53** es un gen supresor de tumores que regula la respuesta al daño del ADN y la inducción de la apoptosis. En muchas neoplasias colorrectales, se encuentra una inactivación o mutación de p53, lo que permite que las células con daño genético sigan dividiéndose y evolucionen hacia un cáncer invasivo.
- **Inestabilidad microsatélite (MSI) y mutaciones en los genes de reparación de ADN:** La **inestabilidad microsatélite (MSI)** es otro mecanismo molecular importante en el cáncer colorrectal, especialmente en los casos de cánceres relacionados con el síndrome de Lynch. En estos casos, los defectos en los genes encargados de la reparación del ADN (por ejemplo, MSH2, MLH1, MSH6) conducen a una acumulación de mutaciones en secuencias de microsatélites, lo que favorece la progresión tumoral.



2. Proceso de Formación del Tumor

El proceso de formación del cáncer de colon y recto se puede dividir en varias etapas que incluyen la iniciación, la promoción y la progresión:

- **Iniciación:** La iniciación es el primer paso en el desarrollo del cáncer y está relacionado con la aparición de una mutación genética en una célula epitelial normal. Las mutaciones en genes como **APC**, **K-Ras**, y **p53** alteran la regulación del crecimiento celular y pueden dar lugar a la formación de **adenomas** (pólipos benignos) en el colon.

- **Promoción:** Durante la fase de promoción, las células iniciadas proliferan de manera descontrolada debido a la mutación de varios genes. Los adenomas pueden crecer y convertirse en **adenomas avanzados** (adenomas tubulares, vellosos o tubulovelloso), que tienen un mayor riesgo de progresar a cáncer. Este proceso está mediado por factores de crecimiento y señales que promueven la angiogénesis (formación de nuevos vasos sanguíneos), lo que favorece el crecimiento del tumor.
- **Progresión:** En esta etapa, las células del adenoma experimentan más mutaciones y alteraciones epigenéticas que les permiten adquirir propiedades invasivas. Se producen cambios en las proteínas que permiten la **invasión local** del tumor, la **metástasis** a ganglios linfáticos y órganos distantes, y la capacidad de evadir la respuesta inmunitaria. La pérdida de la función de **p53** y la acumulación de mutaciones adicionales favorecen la malignidad y la capacidad de los tumores para invadir tejidos circundantes.

3. Factores de Riesgo y Vías de Carcinogénesis

Existen diferentes factores de riesgo que influyen en la fisiopatología del cáncer de colon y recto, los cuales pueden interactuar con las alteraciones genéticas y moleculares:

- **Factores genéticos heredados:** Condiciones como el **síndrome de Lynch** (herencia autosómica dominante) y la **poliposis adenomatosa familiar (FAP)** son síndromes hereditarios que aumentan significativamente el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal debido a mutaciones en los genes que controlan la reparación del ADN o la función del gen APC.
- **Dietas ricas en grasas y bajas en fibra:** El consumo elevado de carnes rojas, grasas animales y la falta de fibra en la dieta son factores ambientales que aumentan el riesgo de cáncer colorrectal. Las dietas ricas en grasas favorecen la producción de compuestos que pueden causar daño al ADN y promover la inflamación crónica, lo que contribuye al desarrollo del cáncer.
- **Inflamación crónica:** Enfermedades como la **enfermedad inflamatoria intestinal (EII)**, que incluye la **colitis ulcerosa** y la **enfermedad de Crohn**, aumentan el riesgo de cáncer colorrectal debido a la inflamación crónica que daña las células epiteliales del colon y recto y promueve la acumulación de mutaciones.
- **Edad avanzada y antecedentes familiares:** La mayoría de los casos de cáncer colorrectal se encuentran en personas mayores de 50 años, y tener antecedentes familiares de la enfermedad aumenta el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal debido a factores genéticos y familiares compartidos.



4. Microambiente Tumoral y Metástasis

A medida que el cáncer de colon y recto progresa, el tumor genera un microambiente tumoral que favorece su crecimiento y metástasis:

- **Angiogénesis:** El tumor induce la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis), lo que permite que las células cancerosas obtengan oxígeno y nutrientes, favoreciendo su crecimiento.
- **Metástasis:** El cáncer colorrectal tiene la capacidad de diseminarse a órganos distantes, especialmente a **hígado, pulmones y peritoneo**. La diseminación puede ocurrir a través de la sangre o los linfáticos, y las células tumorales deben adquirir propiedades que les permitan invadir los tejidos circundantes, escapar del sistema inmunológico y formar nuevos tumores en órganos distantes.

5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

El cáncer colorrectal predomina en personas mayores. La edad media de presentación es 70-71 años y la mayoría de los pacientes tienen más de 50 años en el momento del diagnóstico, pero no hay que olvidar que también puede aparecer en personas más jóvenes, siendo su incidencia superior en hombres que en mujeres

Entre los varones, los responsables del mayor número de fallecimientos fueron el cáncer de pulmón y el cáncer colorrectal. En mujeres, ocupa el tercer lugar después del cáncer de mama y pulmón.

En cualquier caso, la mortalidad de cáncer de colon parece que cambia de forma más rápida que en otros tumores debido a los cambios en el estilo de vida y en la dieta. Entre los factores de riesgos para desarrollar carcinoma colorrectal, se incluye el alcohol, el tabaco, la obesidad, el sedentarismo y el seguir una dieta no saludable.

Sin embargo, la mayor reducción de la incidencia y de la mortalidad del cáncer colorrectal viene dada por una mejoría en los métodos de cribado.

5.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

5.5.1. Medio Ambiente

Factores modificables

Según datos publicados por la OMS en su Informe Mundial del Cáncer 2014, alrededor de 1/3 de las muertes por cáncer son debidas a los cinco factores evitables más importantes, incluyendo el tabaco, las infecciones, el alcohol, el sedentarismo y las dietas inadecuadas (insuficiente cantidad de fruta y verdura).



Está demostrado que una dieta muy rica en grasas y pobre en frutas y verduras frescas aumenta el riesgo de cáncer colorrectal.

Por otro lado, ya disponíamos de datos de la IARC, mediante el Global Cancer Observatory (GCO), sobre la relación causal entre la obesidad y al menos nueve tipos de cáncer, con una incidencia total de unos 450.000 casos de cáncer anuales. Se estima que a nivel mundial se produjeron 85.000 casos de cáncer de colon directamente relacionados con la obesidad

5.5.2. Estilos de Vida

Enfermedades o condiciones predisponentes: Existe una serie de enfermedades, benignas o premalignas, que aumentan el riesgo de padecer cáncer colorrectal. Las más destacadas son:

- **Pólipos en el colon o/y recto:**
 - Los pólipos pueden ser neoplásicos (adenomas tubulares, vellosos o tubulo-vellosos) o no neoplásicos (hiperplásicos, inflamatorios).
 - El riesgo de desarrollar un cáncer en el pólipo es diferente según el tipo de pólipo.
 - En los pólipos neoplásicos, a mayor tamaño, mayor riesgo de degeneración maligna.
- **Enfermedades intestinales inflamatorias:** sobre todo, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.



Cáncer colorrectal previo: Haber tenido un cáncer colorrectal previo aumenta el riesgo de un segundo cáncer colorrectal. Por esta razón, en las revisiones se vigila la aparición de segundos tumores.

5.5.3. Factores hereditarios

Hasta un 25% de los pacientes tienen un familiar afecto y en < 10% existe un componente hereditario.

- **Factores genéticos:** Algunos síndromes genéticos aumentan el riesgo de desarrollar un cáncer colorrectal.
- **Factores familiares:** La incidencia es mayor en aquellas personas con uno o varios familiares diagnosticados de cáncer colorrectal.

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS.

6.1. CUADRO CLÍNICO

6.1.1. Signos y Síntomas

Algunos pacientes no tienen síntomas (están asintomáticos). En ellos, el tumor se diagnostica en una colonoscopia de cribado (= screening) o es un hallazgo casual al realizar otras exploraciones.

Los síntomas (lo que nota el paciente) pueden ser vagos e inespecíficos. Pueden ser producidos por el tumor primario o por las metástasis cuando ya se diagnostica avanzado:

- Tumor primario: Cambios en el hábito intestinal (estreñimiento, diarrea o ritmo alternante), eliminación de moco y/o sangre en las heces, dolor abdominal o pélvico). Los síntomas relacionados con una obstrucción intestinal son ausencia de deposición, náuseas y vómitos, y dolor cólico abdominal. Existen otros síntomas menos frecuentes.
- Metástasis: Ictericia (= coloración amarillenta de la piel), ascitis (= líquido libre en el abdomen), disnea (= dificultad para respirar), dolor óseo, dolor abdominal, etc, dependiendo del órgano en el que se localizan las metástasis.

También puede existir anemia, por sangrado crónico, y/o un síndrome constitucional, es decir, disminución del apetito, cansancio y pérdida de peso.

Los síntomas de alarma que hacen sospechar un cáncer colorrectal son la alteración del ritmo intestinal, el dolor abdominal y la rectorragia (= sangre roja en las heces) o hematoquecia (sangre mezclada con las heces).



Los signos, es decir, lo que nota el médico en la exploración, pueden ser ninguno o alguno de los siguientes: nódulos, masas en el abdomen, tumor rectal en el tacto rectal, **organomegalias** (= aumento del tamaño de un órgano, por ejemplo el hígado), ascitis, **adenopatias** (= ganglios aumentados de tamaño) y otros signos menos frecuentes.

6 1.2 Interacción cronológica

La **interacción cronológica** del cáncer de colon y recto se refiere al proceso evolutivo de la enfermedad, que incluye desde la aparición de los primeros eventos moleculares y genéticos hasta la progresión hacia un carcinoma invasivo, y su potencial diseminación a otros órganos. Este proceso no ocurre de manera inmediata; en cambio, se desarrolla a lo largo de años o incluso décadas, lo que brinda oportunidades para el diagnóstico temprano y la intervención.

1. Etapas del Desarrollo del Cáncer de Colon y Recto

El cáncer de colon y recto suele originarse a partir de **pólipos adenomatosos** (adenomas), que son lesiones benignas que pueden progresar a neoplasias malignas.

La progresión desde un pólipo benigno hacia un cáncer invasivo generalmente sigue un camino cronológico que puede dividirse en las siguientes etapas:

1.1. Formación de Pólipos (Adenomas)

- **Inicio:** El primer paso en la carcinogénesis colorrectal es la formación de pólipos adenomatosos en la mucosa del colon y recto. Estos pólipos son crecimientos anormales del tejido epitelial, pero aún no son malignos.
- **Factores de riesgo:** Las personas con antecedentes familiares de cáncer colorrectal o pólipos adenomatosos tienen un mayor riesgo de desarrollar estos pólipos. Además, las dietas ricas en grasas y bajas en fibra también están asociadas a un mayor riesgo de formación de pólipos.

1.2. Displasia y Progressión Adenomatosa

- **Progresión del pólipo:** Con el tiempo, los pólipos adenomatosos pueden sufrir una serie de mutaciones que les permiten aumentar su tamaño y complejidad, pasando de un adenoma pequeño a uno más avanzado. Estos adenomas más grandes tienen un mayor riesgo de volverse cancerosos.
- **Displasia:** La displasia es una alteración en la estructura celular que se observa en los pólipos más grandes. La displasia de alto grado es un indicador importante de que un pólipo podría progresar hacia un carcinoma.

1.3. Formación de Carcinoma In Situ

- a. **Carcinoma in situ:** A medida que las células dentro del pólipo adenomatoso adquieren más mutaciones genéticas (en genes como **APC**, **K-Ras**, y **p53**), estas células pueden llegar a un estadio donde son malignas, pero no han invadido los tejidos subyacentes. En esta etapa se denomina **carcinoma in situ**, un cáncer que aún no ha invadido otras capas del tejido o se ha diseminado.

1.4. Invasión Local y Progressión a Cáncer Invasivo

- **Invasión local:** Si el carcinoma in situ sigue mutando, puede invadir las capas más profundas del colon o recto y convertirse en un **carcinoma invasivo**. Este estadio implica que las células tumorales han comenzado a invadir los tejidos circundantes.
- **Cáncer local:** Durante este período, el tumor todavía está localizado, pero se encuentra en proceso de propagación en las capas más profundas de la mucosa y muscular.



1.5. Diseminación y Metástasis

- **Diseminación a ganglios linfáticos y órganos distantes:** A medida que el cáncer de colon y recto progresa, puede diseminarse a través de los vasos linfáticos o sanguíneos. Los ganglios linfáticos cercanos al tumor son los primeros en verse involucrados en este proceso. La metástasis puede ocurrir en órganos distantes, especialmente en el **hígado, pulmones y peritoneo**.
- **Metástasis en hígado y pulmones:** Las células tumorales pueden viajar a través de la sangre y llegar al **hígado** (la ubicación más común de metástasis del cáncer colorrectal), así como a los **pulmones** y otros órganos.

2. Factores de Riesgo Cronológicos

A lo largo del tiempo, los factores de riesgo cronológicos juegan un papel crucial en el desarrollo y progresión del cáncer colorrectal. La interacción entre estos factores puede acelerar o retardar la aparición de la enfermedad:

- **Edad avanzada:** La mayoría de los casos de cáncer colorrectal se presentan en personas mayores de 50 años, lo que sugiere que el riesgo aumenta con la edad debido a la acumulación de mutaciones genéticas a lo largo del tiempo.
- **Antecedentes familiares y hereditarios:** Los antecedentes familiares de cáncer colorrectal o enfermedades hereditarias como el síndrome de **Lynch** o la **poliposis adenomatosa familiar (FAP)** aumentan la probabilidad de desarrollar cáncer colorrectal a edades más tempranas.
- **Factores ambientales:** La dieta, el consumo de alcohol, el tabaquismo y la falta de ejercicio físico son factores que contribuyen a un mayor riesgo a lo largo de la vida. Las personas con dietas ricas en grasas animales y bajas en fibra tienen un mayor riesgo de desarrollar pólipos adenomatosos y cáncer colorrectal.
- **Enfermedades inflamatorias intestinales:** Condiciones como la **enfermedad de Crohn** y la **colitis ulcerosa** pueden aumentar el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal debido a la inflamación crónica que provoca daño celular y promueve mutaciones a lo largo del tiempo.

3. Interacción Cronológica del Diagnóstico y Tratamiento

El diagnóstico y tratamiento del cáncer de colon y recto están influenciados por el momento en que se detecta la enfermedad en su curso cronológico. La detección temprana en las etapas iniciales del cáncer, antes de que se produzca invasión o metástasis, mejora considerablemente el pronóstico del paciente.



Detección Temprana:

- **Cribado rutinario:** Las pruebas de **cribado** (como la **colonoscopia**, la **prueba de sangre oculta en heces** y la **sigmoidoscopia**) se recomiendan a partir de los 50 años en personas con riesgo promedio, y antes de esa edad en personas con antecedentes familiares o factores de riesgo genéticos.
- **Detección de pólipos:** Durante la colonoscopia, los pólipos adenomatosos pueden ser detectados y eliminados antes de que se conviertan en cáncer invasivo, lo que puede prevenir la progresión hacia un cáncer más avanzado.

Tratamiento:

- **Tratamiento en fases tempranas:** Si el cáncer se detecta en las primeras etapas (carcinoma in situ o cáncer localizado), las opciones quirúrgicas para extirpar el tumor, a menudo sin la necesidad de quimioterapia, son bastante eficaces.
- **Tratamiento en etapas avanzadas:** En cánceres más avanzados (con metástasis o invasión a ganglios linfáticos), se requiere un enfoque más agresivo, que puede incluir cirugía, quimioterapia, radioterapia y tratamiento dirigido.



6.1.3 Gráficos, diagramas, fotografías

Pólipos del colon

Cancer Colon

Los pólipos son pequeños tumores los cuales crecen sin dar síntomas y estos se pueden degenerarse en un cáncer de colon o recto. Debido a esto, toda persona adulta tiene que hacerse una colonoscopia cada 5 años para detectar y eliminar posibles pólipos.

No sea usted otra víctima de este terrible cáncer.

El arma más poderosa que la ciencia médica tiene contra este cáncer es la colonoscopia y eliminación de pólipos por medio de esta.

www.murrasaca.com

www.gastrointestinalatlas.com

Pólipos detectados por la colonoscopia

6.2. DIAGNÓSTICO

6.2.1. Criterios de Diagnóstico

Para diagnosticar un cáncer colorrectal se realizan una historia clínica, una exploración física, una analítica de sangre, unas pruebas radiológicas y, la mayoría de las veces, una colonoscopia.

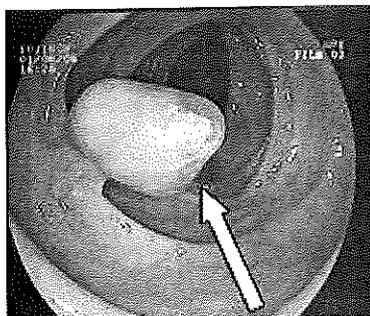
1. **Historia clínica y exploración física:** Como en cualquier enfermedad, habitualmente la historia clínica y la exploración física son las dos actuaciones médicas que se realizan en primer lugar.
2. **Analítica:** El hemograma aportará información sobre si existe anemia. La bioquímica sanguínea puede orientar sobre la función de órganos como el hígado o el riñón.
3. **Marcadores tumorales:** Son unas determinaciones que miden el nivel de ciertas proteínas en la sangre. El antígeno carcinoembrionario (CEA) y el CA 19.9 son los más utilizados. Son análisis orientativos, pero no diagnósticos, porque:
 - Los marcadores tumorales pueden ser normales y existir un cáncer => no todos los cánceres produce elevación de marcadores.
 - Los marcadores tumorales pueden estar elevados y no existir un cáncer => elevación de marcadores por causas benignas o no tumorales.



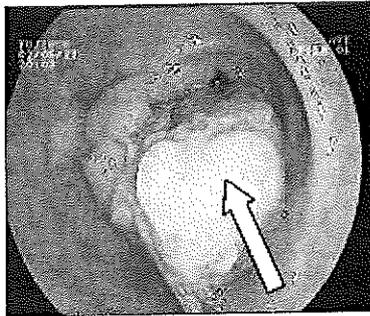
LOS MARCADORES TUMORALES NO DEBEN UTILIZARSE PARA EL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER COLORRECTAL.

Sólo son utilizados, una vez que el paciente está diagnosticado de cáncer de colon, para el seguimiento de la enfermedad en los casos en los que el oncólogo así lo indique.

4. **Colonoscopia:** La endoscopia consiste en la introducción de un aparato (= endoscopio) que tiene una luz al final y que permite visualizar el interior del colon y recto. Tiene una pinza en su extremo interno con la que se pueden tomar biopsias. Puede resear pólipos si no son muy grandes.



PÓLIPO DE COLON



CÁNCER DE COLON

6.2.2. Diagnóstico diferencial

1. Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII)

Colitis ulcerosa y Enfermedad de Crohn: Ambas son enfermedades crónicas que causan inflamación del tracto gastrointestinal. Los pacientes pueden presentar síntomas similares a los del cáncer colorrectal, como diarrea crónica, sangrado rectal, pérdida de peso y dolor abdominal. Sin embargo, en la EII, la inflamación es difusa y afecta toda la mucosa intestinal, mientras que el cáncer tiende a presentar una localización más focalizada.

2. Pólipos Adenomatosos

Pólipos benignos: Son crecimientos no cancerosos en el colon o recto que, si bien son benignos, pueden evolucionar hacia un cáncer colorrectal con el tiempo. Aunque los pólipos no son cancerosos en su mayoría, pueden causar síntomas como sangrado rectal o cambios en los hábitos intestinales. La diferencia principal radica en que los pólipos son formaciones benignas y no invasivas.

3. Diverticulosis y Diverticulitis

Diverticulosis es la presencia de pequeñas bolsas (divertículos) en el colon, mientras que la **diverticulitis** ocurre cuando estas bolsas se inflaman o se infectan. Ambas condiciones pueden producir síntomas como dolor abdominal, fiebre y sangrado rectal, lo que puede confundirse con el cáncer colorrectal.

4. Síndrome de Colon Irritable (SCI)

El **síndrome de colon irritable (SCI)** es una enfermedad funcional que afecta el colon y puede causar síntomas similares a los del cáncer colorrectal, como dolor abdominal, cambios en los hábitos intestinales (diarrea o estreñimiento) y distensión abdominal. Sin embargo, el SCI no está asociado con cambios en la mucosa intestinal ni con la presencia de un tumor.

5. Enfermedades Gastrointestinales Funcionales

Gastritis, úlceras gástricas o duodenales: Algunas afecciones gástricas pueden causar síntomas como dolor abdominal, náuseas y sangrado gastrointestinal, que pueden ser confundidos con el cáncer colorrectal, especialmente si hay síntomas de sangrado rectal o dolor abdominal bajo.

6. Infecciones Gastrointestinales

Algunas infecciones intestinales, como las causadas por **bacterias** (Ej. **Clostridium difficile**, **Salmonella**) o **parásitos**, pueden causar síntomas similares a los del cáncer colorrectal, tales como dolor abdominal, diarrea y fiebre.



7. Trastornos Hemorroidales

Las **hemorroides** son venas dilatadas en el recto que pueden sangrar, lo cual puede confundirse con el sangrado rectal del cáncer colorrectal. Sin embargo, las hemorroides generalmente están asociadas con molestias en la región anal y no causan otros síntomas sistémicos como pérdida de peso o fatiga.

8. Cánceres de otros Orígenes

El cáncer de **útero, ovarios o páncreas** puede presentar síntomas abdominales que a veces se confunden con el cáncer colorrectal. Por ejemplo, la metástasis de estos cánceres en el colon o recto puede causar síntomas similares a los de un cáncer primario colorrectal.

6.3. EXÁMENES AUXILIARES

6.3.1. De Patología Clínica

1. Hemograma Completo

- **Objetivo:** Detectar signos de anemia, que es común en pacientes con cáncer colorrectal debido a la pérdida crónica de sangre.
- **Hallazgos esperados:** Anemia microcítica e hipocrómica (indica pérdida de sangre crónica), o anemia normocítica (por enfermedad crónica).

2. Marcadores Tumorales

- **CA 19-9:** Aunque no es específico para cáncer colorrectal, un aumento en los niveles de este marcador tumoral puede sugerir la presencia de un cáncer colorrectal avanzado.
- **CEA (Antígeno carcinoembrionario):** Este marcador es más útil en el seguimiento del cáncer colorrectal después de tratamiento o cirugía, ya que niveles elevados pueden indicar recidiva o metástasis. Sin embargo, no es confiable para el diagnóstico inicial debido a su falta de especificidad.

3. Examen de Sangre Oculta en Heces

- **Objetivo:** Detectar sangrados no visibles a simple vista, que son comunes en las primeras etapas del cáncer colorrectal.
- **Utilidad:** Este examen es particularmente importante en las pruebas de cribado, como parte del protocolo para detectar cáncer colorrectal en personas asintomáticas, especialmente en aquellos mayores de 50 años.



4. Química Sanguínea y Función Hepática

- **Objetivo:** Evaluar la función hepática, ya que la metástasis hepática es una de las más comunes en el cáncer colorrectal.
- **Hallazgos esperados:** Niveles elevados de enzimas hepáticas (AST, ALT, bilirrubina) pueden sugerir diseminación del cáncer al hígado.

5. Pruebas de Coagulación

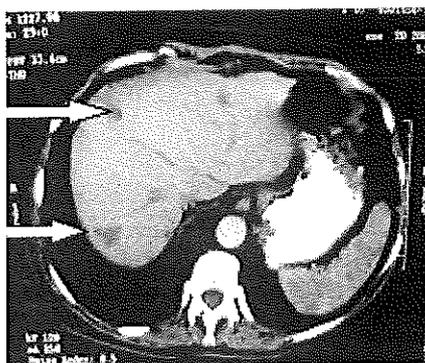
- **Objetivo:** Determinar el estado de coagulación, especialmente en casos de sangrados significativos o cuando se planea cirugía.
- **Hallazgos esperados:** Pueden incluir elevación de los tiempos de protrombina y parcial, lo que indica disfunción hepática o pérdida de sangre significativa.

6.3.2. De Imágenes

Exploraciones radiológicas: Para diagnosticar el cáncer colorrectal y/o estudiar su nivel de extensión por el cuerpo, se pueden realizar diferentes exploraciones radiológicas. No es obligatorio que se realicen todas, ya que algunas pueden ser sustituidas por otras pruebas.



- Radiografía (Rx) de tórax: Es una técnica empleada con mucha frecuencia. Puede ser sustituida por un escáner torácico si el médico lo considera más apropiado.
- Rx simple de abdomen: Es fácil de realizar y puede aportar información sobre si existe obstrucción intestinal. Puede ser sustituida en la mayoría de los casos por un escáner (TAC) abdominal.
- Enema opaco: Consiste en la administración de un contraste de bario por el ano. Este contraste "dibuja" el interior del colon y recto. Puede detectar lesiones, siempre que tengan un tamaño determinado. Si se ha realizado una colonoscopia completa, no es necesario hacer un enema opaco.
- Ecografía abdominal o abdominopélvica: Se basa en los ultrasonidos. Es útil para estudiar el hígado, saber si hay líquido libre en el abdomen, detectar masas en el abdomen o la pelvis, etc
- Escáner (= tomografía axial computerizada ó TAC ó CT) de tórax. Aporta información sobre los pulmones, el mediastino (= espacio entre los pulmones), los huesos del tórax y el corazón.
- CT abdominal-pélvico: Es una prueba radiológica que ofrece muchos datos sobre el cáncer colorrectal: su extensión local, si existen metástasis en el hígado, si hay ascitis, etc.
- Resonancia abdominal: Es una técnica diferente al CT, que se suele hacer cuando existen hallazgos en el escáner que precisan exploraciones complementarias.



ESCÁNER ABDOMINAL. METÁSTASIS HEPÁTICAS

6.3.3. De Exámenes especializados complementarios

Otras exploraciones: Existen otras pruebas complementarias que, a veces, se utilizan para completar el diagnóstico como son:

- **Ecografía endoscópica:** Consiste en un endoscopio que tiene también un transmisor de ultrasonidos para hacer una ecografía. Es de gran utilidad para la clasificación del cáncer de recto.
- **Tomografía de emisión de positrones (PET):** Es una prueba de Medicina Nuclear, que consiste en inyectar un líquido marcado con una sustancia específica y medir la emisión de unas partículas llamadas positrones. Da una visión global del cuerpo. **NO ES IMPRESCINDIBLE SU USO EN TODOS LOS CASOS.**
- **Gammagrafía ósea:** para estudiar si el cáncer se ha extendido a los huesos (sólo se realiza en los casos en los que el paciente tiene síntomas óseos).
- **Laparoscopia:** Es una técnica que consiste en introducir un endoscopio en la cavidad abdominal, a través de unos orificios que hace el cirujano en la pared abdominal, para comprobar si el tumor se ha extendido más allá del colon a las membranas que recubren el intestino delgado, por ejemplo. Se realiza raramente, en casos en los que el resto de exploraciones no son concluyentes.



6.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

6.4.1. Medidas generales y preventivas

El cáncer de colon y recto es una enfermedad que, en muchos casos, se puede prevenir o detectar a tiempo mediante un enfoque adecuado de medidas preventivas y de detección temprana. Estas estrategias están dirigidas a reducir los factores de riesgo, promover estilos de vida saludables y aplicar métodos de cribado para la detección de la enfermedad en sus etapas iniciales.

1. Prevención Primaria

La prevención primaria se enfoca en la reducción de los factores de riesgo y la adopción de hábitos de vida que minimicen la posibilidad de desarrollar cáncer colorrectal.

1.1. Alimentación Saludable

- **Dieta rica en fibra:** Consumir una dieta alta en **fibra** proveniente de frutas, verduras, legumbres y granos enteros. La fibra ayuda a regular el tránsito intestinal, lo que podría reducir el riesgo de formación de pólipos y cáncer colorrectal.
- **Reducir el consumo de carnes rojas y procesadas:** La evidencia sugiere que el consumo elevado de **carnes rojas** y productos cárnicos procesados (como embutidos) puede aumentar el riesgo de cáncer colorrectal. Se recomienda limitar el consumo de estos alimentos y optar por proteínas vegetales y carnes blancas (pollo, pescado).
- **Aumentar el consumo de calcio y vitamina D:** Algunos estudios sugieren que un consumo adecuado de **calcio** y **vitamina D** puede ayudar a reducir el riesgo de cáncer colorrectal, ya que ambos tienen efectos protectores sobre la mucosa intestinal.
- **Evitar el alcohol y el tabaquismo:** El consumo excesivo de **alcohol** y el **tabaquismo** son factores de riesgo bien establecidos para varios tipos de cáncer, incluido el cáncer colorrectal. Limitar o evitar estos hábitos puede reducir significativamente el riesgo de desarrollar la enfermedad.



1.2. Actividad Física

- **Ejercicio regular:** Realizar actividad física de forma regular, al menos **150 minutos de ejercicio moderado por semana** o **75 minutos de ejercicio intenso**. El ejercicio tiene múltiples beneficios, como la mejora del tránsito intestinal, la reducción de la inflamación crónica y la prevención de la obesidad, factores que están asociados con un mayor riesgo de cáncer colorrectal.
- **Mantener un peso saludable:** La **obesidad** es un factor de riesgo conocido para el cáncer colorrectal. Mantener un peso adecuado mediante la combinación de ejercicio y dieta saludable puede reducir este riesgo.

1.3. Evitar la exposición a sustancias carcinógenas

- **Reducción de la exposición a sustancias químicas:** Evitar la exposición prolongada a sustancias carcinogénicas como ciertos productos químicos en el entorno laboral o en el hogar (por ejemplo, productos de limpieza, pesticidas, etc.).

- **Evitar la exposición excesiva al sol:** Aunque no está directamente relacionado con el cáncer de colon y recto, la exposición excesiva al sol está asociada con el cáncer de piel, y se debe fomentar el uso de protector solar y ropa adecuada para prevenir este riesgo adicional.

2. Prevención Secundaria

La prevención secundaria se refiere a la detección temprana de cáncer colorrectal en personas aparentemente sanas. Esto puede ser clave para un diagnóstico temprano, cuando el cáncer es más tratable y curable.

2.1. Cribado o Detección Temprana

- **Colonoscopia:** Es la prueba más confiable para la detección de **pólipos adenomatosos** y **cáncer colorrectal** en sus etapas iniciales. Se recomienda a partir de los **50 años** en personas de riesgo promedio, o antes si existen antecedentes familiares o condiciones genéticas como el **síndrome de Lynch** o la **poliposis adenomatosa familiar (FAP)**.
- **Prueba de sangre oculta en heces** (Sangre en heces): Esta prueba se puede hacer anualmente y tiene como objetivo detectar sangre en las heces, lo que podría ser un signo temprano de cáncer colorrectal. Si la prueba es positiva, se debe realizar una colonoscopia para confirmar el diagnóstico.
- **Sigmoidoscopia:** Similar a la colonoscopia, pero examina solo la parte inferior del colon y el recto. Se recomienda cada 5 a 10 años a partir de los 50 años como parte del cribado.
- **Pruebas genéticas:** Las personas con antecedentes familiares de cáncer colorrectal o enfermedades hereditarias como el síndrome de Lynch o la poliposis adenomatosa familiar deben someterse a **pruebas genéticas** para identificar mutaciones que aumenten el riesgo de cáncer. Estos individuos deben comenzar el cribado a una edad temprana, incluso antes de los 40 años.



3. Prevención Terciaria

La prevención terciaria se enfoca en la prevención de recurrencias o complicaciones después de un diagnóstico de cáncer colorrectal.

3.1. Seguimiento después de tratamiento

- **Monitoreo de recidivas:** Después del tratamiento para cáncer colorrectal, es importante seguir un plan de **seguimiento riguroso**. Esto incluye la realización periódica de **pruebas de marcadores tumorales (como CEA)**, **colonoscopias** para detectar recurrencias o nuevos pólipos, y estudios de imagen (como tomografía o resonancia) para identificar metástasis en órganos distantes, como el hígado.

- **Prevención de metástasis:** El seguimiento también se centra en la detección precoz de metástasis en órganos distantes (hígado, pulmones), lo que puede influir en las decisiones de tratamiento y en la mejora de la calidad de vida del paciente.

3.2. Estilo de vida post-tratamiento

- **Adopción de hábitos saludables:** Es fundamental que los pacientes que han recibido tratamiento para el cáncer colorrectal mantengan hábitos saludables, como una dieta equilibrada, ejercicio regular y evitar el consumo de alcohol o tabaco. Estos factores contribuyen a mejorar el pronóstico a largo plazo y a reducir el riesgo de nuevas recidivas.
- **Tratamiento para el manejo de efectos secundarios:** Después del tratamiento, los pacientes pueden experimentar efectos secundarios de la cirugía, quimioterapia o radioterapia, como problemas intestinales (diarrea, estreñimiento, malabsorción) o fatiga crónica. Es importante tratar estos síntomas de manera efectiva para mejorar la calidad de vida.

4. Prevención en Poblaciones de Riesgo Alto

Las personas con un riesgo más elevado de desarrollar cáncer colorrectal debido a antecedentes familiares, condiciones hereditarias o enfermedades inflamatorias intestinales deben seguir un plan de prevención más estricto.

4.1. Síndrome de Lynch y Poliposis Adenomatosa Familiar

- Estas condiciones genéticas aumentan significativamente el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal, por lo que se recomienda iniciar el cribado mucho antes de los 50 años. En algunos casos, se puede considerar la extirpación profiláctica del colon en pacientes con poliposis adenomatosa familiar para prevenir la aparición de cáncer.

4.2. Enfermedad Inflamatoria Intestinal

- Las personas con **enfermedad inflamatoria intestinal** crónica (como colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn) tienen un mayor riesgo de cáncer colorrectal, por lo que se debe realizar un cribado más frecuente, generalmente comenzando 8-10 años después del diagnóstico de la enfermedad.

6.4.2. Terapéutica

En la elección del tratamiento (s) más adecuado(s) para un paciente, se tienen en cuenta:

- **Factores dependientes del paciente:** edad, estado general, situación nutricional, otras enfermedades importantes como, por ejemplo, enfermedades de corazón (= cardiopatías) y, por supuesto, la voluntad y



decisión del propio paciente.

- **Factores dependientes del tumor:** diferenciar si es de colon o de recto, dentro del colon la localización derecha o izquierda del tumor, estadio, estado de RAS/ B raf y MSI en los cánceres colorrectales metastáticos así como el tipo de tumor (adenocarcinoma, linfoma, etc).
- **Factores dependientes del tratamiento:** tipo de cirugía, tolerancia y eficacia de la quimioterapia, de los anticuerpos monoclonales o de la radioterapia.

Los tres tipos principales de tratamiento del cáncer colorrectal son la cirugía, el tratamiento sistémico que incluye la quimioterapia, los anticuerpos monoclonales, la inmunoterapia y otros tratamientos dirigidos y la radioterapia, aunque, en algunos pacientes, el tratamiento será exclusivamente sintomático (por ejemplo: analgesia si hay dolor) o endoscópico (resección de pólipos o colocación de prótesis).

En ocasiones se utilizan otros tratamientos sobre la enfermedad metastásica, fundamentalmente hepática y/ o pulmonar, como alternativa a la cirugía cuando ésta no es posible o para facilitar la misma: procedimientos como la embolización, ablación, o radiofrecuencia, entre otros.

En muchas ocasiones, la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia se combinan, pero otras veces solo está indicado uno de ellos. Es decir, para aumentar las posibilidades de curación, el tratamiento requiere un "enfoque multidisciplinar" o, lo que es lo mismo, un tratamiento múltiple en el que intervienen médicos de varias especialidades: cirujanos, oncólogos médicos, oncólogos radioterápicos.



La decisión sobre el "plan de tratamiento" se ajusta a cada paciente en concreto.

- Como pauta general, el tumor primario (el tumor que está en el colon y/o recto) se extirpa si no existen metástasis a distancia o si produce muchos síntomas (como sangrado, obstrucción...). Según el grado de invasión de la pared del colon/recto o si existe afectación ganglionar, se recomienda administrar quimioterapia complementaria. En el cáncer de recto también puede estar indicada la radioterapia preoperatoria, generalmente, aunque a veces se administra después de la cirugía.
- Si existen metástasis a distancia, la quimioterapia (+ anticuerpos monoclonales) es el tratamiento clave, asociando radioterapia o/y cirugía en situaciones determinadas.

Cirugía

La cirugía es un tratamiento en el que los cirujanos realizan una serie de actuaciones dirigidas a la extirpación de los tejidos enfermos, la solución de problemas de obstrucción, el recambio de estructuras dañadas, lavados, drenajes de abscesos, colocación de prótesis, etc.

Desde el punto de vista de la **resecabilidad** (= posibilidad de extirpar completamente el tumor), los cánceres se clasifican en:

- Tumores locales (que se pueden extirpar).
- Tumores extendidos a nivel loco-regional (el cáncer está extendido a las estructuras vecinas y, por eso, en algunos casos no se puede reseca).
- Con metástasis a distancia (el cáncer está extendido a otros órganos siendo los más frecuentes el hígado o el pulmón).. Algunas veces las metástasis hepáticas o pulmonares se pueden extirpar, pero muchas otras no. Depende del número de metástasis, el tamaño, la localización, etc.



El tratamiento quirúrgico de cualquier cáncer puede tener dos "intenciones":

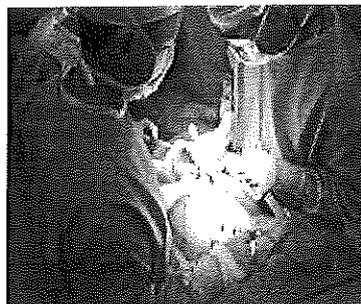
- **Intención curativa:** la cirugía se realiza para intentar eliminar todo el cáncer.
- **Intención paliativa:** la cirugía se realiza para intentar mejorar los síntomas que produce el tumor (por ejemplo: la obstrucción intestinal), pero no se puede extirpar toda la enfermedad porque ya está muy extendida.

La cirugía se realiza sobre el tumor primario, y en algunos casos, también se resecan las metástasis hepáticas y/o pulmonares y más raramente las metástasis peritoneales en situaciones muy concretas. La resección del tumor primario incluye la extirpación completa de la zona del colon donde asienta el tumor y los ganglios perirregionales. La técnica depende de la localización del tumor.

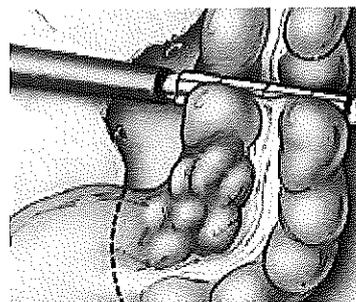
Colectomía: Es la extirpación del colon. El intestino delgado se une al resto del colon, al recto o se aboca a la piel. La colectomía puede ser:

- a) Hemicolectomía derecha (se reseca el colon derecho).
- b) Colectomía transversa (se reseca el colon transversal).
- c) Hemicolectomía izquierda (se reseca el colon izquierdo).

- d) Sigmoidectomía (se reseca el sigma).
- e) Resección anterior baja (se reseca la parte superior del recto).
- f) Amputación abdomino-perineal (se reseca la parte inferior del recto).
- g) Colectomía subtotal (se reseca todo el colon menos el recto).
- h) Panproctocolectomía (se reseca todo el colon y el recto).



INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA



SIGMOIDECTOMIA

Ileostomía o colostomía: Es abocar el intestino delgado o el colon a la piel del abdomen, para que las deposiciones salgan al exterior. Se coloca una bolsa que se pega a la piel. La realización de ileostomía suele ser transitoria (es decir, en un segundo tiempo se vuelve a operar y se cierra la ileostomía). La colostomía puede ser transitoria o la mayoría de las veces definitiva.

LA REALIZACION DE COLOSTOMIA DEFINITIVA NO SE ASOCIA A PEOR PRONÓSTICO SINO A IMPOSIBILIDAD DE UNIR LOS DOS EXTREMOS DEL INTESTINO POR ENCONTRARSE EL TUMOR MUY CERCA DEL ANO.



Linfadenectomía: En la cirugía con intención curativa o radical, además de reseca el colon-recto (o parte de él), se extirpan los ganglios linfáticos pericolónicos o perirrectales. Esta operación se llama linfadenectomía. La extensión de la linfadenectomía la decide el cirujano según las características del paciente, del tumor y otras consideraciones particulares.

Resección de estructuras u órganos vecinos: La extirpación del útero, ovarios, parte del estómago, de la vejiga urinaria, del hígado, de la pared abdominal, o de otras estructuras es necesaria, en ocasiones, para poder extirpar todo el tumor. Cuando el cáncer colorrectal está invadiendo algunos de estos órganos, a veces se puede operar pero otras no. Depende de lo que se observe en el escáner, el estado general del paciente, el grado de extensión, las posibles complicaciones esperadas de una cirugía muy amplia, etc. Para mayor información, consulte con su cirujano.

Metastasectomía: Consiste en la extirpación de metástasis a distancia. En general, las metástasis que se operan con mayor frecuencia son las hepáticas y las pulmonares. Más infrecuentemente, se extirpan metástasis cerebrales o de otras localizaciones.

Complicaciones postoperatorias inmediatas: Como ocurre con otras cirugías mayores (es decir, importantes), después de la operación pueden surgir complicaciones. Algunos pacientes pueden tener fiebre, dolor, infección de la herida abdominal o perineal, infecciones abdominales o pulmonares, sangrado, problemas de cicatrización, trombosis u otras complicaciones.

En muchas ocasiones, estas complicaciones se resuelven con tratamiento médico, es decir, con antibióticos, sueroterapia, nutrición parenteral (por la vena), etc. Sin embargo, a veces es necesario volver a operar para eliminar la causa que está produciendo la complicación. En los casos más graves, estas complicaciones pueden ser amenazantes para la vida.

Complicaciones postoperatorias tardías: La resección del colon o/y del recto es una cirugía mayor no exenta de complicaciones inmediatas y tardías.

- Al extirpar parte o todo el colon, se pueden modificar los hábitos intestinales, con tendencia a la diarrea. En otras ocasiones, se produce estreñimiento.
- Los pacientes con ileostomía o colostomía tendrán las molestias e inconvenientes de la bolsa.

El cirujano decide el tipo de resección de colon y/o recto a realizar, dependiendo de la localización del cáncer, la extensión que tenga, si está adherido a otros tejidos, si hay pólipos en otras zonas del colon, etc.

En algunos casos también es necesario reseccionar órganos vecinos como el útero y los ovarios en las mujeres, parte del estómago o de la vejiga urinaria, para conseguir márgenes libres o por necesidad durante la intervención.

Por último, en algunos pacientes está indicado realizar metastasectomías (= extirpación de metástasis).



Quimioterapia, fármacos biológicos y otras terapias antidiarias

La **quimioterapia** consiste en la administración de medicamentos (fármacos) con actividad antitumoral (oxaliplatino, irinotecan, 5fluorouracilo, capecitabina, TAS-102 y raltitrexed). Estos medicamentos se denominan citostáticos o quimioterápicos y actúan sobre las células alterando su función y favoreciendo que se destruyan. Algunos de ellos son de administración intravenosa y otros orales. No todos los pacientes con cáncer de colon o recto deben recibir quimioterapia y en otros casos puede estar contraindicada.

Dentro de los **fármacos biológicos** activos en cáncer colorrectal avanzado, se encuentran los anticuerpos monoclonales y una proteína de fusión recombinante. Cetuximab, panitumumab, bevacizumab y aflibercept son fármacos biológicos, que se

administran por vía intravenosa, con actividad dirigida contra una diana celular (un factor de crecimiento o su(s) receptor(es)). Cetuximab y panitumumab son anticuerpos monoclonales anti-EGFR (contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico) que sólo son útiles en pacientes RAS no mutado y bevacizumab es un anticuerpo anti-VEGF A (contra el factor de crecimiento endotelial vascular A) cuya eficacia es independiente del estado de la mutación de RAS. Aflibercept es una proteína de fusión recombinante (contra VEGF-A, VEGF-B y el factor de crecimiento placentario), que está indicado en determinados pacientes.

Los **inhibidores tirosina quinasa (TKI)**, que son también fármacos dirigidos contra dianas celulares, se administran por vía oral. De ellos, el regorafenib es el único TKI que tiene actividad en cáncer colorrectal metastático refractario a terapias estándares.

Vía de administración: En general, la quimioterapia se administra por vía intravenosa (iv), aunque otras veces se administra por vía oral (vo) como la Capecitabina o TAS 102, intraperitoneal (ip) y por otras vías. En muchas ocasiones la administración de 5fluorouracilo se realiza mediante un infusor para que el tratamiento vaya pasando de forma continua, la mayoría de los casos en 48 horas, y permitir así que el paciente pueda recibirlo en domicilio sin precisar ingreso para su administración. La quimioterapia no se puede administrar toda de una sola vez, porque sería demasiado tóxica. Por esa razón, se divide en ciclos. Los anticuerpos monoclonales y el aflibercept también se administran por vía intravenosa en ciclos. La quimioterapia y los anticuerpos monoclonales suelen combinarse entre sí. El regorafenib se administra por vía oral, generalmente en monoterapia.

Indicaciones: La quimioterapia, en asociación o no con anticuerpos monoclonales, puede estar indicada:

- Como tratamiento complementario, se suele administrar después de la cirugía. En este caso se denomina quimioterapia adyuvante (= postoperatoria) y se acompaña, en el cáncer de recto estadio II y III, de radioterapia para aumentar su eficacia. En el cáncer de colon está indicada en pacientes en estadio III (es decir que tienen ganglios afectados resecaados en la cirugía), no está indicada en el estadio I y en el estadio II solo en algunos casos que decidirá el oncólogo valorando el caso de cada paciente. En el cáncer de recto, también se puede administrar de forma neoadyuvante (= preoperatoria) junto con la radioterapia. La decisión de administrar la quimioterapia de forma pre o postoperatoria en cáncer de recto depende de una serie de factores que varían de un paciente a otro aunque actualmente en la mayoría de ellos se administra antes de la cirugía en combinación con radioterapia y en algunos casos se continúa después de la cirugía solo con la quimioterapia.
- En caso de metástasis hepáticas exclusivas irresecables, se administra quimioterapia preoperatoria (+ fármacos biológicos) para intentar una resección quirúrgica de las mismas.



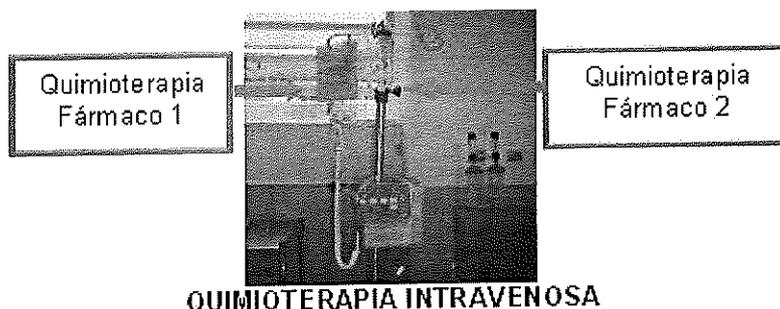
- En enfermedad metastásica no resecable la quimioterapia, con o sin fármacos biológicos, puede ser eficaz para aumentar la supervivencia, controlar el dolor y aliviar otros síntomas.

La quimioterapia, con o sin anticuerpos monoclonales/proteína de fusión, no es eficaz en todos los pacientes y la enfermedad puede avanzar, aunque el paciente la esté recibiendo. Esto es debido a que las células tumorales crean mecanismos de resistencia a los fármacos, de este modo se escapan y siguen creciendo. Cuando esto ocurre se realiza un cambio a otro tipo de combinación de quimioterapia+/- anticuerpos monoclonales/proteína de fusión (lo que conocemos como "cambio de línea de tratamiento").

La combinación de quimioterapia y fármacos biológicos solo está indicada en enfermedad metastásica y no de forma complementaria a la cirugía(en este caso solo se utilizará quimioterapia con 5fluorouracilo ó capecitabina, combinado ó no con Oxaliplatino y en ocasiones raltitrexed si existe contraindicación para lo anterior).

Fármacos: Los citostáticos que tienen actividad en el cáncer colorrectal son varios. Los principales fármacos aprobados en España son las fluoropirimidinas (5-Fluorouracilo, Capecitabina), oxaliplatino, irinotecan, raltitrexed, cetuximab (tumores RAS no mutado), panitumumab (tumores RAS no mutado), bevacizumab, aflibercept y recientemente regorafenib y TAS 102 .Existen otros fármacos que están siendo investigados con resultados muy prometedores aunque actualmente no están aprobados en España para su uso fuera de un ensayo clínico investigacional , entre ellos se encuentra la Inmunoterapia con pembrolizumab que ha demostrado ser útil solo en un grupo muy pequeño de pacientes con cáncer colorrectal metastásico que tiene alta inestabilidad de microsatélites(una determinación que se realiza en la biopsia del tumor) .Su oncólogo le informará si cumple criterios para solicitar alguno de estos fármacos.

Estos fármacos se pueden combinar entre sí, formando esquemas de quimioterapia cuya eficacia y tolerancia varían según sus componentes.



Efectos secundarios: La quimioterapia, los anticuerpos monoclonales, el aflibercept y el regorafenib no actúan únicamente sobre las células malignas, por que no son inteligentes para distinguir las células sanas de las enfermas. Su acción sobre las células normales es lo que produce la toxicidad.

La toxicidad depende del fármaco(s) administrado(s), las combinaciones, las dosis, los intervalos de administración de los fármacos, el estado general y nutricional del paciente y de otros factores. En general, la quimioterapia puede producir anemia (descenso de los glóbulos rojos), neutropenia (bajada de las defensas contra las infecciones), trombopenia (bajada de las plaquetas), náuseas y vómitos, disminución del apetito, cansancio, diarrea, fiebre. Existen efectos secundarios que son propios de cada fármaco, como la toxicidad neurológica del oxaliplatino, la toxicidad cardíaca de las fluoropirimidinas, la hipertensión arterial del bevacizumab, o la toxicidad cutánea del cetuximab y panitumumab. Algunos de estos fármacos, aunque no todos, pueden producir alopecia.

Seguimiento

Existen dos situaciones en las que se puede hacer el seguimiento:

- Después de cirugía radical (= cuando se ha extirpado todo tumor visible).
- Cuando existe enfermedad que no se ha podido resear.

Después del tratamiento radical, es preciso realizar **revisiones** o controles periódicos para vigilar la evolución de la enfermedad, controlar los efectos secundarios o complicaciones tardías, si es que aparecen, y detectar de forma precoz nuevos pólipos o cánceres colorrectales.

Aunque el cáncer colorrectal se haya extirpado completamente y se hayan administrado quimioterapia y/o radioterapia complementarias (en los casos en los que están indicadas), la enfermedad puede volver a aparecer. Hoy en día no existe ningún tratamiento o tratamientos que consigan un 100% de curación.

El riesgo de recaída es más elevado durante los 3 primeros años desde la cirugía y luego va disminuyendo progresivamente, aunque puede haber recidivas tardías más allá de los 5 años. La perioricidad de la revisiones será más estrecha durante los 2 primeros años: normalmente cada 3-4 meses; de los 2 a 5 años se realizarán cada 6 meses y anuales a partir del quinto año siempre que no existan signos o síntomas que obliguen a cambiar la perioricidad de las mismas.

En las consultas de revisión, el médico valora la situación del paciente y solicita las pruebas que considere necesarias. En general, las exploraciones complementarias son una analítica con hemograma, bioquímica y marcadores tumorales, una radiografía de tórax, una ecografía o un escáner abdominal/abdominopélvico y una colonoscopia. No hay que hacer todas estas pruebas en cada revisión, sino que el



médico le pedirá las que considere oportunas según las características de la enfermedad, los tratamientos aplicados y los síntomas que cada paciente tenga.

Es importante resaltar que los niveles de marcadores tumorales (CEA) solo son orientativos y necesitan ser interpretados por el médico en el contexto de los signos y síntomas de la enfermedad y de otras exploraciones complementarias. Un aumento exclusivo de CEA no significa que haya que proceder a realizar un cambio de tratamiento.

La realización de PET-TAC no se debe hacer de forma rutinaria en el seguimiento, solo está indicada en algunos casos que considere el oncólogo porque existan dudas de recaída por las otras pruebas, generalmente TAC, o bien en aquellos pacientes que se van a someter a cirugía de metástasis hepáticas y queremos descartar que no haya otras localizaciones metastásicas. En cualquier caso, no es una prueba que tenga capacidad para detectar los restos microscópicos del tumor. Hoy en día no existe ninguna prueba que garantice al 100% que no queda absolutamente ningún foco tumoral. Sin embargo, que las pruebas salgan normales es muy positivo y con el tiempo, al menos 5 años desde la operación, se puede ir pensando en que el tumor se ha erradicado completamente.

Cuando queda enfermedad: En estos casos también pueden hacerse revisiones, en particular para controlar los síntomas y administrar tratamientos paliativos, si el paciente los necesita. Las pruebas a realizar y el intervalo entre las consultas queda a criterio médico, sin poder establecer de antemano una periodicidad.



6.4.3. Efectos adversos o colaterales con el tratamiento

1. Efectos Adversos de la Cirugía

La cirugía es uno de los principales tratamientos para el cáncer colorrectal, especialmente en etapas tempranas o cuando se busca eliminar tumores localizados.

1.1. Efectos Secundarios Comunes:

- **Infeción:** Después de una cirugía abdominal, los pacientes pueden desarrollar infecciones en la herida quirúrgica o en los órganos internos (como peritonitis), que requieren tratamiento antibiótico.
- **Hemorragia:** Existe el riesgo de sangrado durante o después de la operación, lo que puede requerir transfusiones de sangre.
- **Estreñimiento o diarrea:** Dependiendo de la parte del colon o recto que se haya reseccionado, el paciente puede experimentar cambios en los hábitos intestinales. La diarrea es común, especialmente si se ha extirpado parte del colon.

- **Obstrucción intestinal:** Si el cáncer se localiza cerca del ano o si la cirugía ha alterado la anatomía intestinal, puede haber riesgo de obstrucción intestinal postoperatoria.
- **Fístulas:** En algunos casos, especialmente tras una cirugía de resección rectal, pueden formarse conexiones anormales entre el colon y otros órganos, lo que se conoce como fístulas.

2. Efectos Adversos de la Quimioterapia

La quimioterapia se utiliza para tratar cáncer colorrectal avanzado o metastásico. Aunque es eficaz, puede afectar células sanas y causar una variedad de efectos secundarios.

2.1. Efectos Comunes de la Quimioterapia:

- **Náuseas y vómitos:** Estos son efectos secundarios comunes, pero pueden controlarse con medicamentos antieméticos.
- **Fatiga:** Los pacientes a menudo experimentan cansancio extremo que no mejora con el descanso.
- **Alopecia:** La pérdida de cabello es frecuente, especialmente con ciertos tipos de quimioterapia.
- **Mucositis:** Inflamación y llagas en la mucosa de la boca y el tracto gastrointestinal.
- **Neutropenia:** Disminución de los glóbulos blancos, lo que hace que el paciente sea más susceptible a infecciones.
- **Anemia:** La quimioterapia puede reducir la producción de glóbulos rojos, llevando a la anemia y a síntomas como debilidad y dificultad para respirar.



3. Efectos Adversos de la Radioterapia

La radioterapia se utiliza para destruir células cancerosas en áreas específicas del colon o recto, especialmente en casos de cáncer avanzado o en la prevención de recurrencias locales.

3.1. Efectos Comunes de la Radioterapia:

- **Fatiga:** Similar a la quimioterapia, la radioterapia puede causar cansancio severo.
- **Daño en la piel:** Irritación o enrojecimiento de la piel en el área tratada, que puede llegar a ser dolorosa o causar llagas.
- **Cistitis:** Irritación de la vejiga que puede causar dolor al orinar o necesidad frecuente de orinar.

- **Problemas intestinales:** La radioterapia puede afectar el funcionamiento normal del colon, lo que lleva a diarrea, estreñimiento o dolor abdominal.
- **Disfunción sexual:** En mujeres, la radioterapia en el área pélvica puede afectar la función sexual debido a la irritación de los órganos reproductivos. En hombres, puede causar disfunción eréctil.

4. Efectos Adversos de las Terapias Dirigidas

Las terapias dirigidas son tratamientos que atacan de manera específica ciertas moléculas involucradas en el crecimiento tumoral.

4.1. Efectos Comunes:

- **Reacciones cutáneas:** Enrojecimiento, acné o erupciones en la piel, especialmente con terapias como los inhibidores de EGFR.
- **Hipertensión:** Algunas terapias dirigidas pueden aumentar la presión arterial.
- **Problemas gastrointestinales:** Náuseas, vómitos o diarrea son efectos secundarios comunes.
- **Hematológicos:** Pueden causar disminución de los glóbulos blancos, lo que predispone a infecciones.

6.5. COMPLICACIONES

Complicaciones del Cáncer de Cólon y Recto

1.1. Obstrucción Intestinal

- **Descripción:** El crecimiento tumoral puede bloquear parcial o completamente el lumen del colon o el recto, lo que impide el paso de los alimentos y las heces.
- **Síntomas:** Dolor abdominal, distensión abdominal, náuseas, vómitos y cambios en los hábitos intestinales (estreñimiento o diarrea).
- **Tratamiento:** El tratamiento incluye descompresión con una sonda nasogástrica, tratamiento quirúrgico o, en algunos casos, la colocación de un stent para aliviar la obstrucción.

1.2. Perforación del Intestino

- **Descripción:** La infiltración del tumor en la pared del colon o recto puede debilitarla, provocando una perforación. Esto puede llevar a la fuga de contenido intestinal en la cavidad abdominal, lo que genera una **peritonitis**.
- **Síntomas:** Dolor abdominal agudo, fiebre, náuseas, vómitos y signos de shock.

- **Tratamiento:** La perforación intestinal requiere una intervención quirúrgica urgente para reparar la perforación y limpiar la cavidad abdominal, seguido de tratamiento antibiótico.

1.3. Sangrado Gastrointestinal

- **Descripción:** Los tumores en el colon o recto pueden ulcerarse y sangrar, lo que puede dar lugar a hemorragias visibles en las heces (heces negras o con sangre) o a un sangrado oculto que cause anemia.
- **Síntomas:** Hemorragia visible en las heces, fatiga, palidez, dificultad para respirar si se desarrolla anemia grave.
- **Tratamiento:** El tratamiento puede incluir transfusiones de sangre, endoscopia para localizar y controlar el sangrado, y, en casos graves, cirugía.

1.4. Metástasis a Órganos Distantes

- **Descripción:** El cáncer colorrectal puede diseminarse a otros órganos, como el hígado, los pulmones, los ganglios linfáticos o los huesos, lo que agrava el pronóstico y complica el tratamiento.
- **Síntomas:** Los síntomas dependen de la localización de las metástasis. En el hígado, por ejemplo, puede haber dolor en el abdomen superior derecho, ictericia o pérdida de peso.
- **Tratamiento:** El tratamiento para las metástasis incluye quimioterapia, cirugía para la resección de las metástasis en el hígado o pulmones, o terapias dirigidas.

2. Complicaciones del Tratamiento

2.1. Efectos de la Cirugía

La cirugía para el cáncer colorrectal es uno de los tratamientos más comunes, pero puede estar asociada a diversas complicaciones.

- **Infección de la herida quirúrgica:** Puede ocurrir después de cualquier cirugía y es más común en pacientes con comorbilidades o en aquellos que han recibido quimioterapia o radioterapia.
- **Fístulas:** Son conexiones anormales entre el colon y otros órganos, como la vagina, la piel o el tracto urinario, que pueden ocurrir después de una cirugía en la región pélvica o rectal.
- **Estenosis anastomótica:** Después de la resección y anastomosis (unión) de los extremos del colon o recto, puede formarse una cicatriz que estrecha el lumen intestinal y puede causar obstrucción a largo plazo.



- **Incontinencia fecal:** Puede ser una complicación después de la cirugía en el área rectal, especialmente si se ha realizado una resección rectal extensa.

2.2. Efectos de la Quimioterapia

La quimioterapia para el cáncer colorrectal, aunque eficaz, puede generar una variedad de efectos secundarios.

- **Neutropenia:** La quimioterapia puede reducir el número de glóbulos blancos en la sangre, aumentando el riesgo de infecciones graves.
- **Anemia:** La disminución de los glóbulos rojos puede causar fatiga, debilidad y dificultad para respirar.
- **Náuseas y vómitos:** Aunque estos efectos pueden ser controlados con medicamentos, son comunes durante el tratamiento.
- **Neuropatía periférica:** Los medicamentos de quimioterapia, como el oxaliplatino, pueden causar daño a los nervios periféricos, lo que resulta en hormigueo, dolor o debilidad en las manos y pies.
- **Mucositis:** Inflamación y úlceras en la boca y el tracto gastrointestinal que dificultan la alimentación y la deglución.

2.3. Efectos de la Radioterapia



La radioterapia en el tratamiento del cáncer colorrectal puede generar efectos adversos relacionados con la irradiación de los tejidos cercanos al tumor.

- **Cistitis:** Irritación de la vejiga que puede llevar a micción frecuente, dolor al orinar y enuresis.
- **Proctitis:** Inflamación del recto que puede causar dolor, diarrea y sangrado.
- **Fatiga:** Un efecto común de la radioterapia, que puede durar semanas o meses después de finalizar el tratamiento.
- **Disfunción sexual:** En mujeres, la radioterapia pélvica puede afectar los órganos reproductivos, provocando sequedad vaginal, dolor durante las relaciones sexuales o problemas menstruales. En los hombres, puede causar disfunción eréctil.

2.4. Efectos de las Terapias Dirigidas y Inmunoterapia

Las terapias dirigidas y la inmunoterapia, aunque más específicas, también pueden causar efectos adversos.

- **Erupciones cutáneas:** Las terapias dirigidas a las proteínas EGFR pueden causar erupciones similares al acné en la piel.
- **Hipertensión:** Algunos medicamentos dirigidos, como los inhibidores de VEGF, pueden aumentar la presión arterial.
- **Síntomas gastrointestinales:** Náuseas, diarrea o dolor abdominal son efectos comunes de las terapias dirigidas y la inmunoterapia.

3. Complicaciones a Largo Plazo

3.1. Recurrencia del Cáncer

A pesar de un tratamiento exitoso, el cáncer colorrectal puede recurrir localmente en el área del tumor primario o en otros órganos. El monitoreo regular es esencial para detectar recurrencias lo más temprano posible.

3.2. Obstrucción Crónica o Incontinencia

Después de la cirugía, especialmente en casos donde se ha realizado una resección extensa, los pacientes pueden desarrollar obstrucción intestinal crónica o incontinencia fecal. Estas complicaciones requieren un manejo continuo y, a menudo, una modificación de los hábitos alimentarios y de estilo de vida.

3.3. Problemas Psicológicos y Emocionales

El tratamiento del cáncer colorrectal y sus complicaciones pueden tener un impacto significativo en la salud mental del paciente, causando depresión, ansiedad o trastornos de estrés postraumático debido a los efectos secundarios del tratamiento y los cambios en la calidad de vida.



6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

La referencia y contrarreferencia en el manejo del cáncer de colon y recto son esenciales para garantizar que los pacientes reciban un tratamiento adecuado y oportuno en los niveles de atención más adecuados. A continuación se presentan los criterios:

1. Criterios de Referencia

Los criterios para remitir a un paciente a un nivel de atención especializado (generalmente a un oncólogo o a un centro de tratamiento especializado) incluyen:

- **Diagnóstico confirmado de cáncer de colon o recto:** Pacientes con diagnóstico histológico confirmado de cáncer colorrectal que requieren tratamiento quirúrgico, quimioterapéutico, radioterapéutico o una combinación de estos.

- **Tumores localmente avanzados o metastásicos:** Pacientes con cáncer colorrectal en estadios avanzados que requieren un manejo multidisciplinario con cirugía y quimioterapia, o radioterapia en algunos casos.
- **Comorbilidades complejas:** Pacientes con enfermedades concomitantes graves que requieren un enfoque integral en centros de oncología de nivel terciario.
- **Falta de respuesta al tratamiento inicial:** Pacientes que no responden adecuadamente a los tratamientos estándar o que experimentan recaídas tempranas.
- **Evaluación de opciones quirúrgicas complejas:** Pacientes que requieren procedimientos quirúrgicos complejos, como resección de metástasis hepáticas, resección abdominoperineal o cirugía pélvica extensa.

2. Criterios de Contrarreferencia

Una vez que el paciente ha recibido tratamiento en un centro especializado, puede ser contrarreferido a un nivel de atención primaria o secundaria para su seguimiento y monitoreo a largo plazo. Los criterios de contrarreferencia incluyen:

- **Tratamiento quirúrgico exitoso:** Pacientes que han recibido tratamiento quirúrgico exitoso y necesitan seguimiento regular (consulta postoperatoria, evaluación de recidiva).
- **Remisión completa:** Pacientes que han respondido positivamente al tratamiento (quimioterapia, radioterapia) y no presentan signos de metástasis o recurrencia.
- **Manejo de efectos secundarios y calidad de vida:** Pacientes que requieren manejo de los efectos secundarios del tratamiento (como manejo de la diarrea postquirúrgica, control de dolor, manejo de estomas) que pueden ser supervisados en centros de atención primaria o secundaria.
- **Monitoreo de recidiva:** Pacientes que, tras el tratamiento, necesitan monitoreo de marcadores tumorales, realización de pruebas de imagen para detectar recurrencias, o manejo de complicaciones a largo plazo como la obstrucción intestinal.

3. Importancia de la Referencia y Contrarreferencia

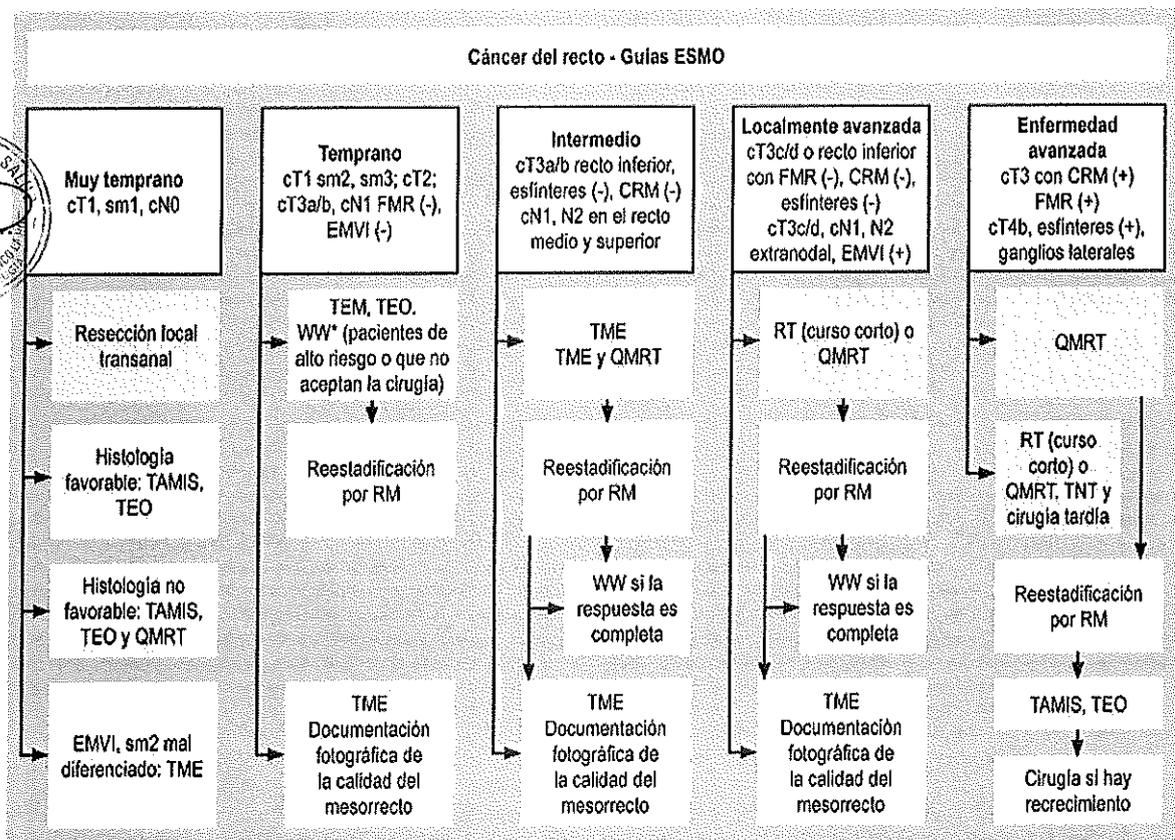
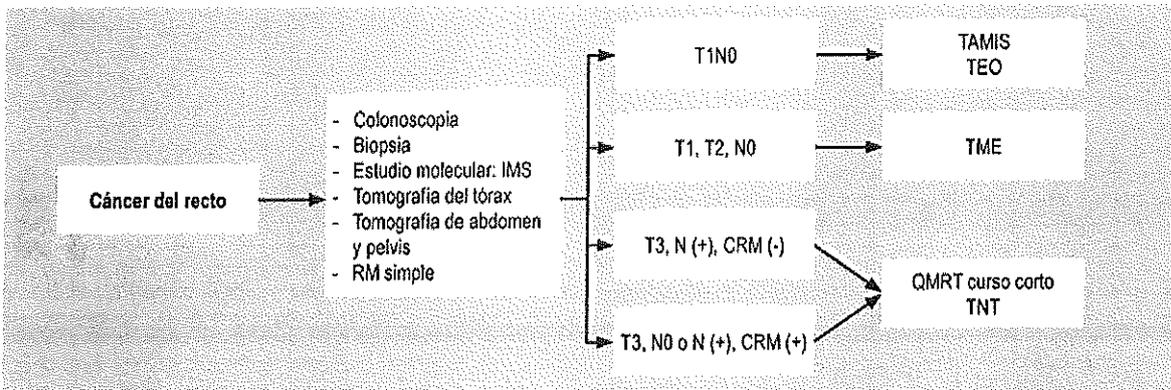
- **Optimización de los recursos:** La referencia a centros de mayor complejidad permite que los recursos se utilicen de manera eficiente, asegurando que los pacientes reciban atención especializada cuando sea necesario.
- **Continuidad de la atención:** La contrarreferencia permite que los pacientes reciban seguimiento adecuado en sus centros de salud locales, reduciendo la carga en



hospitales de mayor nivel y promoviendo la atención continua y accesible para el paciente.

- **Coordinación multidisciplinaria:** Asegura que el tratamiento sea coordinado entre los distintos niveles de atención y equipos médicos (cirujanos, oncólogos, radioterapeutas, etc.) para un manejo integral y personalizado del paciente.

6.7. FLUXOGRAMA



VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS O BIBLIOGRAFÍA

1. **American Cancer Society.** (2024). *Colorectal cancer*. Recuperado de: <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer.html>
Esta página de la American Cancer Society ofrece una visión completa sobre el cáncer de colon y recto, incluyendo tipos, factores de riesgo, síntomas, diagnóstico y opciones de tratamiento.
2. **National Cancer Institute.** (2024). *Colorectal cancer*. Recuperado de: <https://www.cancer.gov/types/colorectal>
El Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU. proporciona información detallada sobre el cáncer de colon y recto, incluyendo su diagnóstico, tratamiento, genética y ensayos clínicos.
3. **World Health Organization (WHO).** (2023). *Colorectal cancer*. Recuperado de: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
La Organización Mundial de la Salud ofrece estadísticas globales sobre el cáncer de colon y recto, además de estrategias de prevención y diagnóstico temprano.
4. **Brenner, H., & Kloor, M.** (2021). *Colorectal cancer: Epidemiology, risk factors, and prevention*. *The Lancet Oncology*, 22(4), 520-531.
DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30534-3
Revisión sobre los factores de riesgo del cáncer colorrectal, incluyendo la genética, los hábitos dietéticos y la importancia del cribado.
5. **Tao, Y., & Zhang, X.** (2020). *Colorectal cancer: Molecular biology, diagnosis, and management*. *International Journal of Cancer*, 147(5), 1237-1245.
DOI: 10.1002/ijc.32873
Artículo que revisa los aspectos moleculares del cáncer colorrectal y las últimas novedades en cuanto a diagnóstico y terapias dirigidas.
6. **Sinicrope, F. A., & Rego, R. L.** (2020). *Colorectal cancer: Genetics, molecular pathogenesis, and therapeutic implications*. *Gastroenterology*, 158(2), 320-334.
DOI: 10.1053/j.gastro.2019.10.051
Revisión detallada sobre la biología molecular del cáncer de colon y recto, con énfasis en las mutaciones genéticas y las opciones terapéuticas emergentes.
7. **De Gramont, A., & Weiser, M. R.** (2021). *Colon cancer: Current treatment algorithms*. *Oncology*, 35(3), 112-123.
DOI: 10.1159/000514063
Revisión sobre las opciones de tratamiento para el cáncer de colon, incluyendo cirugía, quimioterapia y terapias biológicas.
8. **Levin, B., & Lieberman, D.** (2022). *Screening and prevention of colorectal cancer*. *New England Journal of Medicine*, 367(7), 659-670.
DOI: 10.1056/NEJMra1206080
Artículo que aborda las estrategias de prevención y cribado del cáncer de colon y recto, incluyendo la detección mediante colonoscopia y otras pruebas de imagen.
9. **Brenner, H., & Egger, M.** (2021). *Impact of colorectal cancer screening on colorectal cancer mortality: A systematic review and meta-analysis*. *Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 6(4), 291-297.
DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00029-1
Estudio que analiza la efectividad del cribado en la reducción de la mortalidad por cáncer colorrectal.
10. **Hussain, R. M., & Ahmed, H.** (2020). *Advanced colorectal cancer: Current treatment and future directions*. *Journal of Clinical Oncology*, 38(3), 197-208.
DOI: 10.1200/JCO.19.02160
Revisión de las opciones de tratamiento para el cáncer colorrectal avanzado, incluidos los enfoques con inmunoterapia y terapias de combinación.



GUÍA PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA

I. FINALIDAD.

Contribuir en la mejora de la calidad de atención de pacientes con el diagnóstico de cáncer de mama, en el HOSPITAL CARLOS LANFRANCO LA HOZ (HCLLH) brindando las recomendaciones en base a la mejor evidencia científica para toma de decisiones en la atención sanitaria.

II. OBJETIVO.

- Establecer los criterios de diagnóstico y tratamiento oportuno de los pacientes con cáncer de mama según las recomendaciones de la Guía Práctica Clínica, como estrategia para mejorar la calidad de la atención en los pacientes del HCLLH.
- Fortalecer el conocimiento científico para servir de guía de apoyo en las tomas de decisiones en salud dentro del marco del manejo multidisciplinario.
- Reducir la variabilidad en el manejo del cáncer de mama.
- Brindar el sustento para la aprobación de los insumos médicos para cirugía y medicamentos de alto costo.

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN.

La presente Guía de Práctica Clínica es de aplicación y cumplimiento obligatorio en todas las unidades de organización del HCLLH.

IV. PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR.

DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE CANCER DE MAMA

NOMBRE	CODIGO
Neoplasia maligna de mama o areola	C50.0
Neoplasia maligna de porción central de mama	C50.1
Neoplasia maligna de cuadrante superior interno de mama	C50.2
Neoplasia maligna de cuadrante inferior interno de mama	C50.3
Neoplasia maligna de cuadrante superior externo de mama	C50.4
Neoplasia maligna de cuadrante inferior externo de mama	C50.5
Neoplasia maligna de porción axilar de mama	C50.6
Neoplasia maligna de mama con lesión invasiva	C50.8
Neoplasia maligna de mama, no especificada	C50.9

4.1. NOMBRE Y CÓDIGO

Cáncer de mama- CIE 10: C 50.0- C50.9



V. CONSIDERACIONES GENERALES.

5.1. DEFINICIÓN

El cáncer de mama se constituye por el crecimiento y proliferación celular anormal que se origina en el tejido mamario, a nivel de los conductos o lobulillos, denominándose carcinoma ductal y lobulillar respectivamente

5.2. ETIOLOGÍA

La etiología de la mayoría de los casos de cáncer de mama es desconocida, sin embargo, se han establecido numerosos factores relacionados con la aparición del cáncer de mama. Estos factores incluyen sexo femenino, edad, historia familiar o hereditaria de cáncer de mama en edad temprana, historia reproductiva, obesidad, consumo de alcohol, uso prolongado de terapia hormonal de reemplazo, previa exposición a radiación en la pared torácica, enfermedad benigna de la mama y el estilo de vida; sin embargo, no está muy claro cuál de estos factores predominan sobre otros para el inicio de la patogénesis del cáncer ⁽²⁾. En conclusión, la etiología del cáncer de mama es multifactorial y varios factores han sido implicados, los cuales pueden actuar de forma independiente o en combinación.

5.3. FISIOPATOLOGÍA

El cáncer de mama se presenta con mayor incidencia en la etapa reproductiva, esta observación ha permitido reconocer a las hormonas sexuales producidas por los ovarios o la glándula suprarrenal como factores involucrados en la patogénesis del cáncer de mama



Existen dos tipos de receptores de estrógeno (RE), RE alfa y RE-BETA. El RE alfa está presente en la mama, los ovarios y el endometrio. El rol del RE-BETA en la carcinogénesis aún es tema de controversia, en cambio el rol del RE alfa si está bien establecido. Ambos receptores tienen dominio de unión al ADN y están presentes en el núcleo y el citosol.

Cuando el estrógeno ingresa a la célula, se une al RE y este complejo migra hacia el núcleo y permite así la transcripción de proteínas que inducen cambios en la célula. De esta manera, las propiedades proliferativas del estrógeno pueden tener efectos deletéreos en las pacientes que expresan grandes cantidades de estos receptores intracelularmente

El rol de los estrógenos en la progresión del cáncer de mama se basa en 2 hipótesis. El primero, referido a los efectos genotóxicos de los estrógenos a través de la generación de radicales libres y el segundo a los estrógenos que inducen proliferación de las células premalignas y malignas.

Otra proteína relacionada con la fisiopatología es la proteína HER2 que forma grupos dentro de la membrana celular de las células malignas. Su mecanismo en la carcinogénesis permanece aún desconocido, pero se sabe que su sobreexpresión se asocia a un rápido crecimiento tumoral, menor supervivencia, mayor riesgo de

recurrencia postcirugía y pobre pronóstico con los agentes terapéuticos convencionales.

Hanahan y Weinberg y colaboradores brindaron a la Oncología una visión conceptual para facilitar la comprensión de la compleja biología del cáncer a través de los sellos del cáncer que comprenden 8 capacidades biológicas adquiridas: mantenimiento de la señalización proliferativa, evadir los supresores del crecimiento, resistir la muerte celular o apoptosis, permitir la inmortalidad replicativa, inducir la angiogénesis, la reprogramación del metabolismo energético, evadir la destrucción por el sistema inmune, la activación de la invasión y la metástasis así como 2 características habilitantes: la inestabilidad genética y la inflamación.

5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

El cáncer de mama (CM), es el tipo de neoplasia más común a nivel mundial. Según datos globales de la OMS (2021) se diagnosticaron más de 2,2 millones de casos en el 2020, arrojando que 685,000 mujeres fallecieron como consecuencia de esta enfermedad en ese año, lo que representa la mortalidad de una de cada tres mujeres, siendo cifras alarmantes debido a que en el reporte del año 2018 se había diagnosticado aproximadamente 2,1 millones de casos de CM, ocurriendo 626,679 decesos en ese año lo que representaba casi uno de cada cuatro casos de cáncer entre mujeres. Además, 7,8 millones de mujeres seguían con vida luego de ser diagnosticadas con CM, lo que hace que este cáncer sea el de mayor prevalencia en el mundo. El CM afecta a las mujeres de cualquier edad después de la pubertad en todos los países del mundo, pero las tasas aumentan en su vida adulta.



Aunque la enfermedad se presenta en todo el mundo, su incidencia, mortalidad y tasas de supervivencia varían considerablemente entre las diferentes partes del mundo, lo que podría deberse a muchos factores, como la estructura de la población, el estilo de vida, los factores genéticos y el medio ambiente. Los países desarrollados, vienen presentando un aumento en la incidencia y una disminución en la mortalidad del CM. En los Estados Unidos, la tasa de incidencia del CM ha aumentado del 2010 al 2019, la tasa aumentó un 0,5 % anual, en gran medida impulsada por la enfermedad en estadio localizado y con receptores hormonales positivos; por el contrario, las tasas de mortalidad por CM han disminuido constantemente a un ritmo de 1,3 % anual de 2011 a 2020. En los países en vías de desarrollo presentaron mayor proporción de aumento en las tasas de incidencia y mortalidad de CM, ya que aumentaron en 55 % y 58 % respectivamente en menos de 20 años.

Según la OPS, en el 2020, en las Américas (América del Norte, América Central y América del Sur), más de 462,000 mujeres fueron diagnosticadas con CM, y casi 100,000 mueren a causa de esta enfermedad, presentando una tasa de mortalidad del 21.6%, manifestando que, si las tendencias actuales continúan, para el año

2030, se prevé que el número de mujeres diagnosticadas con CM aumente en un 32%.

En América Latina y el Caribe, el CM es el cáncer más común entre las mujeres y es el segundo en mortalidad. Varios países de América Latina y el Caribe tienen algunas de las tasas más altas de riesgo de muerte por CM, lo que destaca las inequidades de salud en la Región.

En América Latina, se presenta la misma situación, puesto que también es la causa más común de muerte por cáncer en las mujeres latinoamericanas. Según la OPS (2021) ocurrieron más de 210,000 nuevos diagnósticos de CM en América Latina y el Caribe, y casi 68,000 muertes, así mismo, la proporción de mujeres afectadas por la enfermedad antes de los 50 años (32%) es mucho mayor en estos países que en América del Norte (19%). Según Globocan, igual situación se presentó en Latinoamérica en el 2020, donde el CM ocupó el segundo lugar de la mortalidad entre los cinco cánceres más frecuentes, excluido el cáncer de piel no melanoma, teniendo una incidencia de 210,100 (14.3%) de nuevos casos; una mortalidad de 57,984 (8.1%) personas y una prevalencia en los últimos cinco años de 710,039 casos que representaron 213.65 de cada 100,000 personas presentaron CM.

En el Perú en el 2020, esta neoplasia ocupaba el primer lugar de prevalencia de las enfermedades cancerígenas en mujeres con 6,860 casos (18.5%), de las cuales fallecieron 1,824 mujeres en ese año. Además, en el periodo de 2015 al 2020, se presentaron 22,486 casos, lo que representaba que 135 de cada 100,000 mujeres presentaron CM en el último quinquenio en el país. Asimismo, en el 2020 se presentó una incidencia de 35.9% y una tasa de mortalidad de 9.1%.



Los países en desarrollo están sujetos a serios problemas de acceso a servicios de salud, diagnósticos y tratamientos modernos. Solo entre el 20 % y el 50 % de los pacientes en países de ingresos bajos y medianos se diagnostican en los estadios I y II, mientras que, en los países de ingresos altos, el 70 % de los casos se diagnostican en estadios tempranos. El diagnóstico temprano del cáncer conduce a un aumento significativo en las tasas de supervivencia de los pacientes y a enfoques terapéuticos más efectivos. Según estudios, la probabilidad de diagnóstico de cáncer de mama en etapas tempranas está directamente relacionada con los ingresos y el nivel educativo de los pacientes. En un gran número de países avanzados del mundo, la incidencia del CM aumentó significativamente debido a los programas de mamografía de detección a principios del siglo XX.

Los cambios en los factores de riesgo han llevado a un aumento en la prevalencia del CM, la cual aumenta cada día. Aunque la detección temprana de personas con esta neoplasia puede reducir la carga cancerígena; los efectos secundarios, el sobrediagnóstico y el aumento de los costos son las desventajas de este método. La clasificación de las mujeres en función de los factores de riesgo de CM puede

ser eficaz para mejorar los métodos sin riesgos y diseñar programas de detección específicos.

5.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

5.5.1. Medio Ambiente

a) Factores hormonales exógenos

Anticonceptivos orales (ACO): Los estudios epidemiológicos en general no han demostrado una asociación entre el uso de ACO y el riesgo de cáncer de mama.

En tres grandes estudios prospectivos de cohortes, incluyendo el Estudio de Salud de Enfermeras, el estudio Royal College of General Practitioners (RCGP) y el estudio anticonceptivo de la Oxford-Family Planning Association; ni el uso de anticonceptivos a largo plazo ni el uso actual de ACO se asociaron con un mayor riesgo de cáncer de mama.

Un estudio de casos y controles basado en la población evaluó a las mujeres de 35 a 64 años (4574 mujeres con cáncer de mama y 4682 controles), de las cuales más del 75% estaban usando o habían usado ACO. Los riesgos relativos (RR) del cáncer de mama para el uso actual o anterior de ACO fueron de 1.0 (IC 95%, 0.8-1.2) y 0.9 (IC del 95%, 0.8 - 1.0), respectivamente. El riesgo de cáncer de mama no se asoció con la dosis de estrógeno, la duración del uso, la iniciación a una edad temprana (edad <20 años) ni a la raza.

Un metaanálisis de estudios de cohorte prospectivos (13 estudios, que incluyeron 11.722 casos y más de 850.000 mujeres) informó un aumento no significativo en los usuarios de ACO en comparación con los no usuarios (RR 1.08, IC 95%, 0.99 -1.17).

Los datos sobre el riesgo de cáncer de mama en las pacientes con ACO y antecedentes familiares de cáncer de mama también son conflictivos. En un estudio de casos y controles, el riesgo no aumentó en mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama. Por el contrario, una revisión de las mujeres que usaron ACO antes de 1975 (formulaciones de dosis altas) mostraron un aumento en el riesgo de cáncer de mama en aquellos que tenían un familiar de primer grado con cáncer de mama (RR 3,3, IC del 95%, 1.6 - 6.7). Sin embargo, el pequeño número de casos de cáncer de mama y las formulaciones de dosis altas utilizadas antes de 1975 limitan la generalización de este informe al uso actual de ACO. Los datos sobre el riesgo de cáncer de mama con el uso de ACO en las mujeres que son portadoras de mutaciones BRCA1 son inconsistentes.

Terapia de reemplazo hormonal: El Women's Health Initiative (WHI) evidenció un riesgo relativo de cáncer de mama de 1.26 en las mujeres con terapia de reemplazo hormonal combinada (estrógeno y progesterona) tras 5.2 años de tratamiento comparado con placebo.



b) Exposición a radiación

La irradiación torácica antes de los 30 años es un factor de riesgo para desarrollar cáncer de mama. Se ha descrito en mujeres jóvenes, sobre todo si recibió el tratamiento entre los 15 a 25 años, el riesgo relativo fue de 56.7 veces superior al de la población general.

Existe una relación importante entre el cáncer de mama y la exposición a repetidas dosis bajas de radiación, y directamente proporcional a una mayor dosis, menor edad al tiempo de exposición y mayor tiempo transcurrido desde la exposición.

5.5.2. Estilos de Vida

- **Actividad física:** Se ha demostrado que la actividad física continua reduce el riesgo de cáncer de mama de una manera dependiente de la frecuencia; una actividad modesta confiere una disminución del 2% en el riesgo y una actividad vigorosa una disminución del riesgo del 5%.
- **Obesidad:** La obesidad, específicamente en las mujeres postmenopáusicas, también se ha demostrado que aumenta el riesgo de cáncer de mama de 1.28 para las mujeres con sobrepeso (IMC 25 - 29.9) y obesas (IMC > 30) en comparación con las mujeres con peso adecuado. La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia se han estudiado como un factor de riesgo para las comorbilidades asociadas con la obesidad incluyendo las enfermedades cardiovasculares y la diabetes esto puede ayudar a explicar la relación entre la obesidad y el cáncer de mama.
- **Alcohol:** El consumo de alcohol de 5.0 a 9.9 g por día, equivalente a 3 a 6 bebidas por semana se ha asociado con un mayor riesgo de cáncer de mama.



5.5.3. Factores hereditarios

- **Historia familiar**

Los riesgos relativos varían según el número de familiares afectados y la edad de diagnóstico; se ha descrito que tener una historia familiar de madre o hermana con diagnóstico de cáncer de mama antes de los 50 años brinda un riesgo relativo ajustado de 1,69 y 1,66 respectivamente. En cambio, las mujeres con madre o hermana diagnosticada a los 50 años tienen un riesgo relativo de 1.37 y 1.52, respectivamente. Si la mujer tiene uno, dos, tres o más parientes afectados de primer grado presentan un riesgo relativo de 1.80, 2.93 y 3.90, respectivamente. Los cánceres de mama familiares comparten varias, pero no todas las características de los cánceres con predisposición genética (hereditarios). Es decir que los cánceres de mama familiar tienen mayor presencia en una familia más que en la población en general y esto se puede deber a variaciones genéticas en genes de baja penetrancia, ambiente compartido o combinaciones de estos factores (herencia multifactorial) ^(19,33,34).

- **Historia Hereditaria**

Los cánceres de mama por predisposición genética (hereditarios) se caracterizan por presentar variantes patogénicas en línea germinal (mutaciones genéticas) asociadas a una alta probabilidad de desarrollar cáncer, según la penetrancia se pueden clasificar en aquellos de alta penetrancia que incrementan de 5 a 20 veces más el riesgo de cáncer de mama; se consideran a los genes BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN y STK11. Las mujeres con variantes patogénicas en línea germinal de los genes BRCA1 o BRCA2 tienen riesgo de desarrollar cáncer de mama y éste oscila entre 65% y 72% para BRCA1 y de 45% a 69% para BRCA2 como riesgos acumulados hacia los 70 y 80 años respectivamente ^(35,36). Los genes de moderada penetrancia confieren de 1.5 a 5 veces más el riesgo de cáncer de mama y estos son ATM, CHEK2, y PALB2; el riesgo de cáncer de mama a lo largo de la vida va de 20% a 40%. Los genes de baja penetrancia que confieren un riesgo relativo de 0.7 a 1.5 veces más riesgo de cáncer de mama son TOX3, CAMK1D, SNRPB, ANKLE1, CASP8, etc ^(33,36-38).

Las variantes patogénicas relacionadas con la predisposición genética a cáncer de mama se heredan con un patrón de herencia autosómico dominante sin diferencia de género (rama materna o rama paterna). Dentro de los síndromes de predisposición genética a cáncer de mama se describen el Síndrome de cáncer de mama ovario hereditario (BRCA 1 / 2), Síndrome de Li-Fraumeni (TP53), Síndrome de Peutz Jeghers (STK11), Síndrome de Cowden (PTEN) y el Cáncer gástrico difuso hereditario (CDH1) ^(33,39-41).



5.5.4 Factores no Modificables

- **Sexo**

El sexo femenino es el factor de riesgo más importante para desarrollar cáncer de mama. El riesgo en mujeres para tener cáncer de mama es 1:8 comparado con los hombres que es de 1:1000 ⁽⁹⁾. La frecuencia en varones es de 1 caso por 200 pacientes mujeres y se asocia a una edad mayor de 50 años, historia familiar de cáncer de mama, patologías que condicionan incremento de los estrógenos séricos y ser portador de mutaciones en el gen BRCA2 ^(9,10).

- **Edad**

El riesgo de desarrollar cáncer de mama aumenta con la edad. La probabilidad de que una mujer desarrolle cáncer de mama desde el nacimiento hasta los 39 años es de 1:202, 1:26 de 40-59 años, y 1:28 de 60-69 años ⁽¹¹⁾.

- **Factores hormonales endógenos**

- ✓ Menarquia: El inicio tardío de la menarquia es considerado un factor protector. Un estudio evidenció que, por cada 2 años de retraso en el inicio de la menarquia, hubo una reducción del 10% en el riesgo de cáncer de mama (12,13).

- ✓ Primera gestación: Las mujeres que inician la etapa reproductiva a los 35 años tienen un riesgo de cáncer de mama de 1.6 veces más comparado con las mujeres que inician a los 26 a 27 años ⁽¹³⁾.
- ✓ Menopausia: La menopausia tardía está asociada con un riesgo alto de cáncer de mama ⁽¹⁴⁾.
- ✓ Gestación: La gestación y la lactancia disminuyen el riesgo de desarrollar cáncer de mama, ya que reducen el número de ciclos menstruales; por tanto, las mujeres nulíparas tienen un mayor riesgo del mismo ⁽¹⁵⁾.
- ✓ Los factores mencionados son relevantes para tumores luminales, en contraste con los tumores con fenotipo triple negativo, donde el embarazo temprano asociado a lactancia, y el uso temprano de anticonceptivos orales, podrían incrementar el riesgo de cáncer de mama ^(14,16).

Enfermedad de la mama

Enfermedad benigna de la mama: La enfermedad benigna de la mama se asocia con un riesgo de cáncer de mama. Las lesiones mamarias benignas sin atipia como la hiperplasia ductal, papilomas intraductales, adenosis esclerosante y fibroadenomas se asocian con un riesgo de cáncer de mama de 1.5 - 2 veces de la población general ⁽¹⁷⁾. Las mujeres portadoras de patología benigna con atipia tienen aproximadamente 4,3 veces mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama en comparación con la población general ^(18,19).

Carcinoma ductal in situ (CDIs) y lobular in situ (CLIs): La presencia de CDIs brinda un riesgo del 5% de desarrollar cáncer de mama contralateral a los 10 años y en el CLIS, el riesgo de desarrollar cáncer de mama es del 1% al año ⁽²⁰⁾.



VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS.

6.1. CUADRO CLÍNICO

6.1.1. Signos y Síntomas

Los signos y síntomas en el cáncer de mama temprano o localmente avanzado son hallazgos que se evidencian en el examen físico:

a) Inspección

Con el/la paciente sentado/a descubierto/a hasta la cintura y con las manos en ella, se observará las características de la mama siendo sugestivo de cáncer de mama la presencia de asimetría entre ellas, cambios de coloración en la piel, piel eritematosa, edematosa o con aspecto de "piel de naranja", ulceraciones, retracciones o bultos focales; orientación de los pezones y alteraciones en la areola, deformaciones o retracciones de éstos, eccemas y secreciones espontáneas

serosas o hemáticas. Finalmente se inspeccionan las axilas investigando la presencia de ganglios aumentados de volumen o infecciones superficiales.

b) Palpación

Con el/la paciente sentado/a con las manos en la cintura y si fuera necesario en decúbito dorsal con los brazos elevados y las manos detrás de la cabeza, se palparán ambas mamas completamente de manera radial o por cuadrantes, las regiones axilares, supraclaviculares e infraclaviculares en búsqueda de nódulos, adenomegalias y la evaluación de secreción por el pezón. La hipersensibilidad a la presión debe hacer sospechar en lesiones inflamatorias, en cambio un nódulo irregular, duro, móvil o no móvil, doloroso o no doloroso es característico de cáncer.

Las manifestaciones del cáncer metastásico son inespecíficas y dependen de la localización de las metástasis, y pueden ser tan variadas como dificultad respiratoria, tos, derrame pleural en el caso de metástasis pulmonar; náuseas y vómitos, cefalea, convulsiones en metástasis cerebral; dolor óseo, fracturas espontáneas o no en metástasis ósea; parestias y parestesias cuando hay compromiso medular y pérdida de peso, astenia entre otros.

6 1.2 Interacción cronológica

La Historia Natural del cáncer de mama clásicamente atraviesa cinco etapas: 1. «Incepción» (estado o condición que precede a la malignidad). 2. Crecimiento intraepitelial. 3. Invasión inicial con formación de masa tumoral. 4. Difusión regional. 5. Difusión sistémica. ⁽⁴²⁾

La primera etapa, donde el cáncer prolifera lentamente dentro del ducto (o, con menos frecuencia, dentro del lobulillo), ensanchando y desplazando el tejido circundante, pero sin invadir ni infiltrar la membrana basal ni las células mioepiteliales. A este tipo de cáncer se le conoce como "carcinoma in situ". ⁽⁴²⁾ La segunda etapa, es cuando el cáncer rompe la membrana basal e infiltra los tejidos vecinos. Este cáncer tiene la posibilidad de hacer metástasis o invasión por contigüidad de tejidos extra-mamarios. A este tipo de cáncer se le conoce como "carcinoma infiltrante". Estudios longitudinales en pacientes con diagnóstico de CDIs, revelan que solo entre el 20 al 50% desarrollan carcinoma de mama infiltrante donde se ubicó el CDIs ^(41,42).

El carcinoma infiltrante puede progresar por contigüidad e invadir estructuras vecinas convirtiéndose en un cáncer localmente avanzado y a través de diseminación linfática hacia los ganglios axilares, supraclaviculares, mediastinales e inflamatorios, y por vía hemática hacia otros órganos principalmente hígado, pulmones, huesos, cerebro, etc. ^(19,43)



6.2. DIAGNÓSTICO

6.2.1. Criterios de Diagnóstico

La evaluación del cáncer de mama se inicia con la anamnesis, el examen físico, se apoya con estudios de imagen y se confirma con los resultados anatomopatológicos (6,19,42)

a) Clasificación del cáncer de mama

- Clasificación histológica (6,18,19,42)

La OMS ha clasificado los tumores de mama según se muestra en la siguiente tabla:

Tabla N°1: Carcinoma de mama invasivo (sin lesiones micro invasivas ni lesiones papilares invasivas) OMS

1. Carcinoma invasivo de tipo no especificado (NST)
Carcinoma pleomórfico
Carcinoma con células gigantes estromales tipo osteoclastico
Carcinoma con características coriocarcinomas
Carcinoma con características melanóticas
2. Carcinoma lobular invasivo
Carcinoma lobular clásico
Carcinoma lobular sólido
Carcinoma lobular alveolar
Carcinoma lobular pleomórfico
Carcinoma túbulo lobular
Carcinoma lobular mixto
3. Carcinoma tubular
4. Carcinoma cribiforme
5. Carcinoma mucinoso
6. Carcinoma con características medulares
Carcinoma medular
Carcinoma medular atípico
Carcinoma invasivo NST con características medulares
7. Carcinoma con diferenciación apocrina
8. Carcinoma con diferenciación de células en anillo de sello
9. Carcinoma micropapilar invasivo
10. Carcinoma metaplásico de tipo no especificado





Carcinoma adenoescamoso de bajo grado
Carcinoma metaplásico tipo fibromatosis
Carcinoma mioepitelial
Tipos raros
11. Carcinoma con características neuroendocrinas
Tumor neuroendocrino bien diferenciado
Carcinoma neuroendocrino pobremente diferenciado (carcinoma de células pequeñas)
Carcinoma con diferenciación neuroendocrina
12. Carcinoma secretor
13. Carcinoma papilar invasivo
14. Carcinoma de células acínicas
15. Carcinoma mucoepidermoide
16. Carcinoma polimorfo
17. Carcinoma oncocítico
18. Carcinoma rico en lípidos
19. Carcinoma de células claras rico en glicógeno
20. Carcinoma sebáceo
21. Tumores tipo glándula salival, piel y anexos
Cilindroma
Hidradenoma de células claras
22. Tumores mio - epiteliales
Adenoma pleomórfico
Adenomioepitelioma
Carcinoma adenoide quístico

Fuente: Emad A Rakha ^(6,18)

b) Clasificación molecular del cáncer de mama

Con el desarrollo de técnicas que analizan los perfiles genéticos tumorales, se determinaron la presencia de diversos fenotipos o firmas moleculares, que clasifican molecularmente el cáncer de mama y de esta manera poder relacionar mejor el riesgo de recurrencia d la enfermedad ^(6,19). Esta clasificación molecular sugiere cuatro tipos de cáncer de mama: luminal A, luminal B, HER2 y basal-like. Existen varias formas de clasificar los subtipos, como se puede ver en la tabla 2 ^(6,18).

Tabla N°2: Clasificación molecular del cáncer de mama, según inmunofenotipo y comportamiento.

Subtipo	Inmunofenotipo	Comportamiento
Luminal A	*RE y RP: Alta expresión de receptores hormonales (>10%). * HER 2: No amplificado *KI 67%: Bajo índice de proliferación (<20%) *Baja carga tumoral.	*Subtipo menos agresivo y según la plataforma molecular multiparámetro de pronóstico favorable. *Bajo grado histológico. *Compromiso ganglionar bajo o ausente. *Tamaño tumoral pequeño. *Responden a tratamiento anti hormonal
Intermedio	* RE y RP: Pueden presentar niveles bajos de RE (+), RP (<20%)	*Plataforma molecular multiparámetro con pronóstico intermedio. No hay certeza en cuanto al grado de riesgo y respuesta a la terapia anti hormonal y terapia citotóxica.
Luminal B	*Her 2: Amplificado o no KI 67%: Alto índice de proliferación (>20%)	*Similar al luminal A, pero con plataforma molecular multiparámetro de pronóstico desfavorable. *Más frecuente en receptor estrógeno positivo y progesterona negativo. *Alto grado histológico. *Compromiso ganglionar y linfvascular extenso. *Tamaño tumoral grande.C12
Basal	*RE y RP: Negativos * Her 2: No amplificado *Triple negativo *Presencia de citoqueratinas: CK5/6, CK14, CK16 *KI 67%: Usualmente alto índice de proliferación (>20%)	*Habitualmente es un subtipo agresivo *Frecuentes en mujeres afroamericanas y pre-menopáusicas. *Alto grado histológico.
HER 2	*RE y RP: Muy baja o nula expresión *Her 2: Amplificado *KI 67%: Usualmente alto índice de proliferación (>20%)	*Subtipo altamente agresivo y de pobre pronóstico *Frecuentes en mujeres afroamericanas y pre-menopáusicas. *Alto grado histológico.

Fuente: Emad A Rakha^(6,18).



6.2.2. Diagnóstico diferencial

Dentro de los diagnósticos diferenciales debemos considerar los siguientes:

A. Patología benigna de la mama (19–23)

Las hormonas regulan el crecimiento de esta glándula, su maduración y diferenciación tisular por lo que pueden influir en el desarrollo de enfermedades benignas. Ejemplo: Cambios fibroquísticos, Mastalgia o dolor mamario, Tumores benignos como Fibroadenoma, Papiloma intraductal, etcétera.

B. Patología inflamatoria y/o infecciosa (19–23)

Mastitis aguda, Mastitis crónica, Absceso mamario, etc.

C. Patología maligna de la mama de otros sitios primarios

La incidencia de metástasis a la mama varía de 1.7% a 6.6% en series de autopsias, debido a la inclusión o no de pacientes con leucemia o linfoma en los diferentes reportes. Se ha descrito mayormente en linfomas/leucemias y melanomas. Menos frecuentemente en carcinoma de pulmón, ovario, estómago e infrecuentemente en tumores carcinoides, hipernefomas, cáncer hepático, páncreas, cérvix, endometrio y vejiga (19–23)

6.3. EXÁMENES AUXILIARES

6.3.1. De Patología Clínica

Dentro de los exámenes de laboratorio debemos considerar un hemograma completo, perfil hepático, perfil renal y el nivel de los marcadores tumorales.

En cáncer de mama, el antígeno carcinoembrionario (CEA), el antígeno del cáncer (CA 125) y el antígeno del cáncer 15-3 (CA 15-3) son los marcadores séricos más empleados, y pueden ser empleados para monitorizar la enfermedad, determinar el pronóstico y ayudar en el plan de tratamiento, aunque su utilidad permanece discutible. La Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) realiza una recomendación para el uso de marcadores tumorales en la prevención, tamizaje, tratamiento y seguimiento del cáncer de mama. Los marcadores tumorales que han mostrado utilidad clínica y han sido recomendados en la práctica incluyen el CA 15-3, CA 27.29, CEA, el receptor de estrógeno (RE), el receptor de progesterona (RP), el receptor de factor de crecimiento epidérmico 2 (HER), el activador plasminógeno Uroquinasa (uPA), Inhibidor activador del plasminógeno 1 (PAI-1) y la evaluación de multiparámetros por expresión de genes. (6,18,19,42)



A. Marcador tumoral Antígeno Carcino-embriionario (CEA)

El CEA pertenece a una familia de glicoproteínas de superficie relacionadas; ampliamente utilizado en la práctica clínica. Este es un marcador de cáncer colorrectal, gastrointestinal, pulmonar y cáncer de mama (56). La elevación continua de CEA en cáncer de mama puede deberse a una falta de respuesta al tratamiento o por recurrencia de la enfermedad. La elevación de CEA puede ser el primer signo de recurrencia después de finalizado el tratamiento, el tiempo estimado desde la elevación del CEA a la recurrencia clínica es de aproximadamente 5 meses. Debido a la falta de sensibilidad y especificidad, este marcador no puede ser utilizado para el tamizaje en poblaciones asintomáticas o en poblaciones de alto riesgo de cáncer o cómo utilizado en forma independiente para el diagnóstico del cáncer. Sin embargo, puede ser utilizado como apoyo al diagnóstico, estadiaje clínico, detección de recurrencia en pacientes que han sido sometidos a cirugía y para monitorizar la respuesta al tratamiento en pacientes que han recibido quimioterapia o radioterapia. (6,18,19,42)

B. Marcador tumoral Antígeno del cáncer (CA) 15-3

El CA 15-3 es una proteína que contiene un carbohidrato llamado mucina (MUC). Este carbohidrato es una glicoproteína transmembrana con dominio extracelular formado por una glicoproteína glicosilada. La variación en la extensión de la glicosilación es lo que distingue sus características entre los diferentes tejidos. En la mama, el contenido del carbohidrato es aproximadamente 50%. Las funciones fisiológicas de MUC1 no están completamente entendidos, pero parece reducir la interacción entre las células y puede inhibir la lisis celular ^(6,18,19,42)

Los niveles de CA 15-3 pueden ser utilizados para el tamizaje del cáncer de mama, sin embargo, se ha reportado elevado en patología benigna mamaria y hepática. Es más útil para determinar el pronóstico en cáncer de mama y monitorizar la eficacia del tratamiento, se conoce que concentraciones séricas elevadas son más frecuentes en estados de la enfermedad avanzada o cuanto mayor es el tamaño tumoral. Esto sugiere que el CA 15-3 debe ser considerado como un examen complementario para evaluar la recurrencia de cáncer de mama; se ha reportado que el CA 15-3 es un factor pronóstico independiente en pacientes con cáncer de mama metastásico ^(6,18,19,42)



6.3.2. De Imágenes

Mamografía

La mamografía como método diagnóstico está asociada a una alta sensibilidad, pero a una baja especificidad comparado con la mamografía de tamizaje. La mamografía es reportada de acuerdo con el sistema BI – RADS

- Categoría 1: negativa a malignidad.
- Categoría 2: negativa a malignidad, pero con hallazgos de patología benigna, en estos casos la recomendación es la reanudación de tamizaje de rutina.
- Categoría 3: probable patología benigna, pero que requiere control cada 6 meses con mamografía por 1 a 2 años. Si la lesión se mantiene estable o se resuelve radiológicamente, el/la paciente debe reanudar el tamizaje de rutina. Si la lesión incrementa de tamaño o presenta cambios de características benignas es necesario biopsiar. La excepción a esta norma se dará si el/la paciente tiene fuerte historia familiar de cáncer de mama, en estos casos esta lesión deberá ser biopsiada desde el inicio.
- Categoría 4: resultado dudoso de malignidad.
- Categoría 5: alta sospecha de malignidad, en ambos casos es necesario la biopsia para confirmar el diagnóstico. Cuando se procede a la biopsia deberá haber concordancia entre los resultados patológicos y los hallazgos radiológicos, si esto no

ocurriera el estudio radiológico podría ser repetido y/o obtener una nueva muestra de biopsia, además si se requiriera una biopsia excisional también está indicado en pacientes con resultado patológico benigno y con imagen radiológica nueva concordante pasará a controles cada 6 meses con mamografía por 1 a 2 años y posteriormente reanudará screening de rutina.

- Categoría 6: Malignidad comprobada mediante biopsia, el uso de la mamografía en la prevención primaria ha demostrado reducir el riesgo de mortalidad relacionada al cáncer de mama en 23%, en mujeres entre 50 a 70 años, y una reducción de un 15% de mortalidad por cáncer de mama entre 40 a 50 años. En mujeres con predisposición genética como las portadoras de variantes patogénicas en genes de alta penetrancia como BCRA, el seguimiento con mamografía debe iniciarse hacia los 30 años de manera anual e intercalarse con resonancia de mamas anuales. En mujeres que recibieron tratamiento de radioterapia a nivel del mediastino por linfoma, debe iniciar los estudios de mamografía 10 años después de terminar la terapia.

Ecografía

La ecografía es un importante examen complementario para el diagnóstico de cáncer de mama, útil para establecer la diferencia entre quistes llenos de líquido y masas sólidas, además permite identificar y describir características sospechosas de malignidad en ganglios linfáticos. Cabe resaltar que es operador dependiente, por ello debe ser realizado por personal entrenado en la detección de neoplasias.

Resonancia magnética nuclear (RMN)

La resonancia magnética de mama no se recomienda rutinariamente, pero debe considerarse en los siguientes casos: paciente con antecedente de cáncer de mama familiar o las portadoras de variantes patogénicas en genes de alta penetrancia como BRCA 1 / BRCA 2 y TP53, cánceres lobulares, sospecha de multifocalidad, multicentricidad o compromiso bilateral, metástasis ganglionar axilar con tumor primario oculto, discrepancias entre los estudios radiológicos convencionales y el examen clínico e implantes mamarios. La RMN puede ser recomendada antes de quimioterapia neoadyuvante o cuando se evalúa la respuesta al tratamiento sistémico. Este estudio de imagen se referirá a institución Nivel III de mayor complejidad.

Estudios radiológicos de extensión

Los estudios de extensión de enfermedad habituales en cáncer de mama son radiografía de tórax, ecografía de abdomen y pelvis, en forma opcional los estudios tomográficos de acuerdo con signos y síntomas específicos.

Las tomografías computarizadas de tórax, abdomen y pelvis y gammagrafía ósea, puede ser considerado para los pacientes con ganglios axilares clínicamente positivos, tumores grandes (por ejemplo ≥ 5 cm), biología agresiva y signos clínicos,



síntomas o valores de laboratorio que sugieran presencia de metástasis. Los estudios de imágenes de cerebro se deben realizar en caso de sospecha clínica.

6.3.3. De Exámenes especializados complementarios

A. Biopsia (6,18,19,42)

La biopsia permite la confirmación patológica de las lesiones sospechosas. Se recomienda en todas las lesiones palpables, en lesiones informadas por mamografía como BIRADS 4 o 5 y lesiones sospechosas a criterio del oncólogo.

Los tipos de procedimientos para biopsias son las siguientes:

- Biopsia core obtenida manualmente o bajo guía ecográfica, es la más utilizada, en nódulos y/o distorsiones.
- Biopsia estereotáxica indicada para microcalcificaciones de alto riesgo o reciente aparición, que se visualizan por medio de ecografía. La sensibilidad para biopsia core por ecografía o estereotáxica es 97% - 99%.
- La biopsia excisional con colocación de arpón, en aquellas lesiones que no es posible una biopsia percutánea o lesiones indeterminadas por biopsia core. Para la evaluación de adenomegalias axilares se recomienda biopsia por trucut o biopsia por aguja fina.



B. Anatomía Patológica (6,18,19,42)

El reporte patológico de la pieza quirúrgica debe incluir:

- El tipo histológico según la clasificación de la OMS.
- El tamaño tumoral del componente infiltrante y el in-situ debe reportarse en porcentaje y/o la dimensión del área afectada.
- Con relación al grado tumoral, según Elston y Ellis, las características a determinar se basan en un sistema que considera aspectos morfológicos como la formación de túbulos, pleomorfismo nuclear e índice mitótico, asignando valores de 1 (favorable) a 3 (desfavorable) para cada característica. El grado histológico es determinado por la suma de los puntos Grado I = 3 a 5 puntos. Grado II = 6 a 7 puntos. Grado III = 8 a 9 puntos.

El puntaje se asigna de la siguiente manera:

• Túbulos

1 = 75% o más del tumor está compuesto por túbulos.

2 = 10% al 75 % está compuesto por túbulos

3 = Menos del 10% del tumor está compuesto por túbulos.

• Núcleo

1 = Pequeños y uniformes (similares a tejido vecino).

2 = Moderada variabilidad en tamaño y forma.

3 = Marcado incremento en tamaño y marcada irregularidad.

- Tasa mitótica en 10 campos de aumento mayor. Objetivo 40X y diámetro de 0.44 mm.

1 = 0 a 5 mitosis.

2 = 6 a 10 mitosis.

3 = 11 o más mitosis.

- Objetivo 40X y diámetro de 0.65 mm.

1 = 0 a 9 mitosis.

2 = 10 a 19 mitosis

3 = 20 ó más mitosis

El tipo de bordes, determinando si son infiltrantes o no; para ello deben ser teñidos y se debe especificar la distancia del tumor con los bordes, piel y el lecho quirúrgico. Se considera bordes negativos cuando no hay tinta en el tumor para carcinoma de mama invasivo y al menos 2 mm en el carcinoma ductal in situ.

La disección axilar debe especificar el total de ganglios disecados, el número de ganglios con metástasis, el tamaño de los ganglios disecados y las dimensiones de las metástasis ganglionares, especificando si se trata de macrometástasis (> 2 mm), micro metástasis (0.2 a 2 mm) y células aisladas (< 0.2mm).

Además, debe informarse la permeación vascular y linfática, invasión perineural tumoral, la infiltración del tumor a piel, músculo, piel o pezón, el reporte de la presencia o ausencia de infiltración por células neoplásicas en los tejidos blandos peri-ganglionares y con relación a los pacientes con exposición a terapia neoadyuvante, debe considerarse el porcentaje de fibrosis y necrosis.

C. Estadificación según la AJCC. (6,18,19,42)

Todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de mama deben de contar con un estadiaje clínico y/o patológico según los lineamientos del Sistema TNM (Tumor, Node, Metastases) de la American Joint Commission of Cancer (AJCC) 8avo reporte.



Tabla N° 6: Clasificación del TNM AJCC 8^{avo} reporte.

Tumor primario (T)	
Tx	No se puede evaluar el tumor primario
T0	No existe evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
Tis (CDIs)	Carcinoma ductal in situ
Tis (Paget)	Enfermedad de Paget del pezón que no esté asociada con el carcinoma invasivo o carcinoma in situ (CDIs o CLIs) en el parénquima mamario subyacente. Los carcinomas del parénquima mamario asociados con la enfermedad de Paget se clasifican según el tamaño y las características de la enfermedad parenquimal subyacente anotando la presencia de la enfermedad de Paget.
T1	El tumor mide ≤ 20 mm en su mayor dimensión.
T1mi	El tumor mide ≤ 1 mm en su mayor dimensión.
T1a	El tumor mide > 1 mm, pero ≤ 5 mm en su mayor dimensión. (cualquier tamaño entre 1 a 1.9 debe redondearse a 2 mm)
T1b	El tumor mide > 5 mm, pero ≤ 10 mm en su mayor dimensión.
T1c	El tumor mide > 10 mm, pero ≤ 20 mm en su mayor dimensión.
T2	El tumor mide > 20 mm, pero ≤ 50 mm en su mayor dimensión.
T3	El tumor mide > 50 mm en su mayor dimensión.
T4	El tumor es de cualquier tamaño con extensión directa a la pared pectoral o a la piel (ulceración o nódulos cutáneos). *
T4a	Extensión a la pared torácica que no solo incluye adherencia o invasión al músculo pectoral.
T4b	Ulceración y/o nódulos satélites ipsilaterales y/o edema (incluyendo la piel de naranja), que no cumple el criterio de carcinoma inflamatorio.
T4c	Ambos, T4a y T4b
T4d	Carcinoma inflamatorio: Eritema que ocupa al menos un tercio de la mama. Edema y/o piel de de naranja y/o calor local en la mama con o sin unamasa palpable. Inicio rápido de los síntomas Tiempo de enfermedad ≤ 3 meses.
Ganglios Linfáticos – Clínico (N)	
Nx	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales (Ejm. Previamente resecados o no hay documentación del examen físico de la axila)
N0	No metástasis en los ganglios linfáticos.
N1	Metástasis móviles en el nivel axilar ipsilateral I y II.
N2	Metástasis clínicamente fijas o induradas en el nivel axilar ipsilateral I y II o metástasis en los ganglios de la cadena mamaria interna detectado clínicamente en la ausencia de metástasis ganglionar axilar clínicamente evidente**.
N2a	Metástasis clínicamente fijas o induradas en el nivel axilar ipsilateral I y II.
N2b	Metástasis en los ganglios de la cadena mamaria interna detectado clínicamente, en la ausencia de metástasis ganglionar axilar clínicamente evidente**.
N3	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales (Nivel axilar III) con o sin metástasis en el nivel axilar I - II o metástasis en cadena mamaria interna clínicamente detectada con metástasis clínicamente evidente en nivel I y II o





	metástasis ganglionar supraclavicular con o sin compromiso de la cadena mamaria interna.
N3a	Metástasis en ganglios linfáticos infraclavicular ipsilateral.
N3b	Metástasis en ganglios linfáticos de cadena mamaria interna y ganglios linfáticos axilares ipsilaterales.
N3c	Metástasis en ganglios linfáticos supraclavicular ipsilateral.
Patológico (pN)	
pNX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales (Ejemplo, extirpación previa o no se extirpó para un estudio patológico)
pN0	No se identificó metástasis en ganglios linfáticos regionales por histología
pN0(i-)	No hay metástasis ganglionar regional por histología ni IHC.
pN0(i+)	Células malignas en ganglio(s) linfático(s) regional(es) $\leq 0,2$ mm (detectado mediante H&E o IHC, incluyendo CTA)
pN0(mol-)	No hay metástasis ganglionar regional por histología ni IHC ni por hallazgos moleculares (RT-PCR).
pN0(mol+)	Hallazgos moleculares positivos (RT-PCR), pero no se detectó metástasis a ganglio linfático regional mediante histología o IHC
pN1	Micrometástasis; o metástasis en 1-3 ganglios linfáticos axilares; y/o metástasis en cadena mamaria interna con detección mediante biopsia de ganglio linfático centinela, pero sin detección clínica.
pN1mi	Micrometástasis (> 0.2 mm y/o > 200 células, pero no > 2 mm)
pN1a	Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos axilares, al menos una metástasis > 2 mm
pN1b	Metástasis en cadena mamaria interna con micrometástasis o macrometástasis detectado mediante biopsia de ganglio centinela, pero no detectado clínicamente.
pN1c	Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos axilares y en cadena mamaria interna con micrometástasis o macrometástasis detectado con biopsia de ganglio centinela, pero no detectado clínicamente.
pN2	Metástasis en 4-9 ganglios linfáticos axilares; o metástasis en cadena mamaria interna detectado clínicamente en ausencia de metástasis ganglionar axilar.
pN2a	Metástasis en 4-9 ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito tumoral > 2 mm)
pN2b	Metástasis en cadena mamaria interna detectado clínicamente en ausencia de metástasis ganglionar axilar.
pN3	Metástasis en ≥ 10 ganglios linfáticos axilares; o metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares (nivel III axilar); o metástasis en cadena mamaria interna ipsilateral en presencia de ≥ 1 ganglios linfáticos axilares positivos en el nivel I, II; o metástasis en > 3 ganglios linfáticos axilares y en cadena mamaria interna con micrometástasis o macrometástasis detectado mediante biopsia de ganglio centinela, pero no clínicamente; o metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales.
pN3a	Metástasis en ≥ 10 ganglios linfáticos axilares (por lo menos un depósito tumoral > 2 mm); o metástasis en los ganglios linfáticos infraclaviculares (nivel axilar III)
pN3b	Metástasis en cadena mamaria interna detectada clínicamente y en ≥ 1 ganglio linfático axilar positivo; o metástasis en > 3 ganglios linfáticos axilares y cadena mamaria interna con micrometástasis o macrometástasis detectado por biopsia de ganglio centinela, pero no clínicamente.
pN3c	Metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales supraclaviculares

Metástasis (M)	
M0	No hay evidencia clínica o radiográfica de metástasis a distancia
cM0(i+)	No hay prueba clínica o radiográfica de metástasis a distancia, pero sí detección de depósitos de células tumorales moleculares o microscópicas en la sangre circulante, médula ósea u otros tejidos ganglionares no regionales, que tienen $\leq 0,2$ mm en pacientes sin signos o síntomas de metástasis.
Hay metástasis a distancia según signos clásicos clínicos o radiográficos y/o M1*** confirmado por histología $> 0,2$ mm	
<p>*La invasión de la dermis no califica por sí solo para catalogarlo como T4. **Clínicamente detectado se define como detectado con estudios de imagen (excluyendo linfocintigrafía) o por examen clínico y teniendo características altamente sospechosas de malignidad o patología sospechosa de macrometástasis por aspiración con aguja fina. *** No se debe usar pM0, los casos son cM0 o cM1, y si la enfermedad cM1 se confirma mediante una biopsia, se debe usar pM1 H&E: Hematoxilina y Eosina, IHC: Inmunohistoquímica, CTA: Células tumorales aisladas, RT - PCR: Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa o reversa. Si el paciente ha recibido tratamiento neoadyuvante se debe de colocar antes del T o N el prefijo "y" ya sea clínica o patológico. Ejemplo: ypT, ycT, ypN, ycN. Si el paciente logra respuesta completa patológica descrito como ypT0 ypN0cM0, no se asigna ningún estadio clínico. El sufijo sn se utiliza cuando se realiza sólo la técnica del ganglio centinela sin disección ganglionar axilar subsecuente. Ejemplo: pN0 (sn)</p>	

Fuente: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®).
(6,18,19,42)



Tabla N° 7: Estadificación Anatómica del Cáncer de Mama, AJCC 8^{avo} reporte.

Estadificación Anatómica del Cáncer de Mama			
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1*	N0	M0
Estadio IB	T0	N1mi	M0
	T1*	N1mi	M0
Estadio IIA	T0	N1**	M0
	T1*	N1**	M0
	T2	N0	M0
Estadio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Estadio IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Estadio IIIC	Cualquier T	N3	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1
<p>T1 incluye T1mi ** Tumores T0 y T1 sólo con micrometástasis ganglionar son excluidos de los Estadios IIA y son clasificados como Estadio IB</p>			

Fuente: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®).
(6,18,19,42)

El 8º reporte del sistema de estadiaje TNM incluye grupos por estadio anatómico, así como dos grupos por estadio pronóstico, un grupo por estadio pronóstico clínico y otro grupo por estadio pronóstico patológico. (Tabla N°6 ,7 ,8 y Tabla N°9).

Los siguientes factores pronósticos fueron incorporados al 8º reporte de la estadificación TNM:

- Expresión del receptor de estrógeno (RE) y receptor de progesterona (RP): la prueba para RE y RP se realiza mediante inmunohistoquímica.
- Expresión de receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2): el HER2 se analiza mediante inmunohistoquímica o la hibridación fluorescente in situ (FISH)
- Grado histológico: el grado de un tumor se determina evaluando las características morfológicas, es decir, formación de túbulos, recuento mitótico y variabilidad y el tamaño y la forma de los núcleos celulares; asignando un puntaje entre 1 (más favorable) y 3 (menor favorable) para cada característica y sumando los puntajes. El Grado 1 corresponde a los puntajes entre 3 y 5, el Grado 2 a un puntaje de 6 o 7, y el Grado 3 a un puntaje de 8 o 9.
- Score de recurrencia: Para los pacientes con tumores < 5 cm con receptores hormonales positivos, HER2 negativo y ganglios negativos se utilizó el score de recurrencia de Oncotype Dx.



El panel de expertos de la AJCC identificó otros factores que también pueden brindar información pronóstica, pero no están formalmente incluidos en el sistema de estadificación: Ki-67, ensayos de expresión multigenes diferentes a Oncotype Dx, modelos de evaluación de riesgo, células tumorales circulantes y células tumorales metastásicas o diseminadas. (6,18,19,42)

Tabla N° 8 Estadificación según el Pronóstico Clínico del Cáncer de Mama, AJCC 8avo reporte. (6)

Estadificación según el Pronóstico Clínico del Cáncer de Mama					
TNM	Grado	HER2	RE	RP	Estadio
Tis N0 M0	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera	0
T1* N0 M0 TO N1mi M0	Grado 1	Positivo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IA
T1* N1mi M0		Negativo	Negativo	Positivo	IA
				Negativo	IA
			Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IA
			Negativo	Positivo	IA
				Negativo	IB
T1* N0 M0 TO N1mi M0 T1* N1mi M0	Grado 2	Positivo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IA
			Negativo	Positivo	IA



				Negativo	IA
		Negativo	Positivo	Positivo	IA
			Negativo	Negativo	IA
T1* N0 M0 T0 N1mi M0 T1* N1mi M0	Grado 3	Positivo	Positivo	Positivo	IA
			Negativo	Negativo	IA
		Negativo	Positivo	Positivo	IA
			Negativo	Negativo	IA
T0 N1° M0 T1* N1° M0 T2 N0 M0	Grado 1	Positivo	Positivo	Positivo	IA
			Negativo	Negativo	IA
		Negativo	Positivo	Positivo	IA
			Negativo	Negativo	IB
T0 N1° M0 T1* N1° M0 T2 N0 M0	Grado 2	Positivo	Positivo	Positivo	IB
		Negativo	Negativo	Negativo	IIA
			Positivo	Positivo	IIA
		Negativo	Positivo	Negativo	IB
T0 N1° M0 T1* N1° M0 T2 N0 M0	Grado 3	Positivo	Positivo	Positivo	IB
			Negativo	Negativo	IIA
		Negativo	Positivo	Positivo	IIA
			Negativo	Negativo	IIA
		Negativo	Positivo	Positivo	IB
			Negativo	Negativo	IIA
		Positivo	Positivo	Positivo	IIA
			Negativo	Negativo	IIA
T2 N1ª M0 T3 N0 M0	Grado 1	Positivo	Positivo	Positivo	IB
			Negativo	Negativo	IIA
		Negativo	Positivo	Positivo	IIA
			Negativo	Negativo	IIB
T2 N1ª M0 T3 N0 M0	Grado 2	Positivo	Positivo	Positivo	IB
			Negativo	Negativo	IIA
		Negativo	Positivo	Positivo	IIA
			Negativo	Negativo	IIB
	Grado 3	Positivo	Positivo	Positivo	IB



T2 N1ª M0 T3 N0 M0		Negativo		Negativo	IIA
				Positivo	IIA
				Negativo	IIB
			Positivo	Positivo	IIA
			Negativo	Negativo	IIB
T0 N2 M0 T1* N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1ª M0 T3 N2 M0	Grado 1	Positivo		Positivo	IIA
				Negativo	IIIA
				Negativo	IIIA
		Negativo	Positivo	IIA	
			Negativo	IIIA	
			Negativo	IIIB	
T0 N2 M0 T1* N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1ª M0 T3 N2 M0 T1* N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1ª M0 T3 N3 M0	Grado 2	Positivo		Positivo	IIA
				Negativo	IIIA
				Negativo	IIIA
				Negativo	IIIA
		Negativo	Positivo	IIA	
			Negativo	IIIA	
			Negativo	IIIB	
T0 N2 M0 T1* N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1ª M0 T3 N2 M0 T1* N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1ª M0 T3 N3 M0	Grado 3	Positivo		Positivo	IIB
				Negativo	IIIA
				Negativo	IIIA
				Negativo	IIIA
		Negativo	Positivo	IIIA	
			Negativo	IIIB	
			Negativo	IIIC	
T4 N0 M0 T4 N1ª M0 T4 N2 M0 Cualquier T	Grado 1	Positivo		Positivo	IIIA
				Negativo	IIIB
				Positivo	IIIB
				Negativo	IIIB
N3 M0		Negativo		Positivo	IIIB
				Negativo	IIIB
				Positivo	IIIB
				Negativo	IIIC
T4 N0 M0 T4 N1ª M0 T4 N2 M0 Cualquier T N3 M0	Grado 2	Positivo		Positivo	IIIA
				Negativo	IIIB
				Positivo	IIIB
				Negativo	IIIB
		Negativo	Positivo	IIIB	

				Negativo	IIIB
			Negativo	Positivo	IIIB
				Negativo	IIIC
T4 N0 M0 T4 N1 ^a M0 T4 N2 M0 Cualquier T N3 M0	Grado 3	Positivo	Positivo	Positivo	IIIB
				Negativo	IIIB
			Negativo	Positivo	IIIB
		Positivo		IIIB	
		Negativo		IIIC	
		Cualquier T Cualquier N M0	Cualquier	Cualquier	Cualquier

* T1 incluye T1mi
^o N1 no incluye N1mi. T1N1miM0 y T0N1miM0 son incluidos en T1N0M0 según el estado pronóstico clínico
^a N1 incluye N1mi. T2, T3 y T4 y N1mi son incluidos en T2N1, T3N1 y T4N1 respectivamente según el estado pronóstico clínico

Fuente: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®).
(6,18,19,42)



Tabla N° 9: Estadificación según el Pronóstico Patológico del Cáncer de Mama, AJCC 8avo reporte.

Estadificación según el Pronóstico Patológico del Cáncer de Mama					
TNM	Grado	HER2	RE	RP	Estadio
Tis N0 M0	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera	0
T1* N0 M0 T0 N1mi M0 T1* N1mi M0	Grado 1	Positivo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IA
			Negativo	Positivo	IA
		Positivo		IA	
		Negativo		IA	
		T1* N0 M0 T0 N1mi M0 T1* N1mi M0	Grado 2	Positivo	Positivo
Negativo	IA				
Negativo	Positivo				IA
	Positivo			IA	
	Negativo			IB	
T1* N0 M0 T0 N1mi M0 T1* N1mi M0	Grado 3			Positivo	Positivo
		Negativo	IA		



			Negativo	Positivo	IA
				Negativo	IA
		Negativo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IA
			Negativo	Positivo	IA
				Negativo	IB
T0 N1° M0 T1* N1° M0 T2 N0 M0	Grado 1	Positivo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IB
			Negativo	Positivo	IB
				Negativo	IIA
		Negativo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IB
			Negativo	Positivo	IB
				Negativo	IIA
T0 N1° M0 T1* N1° M0 T2 N0 M0	Grado 2	Positivo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IB
			Negativo	Positivo	IB
				Negativo	IIA
		Negativo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IIA
			Negativo	Positivo	IIA
				Negativo	IIA
T0 N1° M0 T1* N1° M0 T2 N0 M0	Grado 3	Positivo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IIA
			Negativo	Positivo	IIA
				Negativo	IIA
		Negativo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIA
			Negativo	Positivo	IIA
				Negativo	IIA
T2 N1ª M0 T3 N0 M0	Grado 1	Positivo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IIB
			Negativo	Positivo	IIB
				Negativo	IIB
		Negativo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IIB
			Negativo	Positivo	IIB
				Negativo	IIB
T2 N1ª M0 T3 N0 M0	Grado 2	Positivo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIB
			Negativo	Positivo	IIB
				Negativo	IIB
		Negativo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIB
		Negativo	Positivo	Positivo	IIB
				Negativo	IIB
T2 N1ª M0 T3 N0 M0	Grado 3	Positivo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIB
			Negativo	Positivo	IIB
				Negativo	IIB
		Negativo	Positivo	Positivo	IIA



				Negativo	IIB		
			Negativo	Positivo	IIB		
				Negativo	IIIA		
T0 N2 M0 T1* N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1ª M0 T3 N2 M0	Grado 1	Positivo	Positivo	Positivo	IB		
				Negativo	IIIA		
			Negativo	Positivo	Positivo	IIIA	
		Negativo			IIIA		
		Negativo		Positivo	IIIA		
		T0 N2 M0 T1* N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1ª M0 T3 N2 M0 T1* N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1ª M0 T3 N3 M0	Grado 2	Positivo	Positivo	Positivo	IB
Negativo	IIIA						
Negativo	Positivo				Positivo	IIIA	
					Negativo	IIIA	
	Negativo				Positivo	IIIA	
T3 N3 M0	Negativo			Positivo	Negativo	Positivo	IB
						Negativo	IIIA
				Negativo	Positivo	Positivo	IIIA
						Negativo	IIIB
					Negativo	Negativo	IIIB
T0 N2 M0 T1* N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1ª M0 T3 N2 M0 T1* N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1ª M0 T3 N3 M0	Grado 3	Positivo	Positivo	Positivo	IIA		
				Negativo			
			Negativo	Positivo	Negativo	IIIA	
					Negativo	IIIA	
				Negativo	Positivo	IIIA	
		T3 N3 M0	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	IIB
						Negativo	IIIA
				Negativo	Positivo	Positivo	IIIA
						Negativo	IIIC
					Negativo	Negativo	IIIC
T4 N0 M0 T4 N1ª M0 T4 N2 M0 Cualquier T N3 M0	Grado 1	Positivo	Positivo	Positivo	IIIA		
				Negativo	IIIB		
			Negativo	Positivo	Positivo	IIIB	
					Negativo	IIIB	
				Negativo	Positivo	IIIA	
		T4 N0 M0 T4 N1ª M0 T4 N2 M0 Cualquier T N3 M0	Grado 2	Positivo	Positivo	Positivo	IIIA
						Negativo	IIIB
				Negativo	Positivo	Positivo	IIIB
						Negativo	IIIB
					Negativo	Positivo	IIIA
			Negativo	IIIB			



			Negativo	Positivo	IIIB
			Negativo	Negativo	IIIC
T4 N0 M0 T4 N1 ^a M0 T4 N2 M0 Cualquier T N3 M0	Grado 3	Positivo	Positivo	Positivo	IIIB
				Negativo	IIIB
			Negativo	Positivo	IIIB
				Negativo	IIIB
		Negativo	Positivo	Positivo	IIIB
				Negativo	IIIC
			Negativo	Positivo	IIIC
				Negativo	IIIC
Cualquier T Cualquier	Cualquier	Cualquier	Cualquier	Cualquier	IV
Perfil genómico para la Estadificación según el Pronóstico Patológico					
Cuando el score de Oncotype es menor a 11					
TNM	Grado	HER2	RE	RP	Estadio
T1 N0 M0 T2 N0 M	Cualquier	Negativo	Positivo	Cualquier	IA
* T1 incluye T1mi					
^a N1 no incluye N1mi. T1N1miM0 y T0N1miM0 son incluidos en T1N0M0 según el estado pronóstico clínico					
^a N1 incluye N1mi. T2, T3 y T4 y N1mi son incluidos en T2N1, T3N1 y T4N1 respectivamente según el estado pronóstico clínico					

Fuente: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®).
(6,18,19,42)

6.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

6.4.1. Medidas generales y preventivas

El manejo multidisciplinario del Cáncer de Mama (MMCM) permite que todas las disciplinas asociadas puedan contribuir a la atención del paciente oncológico con el objetivo de realizar un plan único en base a todas las recomendaciones del equipo tratante.

El MMCM contribuye a asegurar la realización de pruebas diagnósticas apropiadas, la toma de decisiones terapéuticas pertinentes y sobre todo la elaboración de un plan de tratamiento integral y prospectivo. Así mismo, existen otros beneficios como contribuir con la educación continua del staff médico, médicos en entrenamiento y cada personal de salud que participe en el manejo de los pacientes; puede contribuir además con el desarrollo de guías de manejo estandarizadas para el tratamiento de los pacientes, facilitar la investigación y participación de pacientes en estudios clínicos y finalmente tiene el potencial de facilitar vínculos con otras instituciones para términos de referencia y contrarreferencia.

A. Principios del tratamiento quirúrgico de mama

El tratamiento quirúrgico del cáncer de mama es uno de los pilares para el control de la enfermedad, ya que ha demostrado impactar en la supervivencia. El planeamiento del tratamiento quirúrgico debe ser realizado al diagnóstico y brindar al paciente las alternativas, incluyendo la cirugía reconstructiva. Las alternativas quirúrgicas son la cirugía conservadora de mama y la mastectomía.

- Cirugía conservadora de mama

La cirugía conservadora permite preservar la mama sin sacrificar los resultados oncológicos. Esta está contraindicada en pacientes gestantes o que requieran radioterapia durante la gestación, en quienes tienen microcalcificaciones difusas en la mamografía o enfermedad dispersa en los que no se garantiza un resultado estético satisfactorio. Las contraindicaciones relativas de la cirugía conservadora incluyen radioterapia previa a la mama o pared torácica, enfermedad del tejido conectivo que comprometa la piel (especialmente esclerodermia y lupus), tumores mayores de 5 cm y márgenes patológicos positivos.

- Mastectomía

La mastectomía está indicada para pacientes que no son candidatas a cirugía conservadora o aquellos que son elegidos para cirugía conservadora. Las mujeres con tumores mayores de 5 cm, multifocales y aquellos con recurrencia posterior a una cirugía conservadora son candidatas a mastectomía con o sin reconstrucción inmediata o diferida. Otras indicaciones, incluyen a mujeres que quieren evitar la radioterapia, cirugías de reducción de riesgo en mujeres de alto riesgo y en varones con cáncer de mama.

- Disección radical de axila

Todos los pacientes que son sometidos a cirugía de mama por un cáncer invasivo o por DCIS extenso deben tener estadíaje axilar.

La disección axilar es el estándar de tratamiento quirúrgico en pacientes con ganglios clínicamente palpables, el propósito de la DRA es el control local y beneficio en la supervivencia; sin embargo, la DRA puede llevar a lesión nerviosa, linfedema, disfunción del hombro e injuria o trombosis de la vena axilar. La biopsia del ganglio centinela se ha desarrollado como método seguro de evaluación de la axila con menor morbilidad que la DRA. Utilizando la inyección de tinte azul y/o coloide radiomarcado alrededor del área tumoral o intradérmico, los ganglios centinelas pueden ser identificados en cerca del 96%, con una tasa de falsos negativos menores de 5-10% en manos experimentadas.



B. Principios del tratamiento de radioterapia en cáncer de mama.

Es importante individualizar la terapia de radiación. La planificación del tratamiento en base a la tomografía es adecuada para delimitar los volúmenes apropiados y el riesgo de los órganos adyacentes. Dosis objetivo altas con la protección de los tejidos normales puede ser lograda mediante técnicas de irradiación de intensidad modulada. Las técnicas de control de la respiración incluyendo la inspiración profunda y la posición prona pueden ser utilizadas para intentar reducir la dosis a tejidos sanos, en particular el pulmón y el corazón. El tratamiento con Boost en el escenario de conservación de la mama puede ser brindada usando electrones, fotones o braquiterapia. El boost sobre la cicatriz quirúrgica, cuando está indicada es típicamente tratado con electrones o fotones. Los siguientes lineamientos han sido revisados en la GPC NCCN versión 2.2017.

Radioterapia a la región mamaria.

El blanco es el tejido mamario enteramente. Toda la mama debería recibir una dosis de 46-50 Gy en 23-25 fracciones o 40-42.5 Gy en 15-16 fracciones, el hipofraccionamiento es fuertemente recomendado con alta calidad de evidencia por la Sociedad Americana de Radioterapia Oncológica (ASTRO). Todos los esquemas de dosis son dados 5 días por semana. Administrar un boost al lecho tumoral está recomendado en pacientes con alto riesgo de recurrencia. Dosis usual de boost son 10-16 Gy en 4-8 fracciones (NCCN). Este manejo se referirá a instituto nivel III de mayor complejidad.



C. Principios del tratamiento sistémico en cáncer de mama

El objetivo de la terapia va a diferir según el estado de la enfermedad; en el cáncer de mama temprano el tratamiento tiene intención curativa o de prevención de la recurrencia y en enfermedad avanzada el objetivo es mejorar la calidad de vida y extender la supervivencia.

Por otro lado, la selección de la terapia está basada en factores pronósticos y predictivos. Esos factores incluyen la edad, comorbilidad del paciente, estado menopáusico, histología del tumor, las características clínicas y patológicas del tumor primario y/o metastásico, estadio clínico (enfermedad local o metastásica), presencia o ausencia de receptores (RE, RP, c-erbB-2, ki-67), etc.

A pesar de que cada uno de esos factores son importantes para la elección de la terapia sistémica, los factores más limitantes son la edad, estado funcional y las comorbilidades. En general, la edad avanzada está asociada a poca tolerancia, al estrés psicológico, comorbilidad, pobre soporte social, deterioro cognitivo y fragilidad.

Más del 40% de los casos nuevos de cáncer de mama son diagnosticados en mujeres de 65 años o más en los Estados Unidos, siendo la mediana de edad al

diagnóstico de 62 años y la mediana de edad de muerte de 68 años. Entonces debemos de tener las siguientes consideraciones para el tratamiento en los pacientes adultos mayores.

- La edad

La edad cronológica de 65 años define al paciente anciano, personas con edades entre los 60 a 80 años pueden disfrutar de buena calidad de vida, pero la condición de fragilidad (estado físico de mayor vulnerabilidad a estresores que resulta en una disminución de las reservas y alteración en la regulación fisiológica), comienza a instalarse progresivamente; condición que limita una terapia intensa o la contraindica.

- La biología del tumor

La elección del tratamiento sistémico debe realizarse teniendo en cuenta el fenotipo del tumor, los tumores con expresión hormonal deben ser tratados con hormonoterapia y/o bloqueo del eje gonadal y las pacientes con sobreexpresión del HER2 deben recibir tratamiento dirigido con bloqueo anti HER2. La población anciana suele presentar tumores de características más indolentes, con bajo índice de proliferación, expresión normal de p53 comparado con mujeres jóvenes. Además, los tumores tienen mayor expresión hormonal (85% vs 70% en mujeres ≥ 65 años y menores de 50 años, respectivamente) y menor sobreexpresión de HER2; sin embargo, al igual que en pacientes más jóvenes la sobreexpresión de HER2 está asociado a mal pronóstico.

- La comorbilidad y el estado funcional

Comorbilidades como falla renal, enfermedad hepática y/o enfermedad cerebrovascular han sido asociadas con un incremento en el riesgo de muerte de causa distinta al cáncer de mama, independiente de la edad.

Por ello los pacientes ancianos deben contar con una evaluación geriátrica completa, Comprehensive Geriatric Assessment (CGA), este instrumento ayuda a evaluar el estado físico, nutricional y psicológico de los pacientes ancianos y puede ayudar a determinar qué pacientes son potencialmente aptos para terapia sistémica y quienes no pueden ser tratados según la edad cronológica.

6.4.2. Terapéutica

El manejo especializado desde la perspectiva quirúrgica, hormonal y tratamiento sistémico se especifican en los flujogramas 1 al 10



a) Carcinoma de mama no invasivo (in situ) o estadio clínico (EC)

El objetivo del manejo del carcinoma in situ es prevenir el riesgo de desarrollar un carcinoma de mama invasivo y/o realizar el diagnóstico de forma oportuna de un componente infiltrante.

- Carcinoma ductal in situ (CDIs)
 - ✓ En pacientes con carcinoma ductal in situ, **se recomienda** cirugía conservadora seguida de radioterapia adyuvante como una opción de manejo. **(Categoría 1, NCCN) (Categoría 1, NCCN) (Recomendación, CCO) (Recomendación, GPC-Colombia) (Recomendación, AUGE)**
 - ✓ En pacientes con carcinoma ductal in situ, **se recomienda** mastectomía con o sin biopsia ganglio centinela como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, CCO)(Recomendación, GPC-Colombia) (Fuerte a favor)**
 - ✓ En pacientes con carcinoma ductal in situ con receptores hormonales positivos operadas, **se recomienda** Tamoxifeno por 5 años como una opción de manejo. **(Categoría 1, NCCN) (Categoría 1, NCCN) (Recomendación, CCO)(Recomendación, GPC-Colombia) (Fuerte a Favor)**
 - ✓ En pacientes con carcinoma ductal in situ con receptores hormonales positivos operadas (posmenopáusicas < 60 años y/o riesgo de tromboembolismo), **se recomienda** Inhibidor de aromatasa como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**



- Carcinoma lobulillar in situ (CLIs)
 - En pacientes con carcinoma lobulillar in situ de tipo clásico, **no se recomienda** escisión quirúrgica. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**
 - ✓ En pacientes con carcinoma lobulillar in situ de tipo pleomórfico o con imagen radiológica no concordante, **se recomienda** escisión quirúrgica. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

b) Cáncer de mama temprano (EC I, EC II y T3N1M0)

- Tratamiento quirúrgico en cáncer de mama temprano
 - ✓ En pacientes con cáncer de mama temprano, **se recomienda** mastectomía o cirugía conservadora seguido de radioterapia. **(Categoría 1, NCCN) (Fuerte a favor)**
 - ✓ En pacientes con cáncer de mama temprano y axila clínicamente positiva, **se recomienda** confirmación patológica con biopsia por aspiración con aguja fina guiada por ecografía o biopsia core. **(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, GPC-Colombia) (Fuerte a favor)**
 - ✓ En pacientes con cáncer de mama temprano axila clínicamente negativa, **se recomienda** la biopsia del ganglio centinela para la estadificación ganglionar axilar. **(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, CCO) (Recomendación, SIGN) (Fuerte a favor)**

- ✓ En pacientes con cáncer de mama temprano axila clínicamente negativa y biopsia de ganglio centinela negativo, **no se recomienda** disección radical de axila. (**Categoría 1, NCCN**) (**Recomendación, CCO**) (**Recomendación, GPC-Colombia**) (**Fuerte en contra**)
 - ✓ En pacientes con cáncer de mama temprano axila clínicamente negativa y biopsia de ganglio centinela positivo solo con micrometástasis, **no se recomienda** disección radical de axila. (**Categoría 2A, NCCN**) (**Fuerte en contra**)
 - ✓ En pacientes con cáncer de mama temprano axila clínicamente negativa que cumplan todos los siguientes criterios: Tumor T1 ó T2, 1 ó 2 ganglios centinelas positivos, no exposición a quimioterapia neoadyuvante, y que tienen planificado cirugía conservadora seguido de radioterapia a toda la mama, **no se recomienda** disección radical de axila. (**Categoría 2A, NCCN**) (**Fuerte en contra**)
 - ✓ En pacientes con cáncer de mama temprano portadoras de la mutación BRCA 1 / 2, **se recomienda** mastectomía bilateral y/o la salpingooforectomía bilateral como cirugía de reducción de riesgo. (**Categoría 2A, NCCN**) (**Fuerte a favor**)
 - ✓ En pacientes con cáncer de mama temprano, **se sugiere** cirugía oncoplastica como una opción para prevenir y corregir secuelas del tratamiento quirúrgico. (**Categoría 2B, NCCN**) (**Recomendación, CCO**) (**Débil a favor**)
 - ✓ En pacientes con cáncer de mama temprano que tienen planificado mastectomía con cirugía reconstructiva, **se recomienda** uso de expansores, implantes, tejido autólogo o ambos. (**Categoría 2A, NCCN**) (**Recomendación, CCO**) (**Fuerte a favor**)
 - ✓ En pacientes con cáncer de mama temprano expuestas a radioterapia, que tienen planificado mastectomía con cirugía reconstructiva diferida, **se sugiere** el uso de tejido autólogo (preferido), implantes o expansores. (**Categoría 2A, NCCN**) (**Débil a favor**)
 - ✓ En pacientes con cáncer de mama temprano que tienen planificado mastectomía con cirugía reconstructiva con tejido autólogo, **se recomienda** radioterapia antes o después de la cirugía reconstructiva. (**Categoría 2A, NCCN**) (**Fuerte a favor**)
 - ✓ En pacientes con cáncer de mama temprano con tumor periférico que se encuentre >2 cm del pezón, grado histológico 1 ó 2, ganglios negativos, HER2 negativo y ausencia de invasión linfovascular, **se sugiere** la conservación del complejo areola - pezón. (**Categoría 2A, NCCN**) (**Débil a favor**)
 - ✓ En pacientes con cáncer de mama inflamatorio, **no se recomienda** la reconstrucción inmediata. (**Categoría 2A, NCCN**) (**Recomendación, CCO**) (**Fuerte a favor**)
- Tratamiento sistémico neoadyuvante en cáncer de mama temprano
 - ✓ En pacientes con cáncer de mama temprano HER2 positivo (\geq cT2 y/o \geq cN1), **se recomienda** tratamiento neoadyuvante con bloqueo dual anti HER2 con Pertuzumab/Trastuzumab/Docetaxel/Carboplatino. (**Categoría 2A, NCCN**) (**Fuerte a favor**)
 - Tratamiento adyuvante en cáncer de mama temprano.



Radioterapia en cáncer de mama temprano

En pacientes con cáncer de mama temprano sometidas a cirugía conservadora sin compromiso ganglionar, **se recomienda** radioterapia. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, SIGN) (Fuerte a favor)**

En pacientes seleccionadas con cáncer de mama temprano sometidas a cirugía conservadora, **se recomienda** radioterapia parcial a la mama **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

En pacientes con cáncer de mama temprano sometidas a mastectomía con estadiaje axilar quirúrgico y tumor < 5 cm, ganglios axilares negativos y márgenes negativos, pero ≤ 1 mm, **se recomienda** radioterapia. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

En pacientes con cáncer de mama temprano sometidos a mastectomía con estadiaje axilar quirúrgico con tumor ≥ 2 cm, ganglios axilares negativos, márgenes cercanos, invasión linfovascular y estado premenopáusico, **se recomienda** radioterapia. **(Categoría 2A) (Fuerte a favor)**

En pacientes con cáncer de mama temprano sometidas a mastectomía con estadiaje axilar quirúrgico y tumor ≤ 5 cm, RE positivos, sin infiltración linfovascular, ni perineural, ganglios axilares negativos y márgenes ≥ 1 mm, **no se recomienda** radioterapia. **(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, AUGE) (Fuerte en contra)**

En pacientes con cáncer de mama temprano sometidas a mastectomía con estadiaje axilar quirúrgico y tumor > 5 cm, ganglios axilares negativos y márgenes positivos, **se recomienda** radioterapia a parrilla costal con o sin irradiación axilar, infraclavicular, supraclavicular y mamaria interna. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

En pacientes con cáncer de mama temprano operadas con ganglios positivos (1 - 3 ganglios), **se sugiere** radioterapia a toda la mama, región infraclavicular, supraclavicular, lecho axilar de riesgo y considerar irradiar la cadena mamaria interna en tumores ubicados en cuadrantes internos. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

En pacientes con cáncer de mama temprano operadas con ganglios positivos (≥ 4 ganglios), **se recomienda** radioterapia a toda la mama, región infraclavicular, supraclavicular, lecho axilar de riesgo y considerar irradiar la cadena mamaria interna en tumores ubicados en cuadrantes internos. **(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, SIGN) (Fuerte a favor)**

En pacientes con cáncer de mama temprano operadas, **se recomienda** radioterapia a toda la mama a dosis de 46 - 50 Gy en 23 - 25 fracciones o hipofraccionamiento a dosis de 40 - 42.5 Gy en 15 - 16 fracciones y boost adicional (10 a 16 Gy en 4 a 8 fracciones)



en ambos casos. **(Categoría 2B, NCCN) (Recomendación, GPC- Colombia) (Fuerte a favor)**

Tratamiento sistémico adyuvante en cáncer de mama temprano

Tratamiento sistémico adyuvante en Cáncer de mama temprano HER2 positivo

En pacientes con cáncer de mama HER2 positivo operadas con tumor \leq 0.5 cm incluso los T1mi y pN0, **se sugiere** quimioterapia adyuvante asociada a Trastuzumab. **(Categoría 2B, NCCN) (Recomendación, ASCO) (Débil a favor)**

En pacientes con cáncer de mama HER2 positivo operadas con tumor \leq 0.5 cm incluso los T1mi y pN1mi, **se recomienda** quimioterapia adyuvante asociada a Trastuzumab. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ASCO) (Fuerte a favor)**

En pacientes con cáncer de mama HER2 positivo operadas con tumor de 0.6 a 1 cm, **se recomienda** quimioterapia adyuvante asociada a Trastuzumab. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ASCO) (Fuerte a favor)**

En pacientes con cáncer de mama HER2 positivo operadas con tumor $>$ 1 cm o cualquier tumor con al menos pN1, **se recomienda** quimioterapia adyuvante asociada a Trastuzumab. **(Categoría 1, NCCN) (Categoría 1, NCCN) (Recomendación, ASCO) (Recomendación, CCO) (Fuerte a favor)**



En pacientes con cáncer de mama HER2 positivo operadas, **se recomienda** tratamiento adyuvante con Doxorrubicina/Ciclofosfamida seguido de Paclitaxel o Docetaxel/Trastuzumab como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

En pacientes con cáncer de mama HER2 positivo operadas, **se recomienda** tratamiento adyuvante con Docetaxel/Carboplatino/Trastuzumab como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, CCO) (Fuerte a favor)**

En pacientes con cáncer de mama HER2 positivo operadas EC I o II y contraindicación a quimioterapia con antraciclinas, **se recomienda** Docetaxel/Ciclofosfamida/ Trastuzumab como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

En pacientes con cáncer de mama HER2 positivo operadas pT1, N0, **se recomienda** quimioterapia adyuvante con Paclitaxel/Trastuzumab como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Tratamiento sistémico adyuvante en cáncer de mama temprano HER2 negativo

En pacientes con cáncer de mama HER2 negativo operadas con tumor ≤ 0.5 cm y pN0, **no se recomienda** quimioterapia adyuvante. (**Categoría 2A, NCCN**) (**Fuerte en contra**)

En pacientes con cáncer de mama HER2 negativo operadas con tumor > 0.5 cm o cualquier tumor con al menos pN1, **se recomienda** quimioterapia adyuvante. (**Categoría 1, NCCN**) (**Fuerte a favor**)

En pacientes con cáncer de mama HER2 negativo, **se recomienda** tratamiento adyuvante con Doxorrubicina/Ciclofosfamida seguido de Docetaxel o Paclitaxel como una opción de manejo. (**Categoría 1, NCCN**) (**Recomendación, ASCO**) (**Fuerte a favor**)

En pacientes con cáncer de mama HER2 negativo, **se sugiere** tratamiento adyuvante con Doxorrubicina/Ciclofosfamida como una opción de manejo. (**Categoría 2B, NCCN**) (**Recomendación, ASCO**) (**Débil a favor**)

En pacientes con cáncer de mama HER2 negativo, **se recomienda** tratamiento adyuvante con Docetaxel/Ciclofosfamida como una opción de manejo. (**Categoría 1, NCCN**) (**Fuerte a favor**)

Cáncer de mama metastásico o recurrente

Tratamiento quirúrgico en cáncer de mama metastásico o recurrente



- ✓ En pacientes con cáncer de mama sometidas a cirugía conservadora y radioterapia adyuvante que presenten recurrencia local y compromiso axilar clínico o radiológico positivo (cN+), **se recomienda** mastectomía total o cirugía conservadora y disección radical de axila. (**Categoría 2A, NCCN**) (**Fuerte a favor**)
- ✓ En pacientes con cáncer de mama sometidas a cirugía conservadora y radioterapia adyuvante que presenten recurrencia local y compromiso axilar clínico o radiológico negativo (cN-), **se recomienda** cirugía con biopsia de ganglio centinela con o sin disección radical de axila. (**Categoría 2A, NCCN**) (**Fuerte a favor**)
- ✓ En pacientes con cáncer de mama sometidas a mastectomía con disección radical de axila y radioterapia adyuvante que presenten recurrencia local, **se recomienda** resección quirúrgica de ser técnicamente posible o terapia sistémica para lograr una respuesta local y luego evaluar la posibilidad de resección. (**Categoría 2A, NCCN**) (**Fuerte a favor**)
- ✓ En pacientes con cáncer de mama con enfermedad oligometastásica, **se sugiere** manejo local de las metástasis con cirugía o radiocirugía. (**Recomendación, GEICAM**) (**débil a favor**)

Tratamiento sistémico en cáncer de mama metastásico o recurrente

Tratamiento sistémico en cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo.

- ✓ En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo no expuestos a Pertuzumab, **se recomienda** Pertuzumab/Trastuzumab/Docetaxel como una opción de manejo. **(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, ASCO) (Recomendación, GEICAM) (Fuerte a favor) (Preferido)**
- ✓ En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo no expuestos a Pertuzumab, **se recomienda** Pertuzumab/Trastuzumab/Paclitaxel semanal como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**
- ✓ En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo, **se sugiere** T-DM1 (Ado-trastuzumab emtansine) como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**
- ✓ En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo que requieran una respuesta a corto plazo, **se sugiere** Trastuzumab/Paclitaxel/Carboplatino como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, CCO) (Débil a favor)**
- ✓ En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo, **se sugiere** Trastuzumab/Paclitaxel o Docetaxel como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GEICAM) (Recomendación, CCO) (Débil a favor)**
- ✓ En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo, **se sugiere** Trastuzumab/Vinorelbina como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**
- ✓ En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo expuestos a Trastuzumab, **se recomienda** Lapatinib/Capecitabina como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GEICAM) (Fuerte a favor) (Preferido)**
- ✓ En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo expuestos a Trastuzumab, **se recomienda** T-DM1 (Adotrastuzumab emtansine) como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ASCO) (Recomendación, GEICAM) (Fuerte a favor) (Preferido)**
- ✓ En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo expuestos a Trastuzumab, **se sugiere**
Trastuzumab/Capecitabina como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**
- ✓ En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo expuestos a Trastuzumab, **se recomienda**
Trastuzumab/Lapatinib como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor) (Preferido).**



Tratamiento sistémico en cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo

- ✓ En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo, **se sugiere** Antraciclinas (Doxorrubicina, Doxorrubicina liposomal o Epirubicina) como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GEICAM) (Recomendación, CCO) (Débil a favor)**
- ✓ En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo, **se recomienda** el uso de Taxanos (Paclitaxel, Docetaxel o Nab-paclitaxel) como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, CCO) (Recomendación, GEICAM) (Fuerte a favor)**
- ✓ En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo, **se recomienda** Capecitabina como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GEICAM) (Fuerte a favor) (Preferido)**
- ✓ En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo, **se sugiere** Gemcitabina como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, CCO) (Recomendación, GEICAM) (Débil a favor)**
- ✓ En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo, **se sugiere** sales de Platinos (Carboplatino o Cisplatino) como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GEICAM) (Débil a favor)**
- ✓ En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo, **se sugiere** los Inhibidores de microtúbulos (Vinorelbine o Ixabepilone **(Preferido)**) como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, CCO) (Recomendación, GEICAM) (Fuerte a favor)** En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo, **se recomienda** Doxorrubicina/Ciclofosfamida como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**
- ✓ En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo, **se sugiere** Doxorrubicina/Docetaxel/Ciclofosfamida como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**
- ✓ En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo, **se recomienda** Ciclofosfamida/Doxorrubicina/Fluorouracilo como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**
- ✓ En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo, **se recomienda** Epirubicina/Ciclofosfamida como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**
- ✓ En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo, **se sugiere** Ciclofosfamida/Metotrexato/Fluorouracilo como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**
- ✓ En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo, **se recomienda** Capecitabina/Docetaxel como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**
- ✓ En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo, **se sugiere** Gemcitabina/Paclitaxel o Docetaxel como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**



- ✓ En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo, **se recomienda** Gemcitabina/Carboplatino como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**
- ✓ Tratamiento sistémico en cáncer de mama metastásico o recurrente receptores hormonales positivos HER2 negativo
- ✓ En pacientes premenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo, **se recomienda** ablación o supresión ovárica más terapia endocrina como una opción de manejo. **(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, ASCO) (Recomendación, GEICAM) (Recomendación, AUGE) (Fuerte a favor)**
- ✓ En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo no expuestas a terapia endocrina, **se recomienda** Inhibidores de aromatasa (Anastrozol, Letrozol o Exemestano) como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GEICAM) (Recomendación, CCO) (Recomendación, ASCO) (Fuerte a favor) (Preferido)**
- ✓ En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo sin enfermedad visceral y no expuesta a terapia endocrina, **se recomienda** Fulvestrant como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, CCO) (Recomendación, ASCO) (Débil a favor) (Preferido)**
- ✓ En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo no expuestas a terapia endocrina, **se recomienda** Palbociclib (**Preferido**) o Ribociclib y un Inhibidor de aromatasa como una opción de manejo. **(Categoría 1, NCCN) (recomendación, NICE) (Recomendación, ASCO) (Fuerte a favor)**
- ✓ En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo expuestas a terapia endocrina, **se recomienda** Inhibidores de aromatasa (Anastrozol, Letrozol o Exemestano) como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GEICAM)**
- ✓ En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo que han progresado a un Inhibidor de aromatasa, **se sugiere** Tamoxifeno como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GEICAM) (Débil a favor)**
- ✓ En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo expuestas a terapia endocrina, **se recomienda** Palbociclib/Fulvestrant como una opción de manejo. **(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, NICE) (Recomendación, ASCO) (Fuerte a favor) (Preferido)**
- ✓ En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo expuestas a terapia endocrina con un Inhibidor de aromatasa, **se recomienda** Everolimus/Exemestano como una opción de manejo.



- ✓ **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GEICAM) (Recomendación, NICE) (Recomendación, ASCO) (Fuerte a favor)**
- ✓ En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo expuestas a terapia endocrina con un Inhibidor de aromatasas, **se sugiere** Everolimus/Tamoxifeno como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**
- ✓ En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo expuestas a múltiples líneas de terapia endocrina, **se sugiere** progestinas como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**
- ✓ En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo expuestas a múltiples líneas de terapia endocrina, **se sugiere** estrógenos como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**
- ✓ En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo expuestas a múltiples líneas de terapia endocrina, **se sugiere** Andrógenos como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**
- ✓ En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo no resistentes a la terapia endocrina y que alcancen máxima respuesta, **se sugiere** continuar con terapia endocrina hasta la progresión como una opción de manejo. **(Recomendación, GEICAM) (Débil a favor)**



Tratamiento sistémico en cáncer de mama metastásico o recurrente receptores hormonales positivos HER2 positivo

- ✓ En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 positivo, **se sugiere** Pertuzumab/Trastuzumab/Inhibidor de aromatasas como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ASCO) (Débil a favor)**
- ✓ En pacientes premenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo no expuestas a terapia endocrina, que no deseen o no toleren supresión ovárica, **se recomienda** Tamoxifeno como una opción de manejo.
- ✓ **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GEICAM) (Recomendación, AUGÉ) (Fuerte a favor)**
- ✓ En pacientes premenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo no expuestas o con más de 1 año sin exposición a terapia endocrina, **se recomienda** supresión ovárica con Ribociclib/Tamoxifeno o Inhibidor Aromatasas como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, NICE) (Fuerte a favor)**

- ✓ En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 positivo, **se sugiere** Trastuzumab/Anastrozol como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ASCO) (Recomendación, GEICAM) (Débil a favor)**

Radioterapia en cáncer de mama metastásico o recurrente

En pacientes con cáncer de mama operadas no expuestas a radioterapia adyuvante que presenten recurrencia local o ganglionar aislada (axilar, supraclavicular, infraclavicular o cadena mamaria interna), **se recomienda** radioterapia posterior a resección quirúrgica como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor) Se referirá a institución nivel III de mayor complejidad**

Cáncer de mama en condiciones especiales

- Cáncer de mama con compromiso del sistema nervioso.
 - ✓ Metástasis cerebral
Manejo: Referencia al INEN según coordinación entre servicio de referencia
 - ✓ Carcinomatosis o metástasis leptomenígea (CL/ML)
Manejo: Referencia al INEN según coordinación entre servicio de referencia.
- Cáncer de mama con metástasis ósea



El hueso es el lugar más frecuente de recurrencia en cáncer de mama. En pacientes con cáncer de mama operable, la incidencia acumulada de metástasis ósea es 8% a 2 años y 27% a 10 años de seguimiento. Los factores de riesgo para metástasis ósea es edad menor de 35 años, tumor mayor de 2 cm, 4 o más ganglios comprometidos y receptor de estrógeno negativo. La presencia de metástasis ósea aislada tiene mejor pronóstico que la metástasis visceral, con una mediana de 20 meses después de la primera recurrencia ósea comparado con 3 meses después de la primera recurrencia hepática. Sin embargo, hay que considerar la morbilidad asociada con la metástasis ósea, más de 50% desarrolla algún evento óseo.

Manejo: Se recomienda asociar a la quimioterapia, terapia endocrina y biológica, bifosfonatos (ácido zoledrónico o pamidronato) o Denosumab, en pacientes con cáncer de mama metastásico con compromiso óseo que tengan una expectativa de vida > 3 meses; siempre asociado a suplementos de calcio (1200 a 1500 mg) y vitamina D3 (400 a 800 UI).

6.4.3. Efectos adversos o colaterales con el tratamiento

El tratamiento del cáncer de mama, que puede incluir cirugía, quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal, terapias dirigidas e inmunoterapia, tiene una

variedad de efectos secundarios o colaterales. Estos efectos pueden variar según el tipo de tratamiento, la intensidad, la duración y la respuesta individual del paciente. A continuación, se detallan los principales efectos adversos o colaterales asociados con cada tipo de tratamiento:

1. Cirugía

La cirugía para el cáncer de mama, que incluye la mastectomía (extirpación de la mama) o la cirugía conservadora (extirpación del tumor), puede tener varios efectos secundarios:

- **Dolor postoperatorio:** Es común en las primeras semanas después de la cirugía. Puede ser controlado con analgésicos.
- **Infección de la herida quirúrgica:** Las infecciones son una complicación potencial, aunque se minimizan con cuidados adecuados y antibióticos.
- **Sangrado:** El sangrado excesivo es raro, pero puede ocurrir inmediatamente después de la cirugía o días después.
- **Linfedema:** La extirpación de los ganglios linfáticos axilares puede provocar hinchazón en el brazo debido a una acumulación de linfa (linfedema).
- **Alteración en la forma o apariencia de la mama:** Después de la mastectomía, puede haber cambios en la apariencia de la mama. Esto puede generar problemas psicológicos o emocionales en algunas pacientes.

2. Quimioterapia

La quimioterapia es uno de los tratamientos más comunes para el cáncer de mama, pero viene con una serie de efectos secundarios debido a su acción sobre las células de rápido crecimiento, tanto cancerosas como sanas:

- **Alopecia (pérdida de cabello):** La quimioterapia suele causar pérdida de cabello, lo que puede afectar la autoestima de la paciente. Esta pérdida es generalmente temporal, y el cabello suele crecer nuevamente después del tratamiento.
- **Fatiga:** La fatiga extrema es uno de los efectos secundarios más comunes durante y después de la quimioterapia, lo que puede dificultar las actividades cotidianas.
- **Náuseas y vómitos:** Son efectos comunes durante la quimioterapia, aunque generalmente se controlan con medicamentos antieméticos.
- **Neutropenia:** La quimioterapia puede reducir el número de glóbulos blancos en la sangre, lo que aumenta el riesgo de infecciones graves.



- **Anemia:** La disminución de los glóbulos rojos puede causar fatiga, palidez y dificultad para respirar.
- **Neuropatía periférica:** Algunos medicamentos de quimioterapia, como el paclitaxel, pueden causar daño a los nervios periféricos, lo que resulta en dolor, hormigueo o debilidad en las manos y pies.
- **Mucositis:** Inflamación y úlceras en la boca, garganta y tracto gastrointestinal, lo que puede causar dolor, dificultad para tragar y comer.

3. Radioterapia

La radioterapia utiliza radiación para destruir las células cancerosas, pero puede afectar también a los tejidos saludables cercanos:

- **Fatiga:** La fatiga es un efecto secundario común y puede durar semanas después de la radioterapia.
- **Reacciones en la piel:** Pueden ocurrir quemaduras leves, enrojecimiento o sequedad en la piel del área irradiada. En algunos casos, puede haber ulceración o irritación grave.
- **Fibrosis pulmonar:** Si se irradia la zona del tórax, puede producirse fibrosis pulmonar, lo que dificulta la respiración y causa tos crónica.
- **Linfedema:** La radioterapia que afecta a los ganglios linfáticos puede aumentar el riesgo de linfedema en el brazo.
- **Daño en los tejidos cardíacos:** Si la radioterapia afecta al corazón, puede aumentar el riesgo de enfermedades cardíacas a largo plazo.
- **Disfunción sexual:** En algunas mujeres, la radioterapia en la zona pélvica puede causar sequedad vaginal y dolor durante las relaciones sexuales.

4. Terapia Hormonal

La terapia hormonal se utiliza para tratar el cáncer de mama que es positivo para receptores hormonales (ER/PR). Los medicamentos como el tamoxifeno y los inhibidores de aromatasa bloquean la acción de los estrógenos, lo que puede causar varios efectos adversos:

- **Sofocos:** Uno de los efectos más comunes de la terapia hormonal. Los sofocos pueden ser intensos y frecuentes.
- **Cambios en el estado de ánimo:** Algunas pacientes experimentan depresión, ansiedad o irritabilidad debido a la disminución de los niveles hormonales.



- **Osteoporosis:** Los inhibidores de aromatasa pueden reducir la densidad ósea, aumentando el riesgo de fracturas.
- **Sequedad vaginal:** La falta de estrógenos puede causar sequedad vaginal y dolor durante las relaciones sexuales.
- **Fatiga:** La fatiga es frecuente en las pacientes que reciben terapia hormonal, especialmente cuando se combina con otros tratamientos.
- **Riesgo de trombosis:** El tamoxifeno aumenta el riesgo de coágulos sanguíneos, lo que puede provocar trombosis venosa profunda o embolias pulmonares.

5. Terapias Dirigidas

Las terapias dirigidas son tratamientos que atacan específicamente las células cancerosas sin afectar tanto a las células sanas. Sin embargo, también pueden causar efectos adversos:

- **Erupciones cutáneas:** Muchos pacientes experimentan erupciones en la piel similares al acné o enrojecimiento, especialmente con medicamentos dirigidos contra el receptor HER2.
- **Diarrea:** Los tratamientos dirigidos, como los inhibidores de EGFR, pueden causar diarrea severa.
- **Fatiga:** Similar a otros tratamientos, las terapias dirigidas también pueden causar fatiga significativa.
- **Anemia y neutropenia:** Al igual que con la quimioterapia, las terapias dirigidas pueden afectar las células sanguíneas, lo que aumenta el riesgo de infecciones y fatiga.
- **Riesgo cardiovascular:** Los medicamentos dirigidos contra HER2, como el trastuzumab, pueden afectar el corazón y aumentar el riesgo de insuficiencia cardíaca.



6. Inmunoterapia

La inmunoterapia está siendo cada vez más utilizada en el tratamiento de ciertos tipos de cáncer de mama, especialmente en subtipos más agresivos o con mutaciones genéticas específicas. Aunque prometedora, tiene efectos secundarios que deben ser monitoreados:

- **Reacciones cutáneas:** Las erupciones cutáneas y la picazón son comunes.
- **Fatiga:** La fatiga intensa es un efecto secundario frecuente de la inmunoterapia.

- **Síntomas gastrointestinales:** Náuseas, diarrea o pérdida de apetito pueden ocurrir con algunos tipos de inmunoterapia.
- **Reacciones autoinmunes:** En algunos casos, la inmunoterapia puede estimular el sistema inmunológico a atacar los tejidos sanos del cuerpo, lo que lleva a efectos adversos graves en órganos como los pulmones, el hígado o los riñones.

6.5. COMPLICACIONES

1. Complicaciones Relacionadas con el Cáncer de Mama

1.1. Metástasis

- **Descripción:** El cáncer de mama tiene la capacidad de diseminarse a otros órganos (hígado, pulmones, huesos, cerebro). Las metástasis son una complicación importante y representan un desafío en términos de pronóstico y tratamiento.
- **Síntomas:** Dolor óseo, dificultad respiratoria, pérdida de peso inexplicada, fatiga y signos neurológicos (dolores de cabeza, visión borrosa o confusión).
- **Tratamiento:** El tratamiento para las metástasis puede incluir quimioterapia, terapia dirigida, radioterapia o inmunoterapia, dependiendo del tipo y la localización de las metástasis.

1.2. Obstrucción Linfática y Linfedema

- **Descripción:** Después de la cirugía de cáncer de mama, especialmente si se ha realizado una disección de los ganglios linfáticos axilares, puede ocurrir linfedema, que es la acumulación de líquido linfático en los tejidos.
- **Síntomas:** Hinchazón, dolor y sensación de pesadez en el brazo, generalmente en el lado afectado por el cáncer.
- **Tratamiento:** El linfedema se maneja mediante fisioterapia, masajes linfáticos, compresión, y en casos graves, drenaje linfático o cirugía.

1.3. Recurrencia Local o Regional

- **Descripción:** El cáncer de mama puede regresar en la misma área donde se originó (recurrencia local) o en los ganglios linfáticos cercanos (recurrencia regional).
- **Síntomas:** Hinchazón, cambios en la piel o la forma de la mama, dolor o bultos en la axila o cerca de la cicatriz quirúrgica.
- **Tratamiento:** En la mayoría de los casos, se requieren tratamientos adicionales, como cirugía, radioterapia o quimioterapia, dependiendo de la extensión y la localización de la recurrencia.



2. Complicaciones del Tratamiento

2.1. Complicaciones de la Cirugía

- **Infección:** Puede ocurrir en la herida quirúrgica, lo que podría requerir antibióticos y, en casos graves, intervención quirúrgica.
- **Sangrado:** El sangrado excesivo puede ocurrir durante o después de la cirugía.
- **Cicatrización anómala:** Algunas mujeres pueden experimentar cicatrices gruesas o queloides, especialmente si la cirugía es extensa.
- **Alteración de la función del brazo:** Si se extirpan ganglios linfáticos en la axila, las mujeres pueden experimentar debilidad o limitación en el movimiento del brazo afectado.

2.2. Efectos de la Quimioterapia

La quimioterapia es un tratamiento común en cáncer de mama, pero puede tener efectos secundarios adversos significativos.

- **Náuseas y vómitos:** Son efectos secundarios comunes, aunque se pueden controlar con medicamentos antieméticos.
- **Alopecia (pérdida de cabello):** La quimioterapia puede causar pérdida de cabello, que es temporal en la mayoría de los casos.
- **Fatiga:** La fatiga severa es frecuente y puede durar incluso después de finalizar el tratamiento.
- **Neutropenia:** La disminución de los glóbulos blancos hace que las personas sean más susceptibles a infecciones.
- **Neuropatía periférica:** Dolor, hormigueo o debilidad en las manos y pies debido a daño en los nervios periféricos.
- **Alteraciones menstruales y menopausia precoz:** Algunas mujeres pueden experimentar cambios en su ciclo menstrual o incluso entrar en menopausia precoz como resultado de la quimioterapia.

2.3. Efectos de la Radioterapia

La radioterapia puede causar varias complicaciones relacionadas con la irradiación en los tejidos cercanos al tumor.

- **Fatiga:** Es uno de los efectos secundarios más comunes de la radioterapia.



- **Reacciones en la piel:** Enrojecimiento, sequedad o incluso ulceraciones de la piel en el área irradiada.
- **Problemas cardíacos:** En casos donde la radioterapia se dirige cerca del corazón, puede haber un riesgo de daño cardíaco a largo plazo.
- **Fibrosis pulmonar:** La radioterapia en el área del tórax puede causar fibrosis pulmonar, lo que puede dificultar la respiración.
- **Disfunción sexual:** En mujeres, la radioterapia que afecta a los ovarios puede provocar menopausia precoz o afectar la lubricación vaginal.

2.4. Efectos de la Terapia Hormonal

El tratamiento hormonal (como los inhibidores de aromatasa o el tamoxifeno) se usa para bloquear los efectos de las hormonas que pueden alimentar ciertos tipos de cáncer de mama.

- **Sofocos:** Comunes durante el tratamiento con tamoxifeno y otros inhibidores de estrógenos.
- **Cambios en el estado de ánimo:** Depresión o irritabilidad pueden ser efectos secundarios de la terapia hormonal.
- **Osteoporosis:** Algunos tratamientos hormonales, como los inhibidores de aromatasa, pueden aumentar el riesgo de pérdida ósea y fracturas.
- **Riesgo de trombosis:** El tamoxifeno en particular puede aumentar el riesgo de coágulos sanguíneos, lo que puede llevar a trombosis venosa profunda o embolias pulmonares.



2.5. Efectos de la Inmunoterapia y Terapias Dirigidas

Las terapias dirigidas e inmunoterapia están ganando terreno en el tratamiento del cáncer de mama, especialmente en ciertos subtipos, como el HER2 positivo.

- **Reacciones cutáneas:** Erupciones similares al acné o enrojecimiento de la piel.
- **Problemas gastrointestinales:** Náuseas, diarrea o pérdida de apetito.
- **Neumonitis:** Inflamación de los pulmones, que puede causar dificultad para respirar y tos.

6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

1. Criterios de Referencia

La referencia a un centro de mayor complejidad se debe hacer en los siguientes casos:

- **Diagnóstico confirmado de cáncer de mama:** Pacientes que requieren un tratamiento quirúrgico, quimioterapia, radioterapia o terapias dirigidas.
- **Tumores grandes o metastásicos:** Pacientes con cáncer de mama en estadios avanzados, que requieren tratamiento multidisciplinario o manejo específico para metástasis.
- **Necesidad de terapias especializadas:** Cuando el cáncer de mama presenta características moleculares especiales (por ejemplo, HER2 positivo o triple negativo) que requieren tratamientos avanzados como terapia dirigida o inmunoterapia.
- **Complicaciones graves:** Cuando el paciente desarrolla complicaciones graves relacionadas con el cáncer o su tratamiento, como infecciones postquirúrgicas graves, obstrucción linfática, o metástasis.
- **Manejo de efectos secundarios severos:** Cuando los efectos secundarios del tratamiento (quimioterapia, radioterapia) requieren manejo en centros con experiencia en oncología.

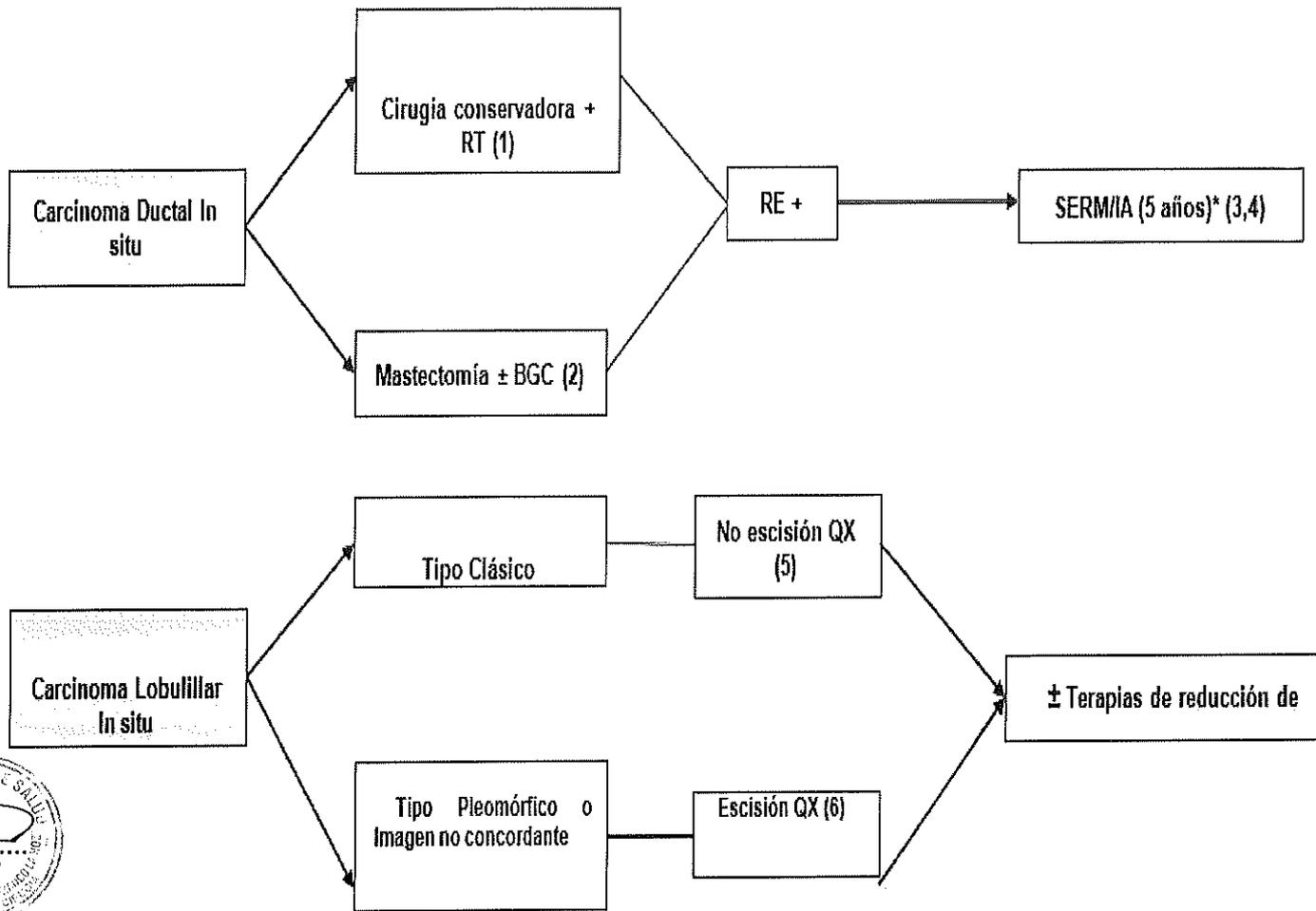
2. Criterios de Contrarreferencia

Una vez que el paciente ha recibido tratamiento en un centro especializado, puede ser contrarreferido a un nivel de atención primaria o secundaria para su seguimiento:

- 
- **Tratamiento exitoso y seguimiento postquirúrgico:** Pacientes que han recibido cirugía exitosa y necesitan seguimiento regular, incluida la evaluación de recurrencias o complicaciones a largo plazo.
 - **Control de efectos secundarios menores:** Pacientes que requieren seguimiento para efectos secundarios leves o manejo de complicaciones a largo plazo, como linfedema o osteoporosis.
 - **Monitoreo de la respuesta al tratamiento:** Pacientes que están recibiendo tratamiento adyuvante (como terapia hormonal o quimioterapia) y necesitan seguimiento para la detección de efectos secundarios o nuevos síntomas.
 - **Control de metástasis a distancia:** Pacientes con metástasis en estadios más avanzados que necesitan un seguimiento regular de su estado clínico, tratamiento y manejo de síntomas.

6.7. FLUXOGRAMA

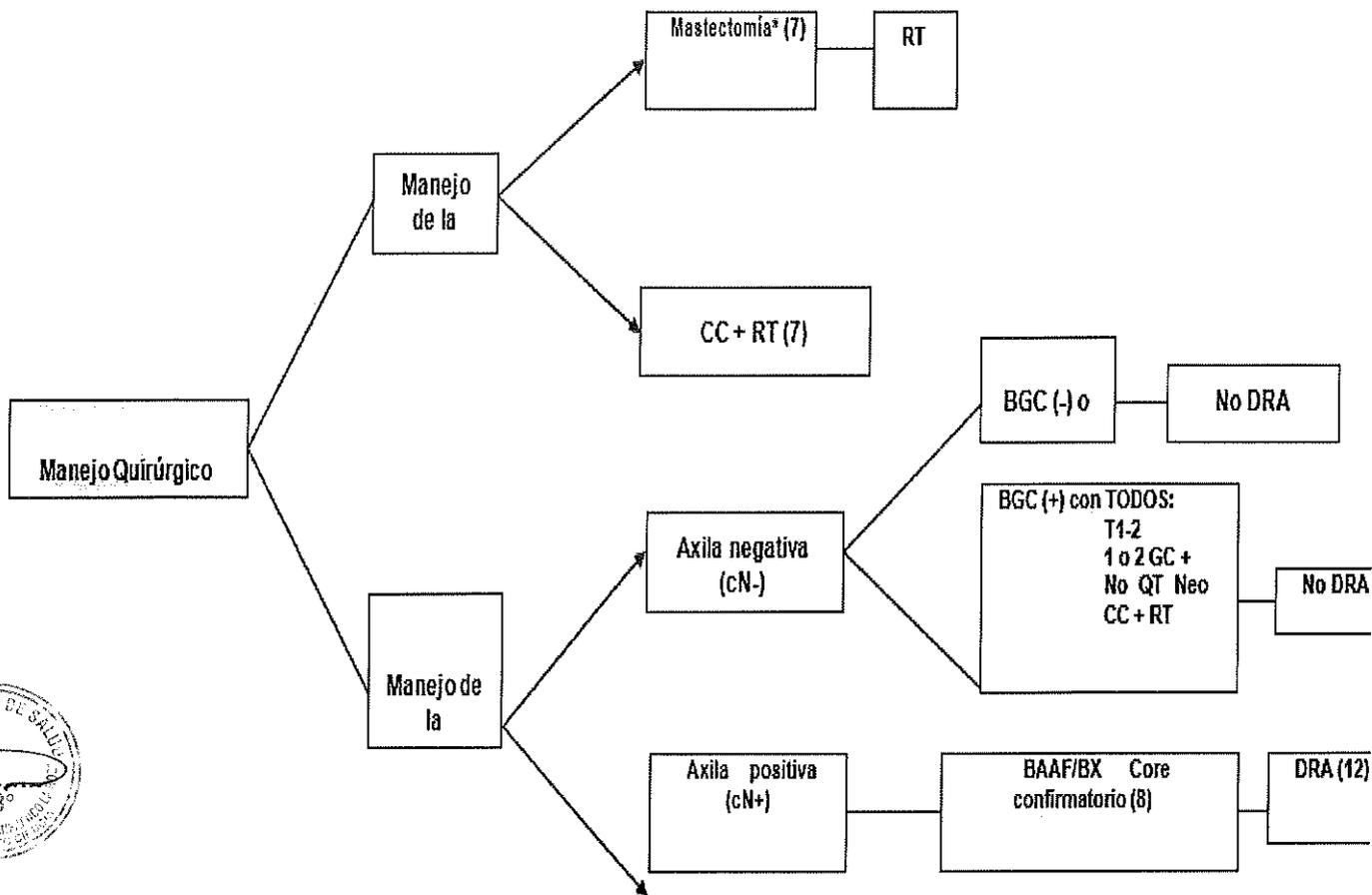
Flujograma N° 1: Carcinoma de mama no invasivo (in situ) o estadio clínico (EC) 0



RT: Radioterapia, BGC: Biopsia de ganglio centinela, RE: Receptor de estrógeno, Qx: Quirúrgico. *En pacientes posmenopáusicas < 60 años y/o riesgo de tromboembolismo se recomienda inhibidor de aromatasa. Terapias de reducción de riesgo incluye hormonoterapia. Las recomendaciones se amplían en apartado N° 7.6.2, sección A, páginas 40-43. Todas las recomendaciones son Fuerte a favor a menos que se indique lo contrario y las preferencias institucionales serán denominadas como Preferido. En paréntesis se encuentra el número de recomendación según la tabla Recomendaciones Claves y Nivel

Fuente: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). (6,19,42)

Flujograma N° 2: Tratamiento quirúrgico en cáncer de mama temprano (EC I, EC II y T3N1M0)



RT: Radioterapia, BG: Biopsia de ganglio centinela, QX: Quirúrgico, GC: Ganglio centinela, QT neo: Quimioterapia neoadyuvante, CC: cirugía conservadora
 DRA: Disección radical de axila, pNmi: Compromiso ganglionar microscópico. T 1-2: Tamaño tumoral, según AJCC. *En pacientes con mutación BRCA 1 / 2 se recomienda mastectomía bilateral y/o salpingooforectomía bilateral como cirugía de reducción de riesgo. La cirugía reconstructiva se recomienda el uso de expansores, implantes o tejido autólogo. En algunos EC II o T3N1M0: considerar QT neoadyuvante. Las recomendaciones se amplían en el apartado N° 7.6.2 sección B, páginas 43-46. Todas las recomendaciones son Fuerte a favor a menos que se indique lo contrario y las preferencias institucionales será denominadas como Preferido En paréntesis se encuentra el número de recomendación según la tabla Recomendaciones Claves y Nivel de Evidencia

Fuente: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). (6,19,42)

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS O BIBLIOGRAFÍA

1. Osorio N, Bello C, Vega L. Factores de riesgo asociados al cáncer de mama. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 2020 [citado 2023 mayo 01]; 36 (2): e1147. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086421252020000200009&lng=es.
2. Ruiz A, Campos F, Guzñay A, Coello C. Cáncer de mama. RECIAMUC. 2022; 6(3): 521-534.
3. Barrios C, Sanchez G, Villarreal C, Ossa A, Lomabana M, Monterrosa A. Barriers and facilitators to provide multidisciplinary care for breast cancer patients in five Latin American countries: A descriptive-interpretative qualitative study [internet]. 2022 [citado 2023 mayo 01]; (11) 100254. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanam/article/PIIS2667-193X\(22\)00071-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanam/article/PIIS2667-193X(22)00071-0/fulltext)
4. Aldecoa-Bedoya F. Cáncer de mama en la Clínica Internacional de Lima Metropolitana (2016-2021). Interciencia méd. 2022;12(3): 25-34. DOI: <https://doi.org/10.56838/icmed.v12i3.102>
5. Figueroa-Montes Luis E, Chávez-Altamirano N, García-Espinoza G. Implementación de una unidad de mamovigilancia para el diagnóstico de cáncer de mama en una microred de la seguridad social, Lima-Perú. Acta méd. Peru [Internet]. 2019 [citado 2023 Jun 11]; 36 (1): 11-18. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S17285917201900010003&lng=es.1.
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) [Internet]. [citado el 27 de julio de 2023]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
7. DeVita VT, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. LWW; 2014. 2234 p.
8. Mansfield C. A review of the etiology of breast cancer. J Natl Med Assoc. 1993 ;85(3):217-21.
9. Yager J, Davidson N. Estrogen Carcinogenesis in Breast Cancer. N Engl J Med. 2006;354(3):270-82.
10. Ross J, Fletcher J, Bloom K, Linette G, Stec J, Clark E, et al. HER-2/neu Testing in Breast Cancer. Pathology Patterns Reviews. 2003;120(suppl_1):S53-71.
11. Hanahan D, Weinberg R. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. Cell. 2011;144(5):646-74.
12. Global cancer observatory [Internet].2023 [cited 2017 Jul 14]. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
13. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Guía de practica clínica de Cancer de Mama [Internet]. [citado el 18 de diciembre de 2023]. Disponible en: http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/normas_tecnicas/2013/08072014_GU%C3%8DAS_DE_PR%C3%81CTICA_CL%C3%8DNICA_DE_C%C3%81NCER_DE_MAMA.pdf
14. Instituto Nacional de Enfermedades neoplásicas. Documento técnico manejo Multidisciplinario Neoadyuvante/Adyuvante de Cancer de Mama Her 2+ y triple negativo RJ-635-2019.pdf [Internet]. [citado el 18 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2020/01/RJ-6352019.pdf>



15. Salati S. Male Breast Cancer (MBC): A Review. *International Journal of Health Sciences*. 2014; 8(2): 14.
16. Fentiman I. Male breast cancer is not congruent with the female disease. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016; 101:119–24.
17. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin*. 2013;63(1):11–30.
18. Rakha EA, Tse GM, Quinn CM. An update on the pathological classification of breast cancer. *Histopathology*. 2023 Jan;82(1):5-16. doi: 10.1111/his.14786. PMID: 36482272; PMCID: PMC10108289
19. Oncosalud Auna. GPC Manejo Multidisciplinario del Cáncer de Mama (MMCM) [Internet]. 2023 [citado el 7 de noviembre de 2023]: Disponible en: [https://marketing.oncosalud.pe/hubfs/Guia%20especializada%20Auna/GPC%20Cancer%20de%20mama%20\(GA.DC.G.02\)%20Rev.%2003.pdf](https://marketing.oncosalud.pe/hubfs/Guia%20especializada%20Auna/GPC%20Cancer%20de%20mama%20(GA.DC.G.02)%20Rev.%2003.pdf)
20. Hsieh C, Trichopoulos D, Katsouyanni K, Yuasa S. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: Associations and interactions in an international case-control study. *International Journal of Cancer*. 1990;46(5):796–800.
21. Li C, Malone K, Daling J, Potter J, Bernstein L, Marchbanks P, et al. Timing of menarche and first full-term birth in relation to breast cancer risk. *Am J Epidemiol*. 2008;167(2):230–9.
22. Phipps A, Chlebowski R, Prentice R, McTiernan A, Wactawski-Wende J, Kuller L, et al. Reproductive history and oral contraceptive use in relation to risk of triplenegative breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(6):470–7.
23. Britt K, Ashworth A, Smalley M. Pregnancy and the risk of breast cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2007;14(4):907–33.
24. Islam T, Matsuo K, Ito H, Hosono S, Watanabe M, Iwata H, et al. Reproductive and hormonal risk factors for luminal, HER2-overexpressing, and triple-negative breast cancer in Japanese women. *Ann Oncol*. 2012;23(9):2435–41.
25. Dupont W, Parl F, Hartmann W, Brinton L, Winfield A, Worrell J, et al. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer*. 1993;71(4):1258–65.
26. Nierengarten MB. Atypical Lobular Hyperplasia May Be Associated with Higher Risk of Breast Cancer than Atypical Ductal Hyperplasia Is. *Oncology Times*. 2006;28(8):47.
27. Page D. Benign Breast Disease and the Risk of Breast Cancer. *Breast Diseases: A Year Book Quarterly*. 2006;17(1):39–40.
28. Noël G, Mezziou M, Mazon J. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: national surgical adjuvant breast and bowel project b-24 randomised controlled trial. *Cancer/Radiothérapie*. 1999;3(6):524–5.

