

ONCOLOGÍA**Cáncer de tiroides**

Dr. Sebastián Moreno González

La patología tiroidea es la más común de las patologías endocrinas a las que se enfrenta el cirujano. Es apasionante ya que se sitúa en un periodo de grandes cambios:

- En el aspecto de investigación como atestiguan los progresos recientes en los campos genéticos, inmune, inmunohistoquímico y de marcadores tumorales.
- En el aspecto biológico con la sensibilidad y especificidad de la medición ultrasensible de las hormonas.
- En el aspecto de la estrategia diagnóstica por el análisis objetivo y la aportación de diferentes estudios complementarios, así como el rol tan importante de la clínica y la citopunción.
- En el aspecto terapéutico ya que el desarrollo de una cirugía de tiroides disciplinada y reflexiva, le da a la exéresis quirúrgica un sitio primordial: conservadora en cirugía funcional y radical en cirugía oncológica.

En la última reunión de la Asociación Americana de Cirugía Endocrina (AAES), llevada a cabo en la ciudad de Monterey, California, EUA; se presentaron 30 trabajos, seleccionados bajo un estricto y riguroso proceso a nivel internacional, de éstos, 13 (43%) hacen referencia al Cáncer de Tiroides y de los trece, 4 (30%) se relacionan con avances en genética. Cabe mencionar que en este Congreso se revisan temas referentes a toda la patología endocrina quirúrgica (tiroides, paratiroides, adrenales y páncreas endocrino). Es por ello que nos hemos dado la tarea de revisar y comentar estos trabajos: Reportes recientes han cuestionado la confiabilidad de la Biopsia por Aspiración con Aguja Fina (BAAF) para los tumores benignos grandes de la tiroides, debido al alto índice de falsos negativos ($> 10\%$), recomendando por lo tanto que los nódulos > 4 cm deben de ser sometidos a lobectomía independientemente del reporte de la BAAF. Los errores derivan de 1) Muestra inadecuada, 2) Interpretación citológica equivocada, 3) La muestra de la BAAF de un nódulo grande no representa a la patología completa de manera acertada. El grupo de la Clínica Mayo¹ realizó un estudio retrospectivo en un periodo de 5 años, revisando 742 pacientes con nódulos > 3 cm, a los que se les realizó BAAF guiada por ultrasonido. De acuerdo a los resultados obtenidos, reportan que el diagnóstico de benignidad de los nódulos > 3 cm por BAAF guiada por ultrasonido (US) es confiable, la percepción de que la muestra de

la BAAF no refleja la histología completa del nódulo es inválida. Por lo que concluyen que con un análisis citológico estricto y preciso la BAAF guiada por US es confiable para diferenciar nódulos benignos de los malignos, por lo que la resección quirúrgica para diagnóstico es innecesaria. La decisión de realizar un procedimiento quirúrgico o de realizar una tiroidectomía más extensa basada en el tamaño de un nódulo tiroideo por sí mismo es controversial. En Cleveland² realizan un estudio prospectivo basado en una base de datos de pacientes con nódulos tiroideos en el periodo de 1990 a 2007, incluyeron 1,023 pacientes evaluados por nódulo tiroideo, de los cuales 677 fueron sometidos a tratamiento quirúrgico. Reportan que el tamaño de un nódulo tiroideo no es un factor predictivo de malignidad y por lo tanto no debe utilizarse como criterio para definir tratamiento quirúrgico en lugar de la BAAF. En Estambul,³ realizan un estudio de revisión para determinar los factores de riesgo de malignidad en pacientes con Enfermedad de Graves-Basedow (GB), Bocio Tóxico Nodular y Nódulos Tóxicos. Se conoce que la asociación de nódulos hipocaptantes y enfermedad de GB se relacionan con mayor frecuencia a cáncer de tiroides. Pero el impacto de los nódulos hipocaptantes en Bocio Tóxico Nodular y Nódulos Tóxicos no está bien definido. Revisaron de manera retrospectiva 817 pacientes. Concluyen que la edad > 50 años y la coexistencia de nódulos hipocaptantes son riesgos significativos de malignidad en pacientes con hipertiroidismo. El tratamiento quirúrgico puede ser de elección en estos pacientes, en particular si no se puede excluir la malignidad. La incidencia de Cáncer Tiroideo ha aumentado de manera marcada a nivel mundial, no queda claro si esto es un fenómeno real o se debe simplemente a una mayor detección y vigilancia. En Australia,⁴ realizan un estudio retrospectivo para determinar si la incidencia realmente ha aumentado, estudiando 13,793 pacientes a los cuales se les realizó algún procedimiento quirúrgico de tiroides, de éstos, escogieron el grupo de pacientes con Bocio Subesternal (2,260/14%) a quienes generalmente no se les da seguimiento de sospecha de cáncer de Tiroides, encontraron que la incidencia aumentó de 3.6% a 7.5% para cualquier tipo de cáncer tiroideo; sin embargo cuando se excluyó al grupo de pacientes con Microcarcinoma Papilar de Tiroides (MPT), no hubo absolutamente ningún incremento en la incidencia de cáncer tiroideo. Este estudio concluye que efectivamente ha habido un incremento en la incidencia del Cáncer de Tiroides en las últimas cuatro décadas, sin embargo este incremento se atribuye a un incremento en el diagnóstico de MPT asociado a una mayor detección y muestreo por parte del estudio histopatológico. La Clínica Mayo,⁵ reporta también un estudio en 900 pacientes con MPT en un periodo de 60 años. Concluyen y reafirman que el MPT tiene un pronóstico excelente, si el tumor primario es resecado en su totalidad. El 99% de los pacientes no tiene riesgo de presentar metástasis a distancia ni mortalidad asociada al cáncer. Ni la realización de Tiroidectomía Total (TT) ni la Radio-Ablación con Iodo 131 mejora el pronóstico a un periodo de 40 años, en términos de recurrencia local o mortalidad por causa específica. La Extensión Extra Tiroidea (EET) es un factor de riesgo bien definido para la recurrencia en pa-

cientes con Cáncer Papilar de Tiroides (CPT). La información revisada originalmente establece a la EET como un factor de riesgo para la recurrencia, esto basado principalmente en la EET detectada al momento de la cirugía, actualmente se describe otro grupo en donde la EET se detecta únicamente al microscopio durante el estudio histopatológico definitivo. El objetivo de este estudio fue determinar si la EET microscópica es equivalente con EET macroscópica como factor de riesgo de recurrencia, para lo cual, Arora⁶ y colaboradores realizan un estudio retrospectivo en 198 pacientes en un periodo de 10 años. Ellos concluyen que la EET macroscópica se asocia con una mayor incidencia de recurrencia comparado con los pacientes con EET microscópica, por lo que esto implica que dicha extensión se considere de manera distinta para determinar la terapia coadyuvante. El rol de las metástasis (METS) ganglionares en el Cáncer bien diferenciado de Tiroides permanece controversial. Este estudio investiga si la presencia de METS ganglionares representa un factor de riesgo independiente de mortalidad en estos pacientes. Zaydfudim⁷ y colaboradores revisan de manera retrospectiva la base de datos del SEER (Vigilancia Epidemiológica y Resultados Finales E.U./siglas en inglés), incluyendo un periodo de 15 años. Se identificaron 35,378 pacientes con cáncer papilar o folicular y concluyen que la presencia de METS ganglionares confiere un mayor riesgo de mortalidad en pacientes con CPT > 45 años y en todos los pacientes con Cáncer Folicular; sin embargo la presencia de METS ganglionares en pacientes con CPT < 45 años no afecta la sobrevida. El Factor de Crecimiento Endotelial Vascular Sérico (VEGF) promueve la angioinvasión tumoral, mientras que el VEGF-C es un potente factor linfangiogénico. El VEGF sérico y tisular se ha relacionado con la presencia de metástasis ganglionar en el CPT, pero la correlación del nivel de VEGF con la presencia de METS a distancia permanece incierto. Xiao-Ming⁸ y colaboradores realizan un estudio que tiene como objetivo validar el rol de los niveles séricos de VEGF y el VEGF-C en pacientes con CPT recurrente y demuestran que los pacientes con CPT recurrente presentan niveles séricos elevados de VEGF y VEGF-C, además el nivel de VEGF se encontró significativamente elevado en el grupo de pacientes con METS a distancia comparado con el grupo con recurrencia locoregional únicamente. La relevancia clínica de estos estudios para el monitoreo y la predicción de la recurrencia requiere evaluaciones posteriores. El MIG-6 es un gen de respuesta temprana inmediata que regula negativamente la señalización del EGFR. El EGFR es un regulador importante del crecimiento del CPT. Ruan⁹ y colaboradores se proponen estudiar si la expresión de MIG-6 se asocia con el estatus de mutación BRAF o con el pronóstico postquirúrgico en pacientes con CPT. Reportan que la expresión de MIG-6 por arriba de 1.10 se asocia con una mejoría en la sobrevida de estos pacientes. Los pacientes con mutación BRAF V600E tuvieron niveles significativamente más bajos de la expresión del MIG-6 mRNA que aquéllos sin la mutación. Concluyen que la alta expresión de MIG-6 se asocia con una mejor sobrevida posterior a tiroidectomía para pacientes con CPT y es un factor pronóstico independiente de sobrevida libre de enfermedad en pacientes que presentan la

mutación BRAAF V600E. El MIG-6 representa un novedoso supresor tumoral y es un candidato atractivo para la terapéutica genética dirigida en pacientes con CPT refractario a la terapia convencional. El Cáncer Medular de Tiroides (CMT) es altamente metastásico, recientemente se reportó que la activación de la vía Raf-1/MEK/ERK en el CMT resulta en cambios morfológicos; estos cambios pudieran estar asociados con alteraciones en la adhesión molecular, afectando contactos célula-célula, y alterando el potencial metastásico. En su estudio Ning¹⁰ y colaboradores demuestran que la supresión del fenotipo metastásico en el CMT es dependiente de la vía MEK. Concluyen que la vía Raf-1/MEK/ERK regula las uniones adherenciales y el fenotipo metastásico de las células del CMT, por lo tanto la activación de esta vía puede ser una novedosa y atractiva terapéutica para el tratamiento del CMT avanzado. Alrededor del 90% de los pacientes con Neoplasia Endocrina Múltiple (NEM) 2B tiene una mutación M918T de novo en el proto-oncogen RET. Durante el primer año de vida, la expresión clínica de los síntomas relacionados con NEM 2B es inusual. En Alemania¹¹ realizan un estudio de revisión de dicha expresión clínica, encuentran que la resequedad de los ojos, la conjuntivitis sicca, la constipación y las anormalidades en los pies parecen ser comunes en pacientes pediátricos portadores de la mutación genética M918T. En particular, cuando estos niños presentan llanto sin lágrimas, se debe excluir NEM 2B mediante pruebas genéticas. El profesor Carnaille¹² y colaboradores, en Lille Francia, realizan un estudio retrospectivo exhaustivo en 76 pacientes con CMT, durante un periodo de casi 30 años, para determinar si la TT + Disección Radical Modificada (DRM) de cuello es el tratamiento de elección para dicha patología como se describe en la literatura actual, dado que el CMT es altamente metastásico (80% metástasis ganglionares). Sin embargo, cuando encontramos metástasis contralaterales al tumor primario y/o a nivel de mediastino, se considera a éstas una evidencia de extensión sistémica de la enfermedad. Ellos sugieren que la TT + DRM no debe realizarse de rutina en pacientes con CMT, ya que los pacientes con adenopatías ipsilaterales se pueden ver beneficiados con un tratamiento menos agresivo y los pacientes con adenopatías bilaterales difícilmente se curan a pesar de un tratamiento tan agresivo. Mitchell¹³ y colaboradores realizan un estudio retrospectivo en 351 pacientes sometidos a reintervención quirúrgica por patología tiroidea o paratiroidea, en un Hospital de Concentración (Cleveland Clinic) entre 1999 y 2007. Dichos pacientes fueron referidos por distintos centros, los cuales fueron clasificados como centros de bajo volumen (< 20 casos/año) y centros de alto volumen (> 20 casos/año). Ellos concluyen que un gran número de reintervenciones quirúrgicas de tiroides y paratiroides son evitables desde un inicio, principalmente cuando los pacientes son manejados en centros de bajo volumen.

Referencias

- Portfield J, et al. Reliability of benign fine needle aspiration cytology of large thyroid nodules. *Surgery* 2008, in press.
- Huh E, et al. Is nodule size an independent predictor of thyroid malignancy? *Surgery* 2008, in press.
- Giles Y, et al. Risk factors for malignancy in surgically treated patients for Basedow-Graves disease, toxic multinodular goiter and toxic adenoma. *Surgery* 2008, in press.
- Grodski S, et al. Increasing incidence of thyroid cancer is due to increased pathologic detection. *Surgery* 2008, in press.
- Hay I, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases treated at one institution during a 60-year period. *Surgery* 2008, in press.
- Arora N, et al. Extrathyroidal extension is not all equal: implications of macroscopic vs. microscopic extent in papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 2008, in press.
- Zaydfudim V, et al. Lymph node involvement negatively impacts survival in patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 2008, in press.
- Xiao-Min Y, et al. The potential clinical relevance of serum vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF-C in recurrent papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 2008, in press.
- Ruan D, et al. Mitogen-inducible gene-6 expression correlates with survival an is an independent predictor of recurrence in BRAF positive papillary thyroid cancers. *Surgery* 2008, in press.
- Ning L, et al. Regulation of adherens junctions and the metastatic phenotype of medullary thyroid carcinoma by the raf-1/MEK/ERK pathway. *Surgery* 2008, in press.
- Brauckhoff M, et al. MEN 2B related symptoms in patients with a DE NOVO M918T germline mutation in the RET protooncogene during the first year of life. *Surgery* 2008, in press.
- Giordano J, et al. Should bilateral lateral lymph node dissection be routine in medullary thyroid cancer? *Surgery* 2008, in press.
- Mitchell J, et al. Avoidable reoperations for thyroid and parathyroid surgery: Effect of hospital volume. *Surgery* 2008, in press.

Cáncer de mama

Dr. Heriberto Medina Franco

El cáncer de mama es un problema de salud pública mundial y nacional. Actualmente es la primera neoplasia maligna por su frecuencia en el sexo femenino y la segunda causa de mortalidad por cáncer en mujeres mexicanas, sólo por detrás del cáncer pulmonar. Por su gran frecuencia en países de primer mundo es una de las neoplasias malignas en las que se realiza más investigación. En los siguientes párrafos delinearemos los principales avances presentados en los Congresos de la Sociedad de Cirugía Oncológica (SSO) y Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), realizados en la ciudad de Chicago durante 2008. **Diagnóstico:** Es bien sabido que el estudio de escrutinio de elección para reducir la mortalidad por cáncer de mama es la mamografía. Recientemente, se han propuesto técnicas con una mayor sensibilidad, si bien son costosas y de no amplia disponibilidad. En un estudio de la Mayo Clinic presentado en ASCO, sugiere que en población > 70 años con diagnóstico reciente de cáncer de mama, la Resonancia Magnética (IRM) detecta cánceres ocultos hasta en 6% de las pacientes, demostrando sensibilidad de 100% de este estudio.¹ La detección de tumores ocultos podría explicar el incremento en la utilización de la mastectomía radical modificada sobre la cirugía conservadora demostrada en una cohorte de más de 5,000 pacientes de la misma institución durante los pasados 7 años.² Los estudios anteriores, si bien de-

muestran gran sensibilidad de la IRM, esto generalmente es a expensas de reducir la especificidad, lo cual puede llevar a un número innecesario de biopsias o bien a negar la posibilidad de conservar la mama en una paciente con un tumor unicéntrico demostrado por estudios rutinarios de imagen (mamografía y ultrasonido). Por lo anterior, puede decirse que la IRM todavía se encuentra en fase de experimentación para definir su papel preciso en la imagen mamaria. En este sentido existen indicaciones precisas de la misma como presencia de metástasis ganglionares con primario desconocido³ o escrutinio en pacientes con cáncer de mama familiar. Otra técnica novedosa para el escrutinio de cáncer de mama en la población es el diagnóstico guiado por computadora, donde un programa ayuda en la lectura de la mamografía. En este sentido, un trabajo de la Gran Bretaña presentado en ASCO,⁴ demostró que no existe diferencia entre esta ayuda diagnóstica en comparación con la doble lectura (por dos radiólogos) que debe ser rutina para los estudios de escrutinio. En nuestro país, dada la falta de radiólogos especialistas, una opción es la ayuda de software especializado. **Tratamiento quirúrgico:** Se ha establecido por muy diversos estudios que el tratamiento quirúrgico de elección para el cáncer de mama en etapas iniciales es la terapia conservadora del órgano, que implica la tumorectomía más exploración de ganglios axilares y radioterapia adyuvante. Dicho tratamiento conservador no reduce la posibilidad de curación de las pacientes cuando se compara con el tratamiento radical que implica la excisión completa de la glándula.⁵ Pese a la evidencia, la cirugía conservadora de la mama es aún muy infráutilizada; de hecho, en un estudio presentado en la SSO de mujeres del Estado de California, aquéllas de origen latino, se presentan con tumores de mayor tamaño, con mayor proporción de ganglios positivos y existe mayor frecuencia de mastectomía en comparación con mastectomía radical entre este grupo de mujeres.⁶ En cánceres avanzados la terapia quirúrgica cuando se utiliza de inicio hace necesario por cuestiones técnicas la realización de mastectomía radical. Estudios recientes, tal como el presentado en ASCO, de la Universidad de Chapel Hill, demuestran en 236 pacientes con cáncer de mama avanzado (estadios II y III) que la utilización de quimioterapia neoadyuvante permite la realización de terapia conservadora de la mama, con una tasa de recurrencia local de 5% a 5 años (no diferente de la mastectomía) y sobrevida de 90% a este mismo periodo de tiempo.⁷ Lo anterior, aunado a una evidencia cada vez más creciente en este sentido, pone de manifiesto que ante la presencia de tumores voluminosos o con una relación tumor/mama desfavorable para un tratamiento conservador, es muy útil la inducción con quimioterapia para reducir el tamaño tumoral y ofrecer a la paciente tratamiento conservador, sin demérito de la recurrencia local o la sobrevida. En aquellas pacientes donde debido al tamaño o multicentricidad del tumor se requiere realizar mastectomía radical, estudios recientes han demostrado que la mastectomía preservadora de piel con reconstrucción inmediata ofrece bajas tasas de recurrencia locoregional y a distancia, mejorando significativamente la calidad de vida y la cosmesis.⁸ En un estudio japonés presentado en ASCO, la realización de

la mastectomía por vía endoscópica, permite mejorar aún más la cosmesis sin comprometer la tasa de curación.⁹ **Ganglio centinela:** Una parte fundamental en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama invasor es determinar el estado de los ganglios axilares. Tradicionalmente, lo anterior se realizaba con disección de los niveles I y II de la axila, lo cual conlleva morbilidad en relación a linfedema, limitación de la movilidad del brazo y alteraciones de la sensibilidad. Los estudios de imagen tradicionales como la mamografía y el ultrasonido no tienen la sensibilidad suficiente para predecir el estado ganglionar. Estudios recientes de la utilización de la tomografía por emisión de positrones (PET) para predecir el estado axilar, han demostrado una sensibilidad extraordinariamente baja (23%).¹⁰ Por lo anterior, se hace indispensable la exploración quirúrgica de los ganglios axilares, lo cual se realiza actualmente mediante la biopsia del ganglio centinela. La inyección peritumoral o periareolar de material radiactivo o colorante permiten identificar el primer ganglio de relevo en la axila (centinela) y predecir –basado en su análisis– el estado del resto de los ganglios axilares, evitando la morbilidad de la disección axilar en pacientes con ganglios negativos. Dicha técnica ha sido evaluada y validada en múltiples estudios prospectivos.^{11,12} En un metaanálisis presentado en ASCO de más de 2,600 pacientes incluidos en estudios prospectivos, demuestra que la utilización de la técnica del ganglio centinela reduce significativamente la morbilidad de la exploración axilar respecto a la disección completa en relación a menor riesgo de linfedema, infección de sitio quirúrgico, seroma y parestesias.¹³ Asimismo, estudios de calidad de vida, demuestran mejoría significativa utilizando la técnica del ganglio centinela cuando se compara con la disección axilar.¹⁴ Los marcadores utilizados para la identificación del ganglio centinela son material radiactivo (coloide de renio o microagregados de albúmina marcados con ⁹⁹Tc) o los colorantes azul de isosulfán (Lymphazurin) o azul patente. En un estudio prospectivo reciente con 239 pacientes, la utilización de azul de metileno fue igualmente efectiva que el azul de isosulfán para la identificación del ganglio centinela con un costo significativamente menor (\$210 vs \$7 USD);¹⁵ dicho estudio tiene una gran relevancia en países con limitaciones económicas como el nuestro y permitirá incrementar la utilización de esta técnica para el claro beneficio de una gran población de pacientes con cáncer de mama. Actualmente, la conducta estándar en pacientes donde se documentan células malignas en el ganglio centinela es completar la disección axilar. En un estudio Suizo con 236 pacientes sometidas a biopsia de ganglio centinela, en el grupo con sólo micrometástasis (definidas como tumor en el ganglio < 2 mm) en quienes no se realizó la disección axilar, con un seguimiento de 76 meses, demuestran ausencia de recurrencias axilares o metástasis a distancia,¹⁶ lo que sugiere que puede evitarse la disección axilar en este grupo de pacientes. Por otra parte se ha demostrado que si bien el estado ganglionar es el factor pronóstico más importante en cáncer de mama, la disección de la axila no confiere ventaja en la sobrevida ni reducción en la tasa de metástasis a distancia, tal como lo indica un reciente metaanálisis de 4 estudios

prospectivos con seguimiento entre 5 y 15 años,¹⁷ confirmado que los ganglios son marcadores de pronóstico, pero no gobernadores de la sobrevida. **Tratamiento de enfermedad metastásica:** Algunos estudios han sugerido que la realización de cirugía dirigida a la glándula mamaria en cáncer metastásico mejora la sobrevida de este grupo de pacientes. Dos estudios presentados durante la reunión de la SSO,^{18,19} demuestran claramente que dicho efecto es parte de un sesgo de selección de estudios retrospectivos, y que, en general, el realizar cirugía mamaria en cáncer metastásico tiene sólo fines paliativos y debe llevarse a cabo solamente ante problemas locoregionales como ulceración del tumor. Por otra parte, donde existe una investigación más intensiva es el tratamiento médico de la enfermedad metastásica, el cual se basa fundamentalmente en quimioterapia sistémica. En los últimos años ha existido un gran avance en este campo y, actualmente, la mediana de sobrevida de pacientes con enfermedad metastásica por cáncer de mama supera los 3 años, reportándose sobrevidas a 5 años de hasta 15-20%. En la reunión de ASCO se presentaron múltiples estudios de tratamiento médico del cáncer avanzado, destacando una orientación del tratamiento basada en el perfil molecular del tumor,²⁰ así como la utilización cada vez más extendida de anticuerpos monoclonales como el trastuzumab (Herceptin) dirigido contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (HER-2-neu),²¹ y la introducción de nuevas moléculas como el inhibidor de la tirosín cinasa lapatinib²² o el anticuerpo monoclonal bevacizumab (Avastin),²³ dirigido contra el factor de crecimiento del endotelio vascular. Debe destacarse que el tratamiento molecular de las neoplasias malignas es una realidad, encontrándose disponibles en el mercado las moléculas mencionadas. Sin embargo, sólo el Herceptin es un medicamento aprobado para su utilización en cáncer de mama hasta el momento, mientras el resto se encuentran en fase de activa investigación. No hay duda alguna que en el futuro la terapia del cáncer estará dictada por perfiles genéticos y tratamientos dirigidos contra blancos moleculares. El tratamiento quirúrgico en el contexto de cáncer metastásico juega un papel muy limitado. En un estudio Serbio que abarca un periodo de 5 años, se intervinieron quirúrgicamente por metástasis hepáticas de cáncer de mama 27 pacientes, reportando sobrevida a 2 años de 71%.²⁴ Esta situación, donde las metástasis hepáticas son el único sitio de enfermedad, es extraordinariamente rara, sin embargo, la resección quirúrgica en estos casos en particular parece ofrecer una ventaja en la sobrevida de las pacientes. En resumen, el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama tiende a ser cada vez más conservador, poniendo énfasis en la cosmesis y calidad de vida, sin demérito del control locorregional y la tasa de curación del mismo. El concepto de que es una enfermedad sistémica ha mejorado en forma muy significativa la tasa de curación de esta neoplasia, con grandes avances en el tratamiento médico de la misma. Lo fundamental, sin embargo, es el diagnóstico temprano y desafortunadamente en nuestro medio, la cultura y disponibilidad del escrutinio con mastografía es aún muy limitado,²⁵ siendo justamente en esta área donde deben dirigirse los esfuerzos.

Referencias

- Bernard JR, Vallow LA, De Peri DG, et al. Mammographically occult contralateral breast carcinoma detected by magnetic resonance imaging in the elderly. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008; 26: 7S (Abstr 500).
- Katipamula R, Hoskin TL, Boughey AC, et al. Trends in mastectomy rates at the Mayo Clinic Rochester: effect of surgical year and preoperative MRI. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008; 26: 9S (Abstr 509).
- Medina-Franco H, Urist MM. Occult breast carcinoma presenting with axillary lymph node metastasis. *Rev Invest Clin* 2002; 54: 204-208.
- Gilbert FJ, Astley SM, Gillan MG, et al. CADET II: A prospective trial of computer-aided detection (CAD) in the UK Breast Screening Programme. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008; 26: 8S (Abstr 508).
- Medina-Franco H, Beenken SW, Heslin MJ, Salter M, Urist MM. Local recurrence after breast conserving therapy for invasive breast cancer: analysis of prognostic factors. *Rev Oncol* 2003; 5: 93-97.
- Guirguis LM, Bauer KR, Parise CA, Brown M. Breast conserving surgery use among California Latinas. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 39 (Abstr P21).
- Demore DW, Ollila EC, Dees EC, et al. Locoregional control in locally advanced breast cancer using neoadjuvant chemotherapy followed by breast conservation. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008; 26: 15S (Abstr 539).
- Medina-Franco H, Vasconez LO, Fix JR, Heslin MJ, Beenken SW, Bland KI, Urist MM. Factors associated with local recurrence after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction for invasive breast cancer. *Ann Surg* 2002; 235: 814-819.
- Mizuta N, Nakayima H, Fujiwara I, Sakaguchi K, Hachimine Y. Endoscopic skin-sparing breast-conserving surgery for breast cancer and immediate reconstruction with autologous tissue. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008; 26: 15S (Abstr 539).
- Pritchard KI, Julian J, McCready D, et al. A prospective study evaluating ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (PET) in the assessment of axillary nodal spread in women undergoing sentinel lymph node biopsy (SLNB) for breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008; 26: 14S (Abstr 533).
- Medina-Franco H. Actualidades en el manejo quirúrgico del cáncer de mama. *Rev Invest Clin* 2003; 55: 557-568.
- Vergara-Fernández O, Cortés-González R, Medina-Franco H. Validación del ganglio centinela en cáncer de mama con dos técnicas. *Rev Invest Clin* 2004; 56: 309-313.
- Kell MR, Burke J, Morrow M. Outcome following axillary staging in early breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008; 26: 16S (Abstr 543).
- Koostra JJ, Hoekstra-Weebers JE, Rietman J, et al. Quality of life after sentinel node dissection in stage I/II breast cancer patients: a prospective longitudinal study. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 29 (Abstr 88).
- Saha S, Sirop SJ, Fritz P, et al. Comparative analysis of sentinel lymph node mapping in breast cancer by 1% lymphazurin vs. 1% methylene blue: a prospective study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008; 26: 23S (Abstr 570).
- Langer I, Guller U, Viehl CT, Moch H, Wight E, Zuber M. Axillary lymph node dissection for sentinel lymph node micrometastases can be safely omitted in early breast cancer patients: long-term outcomes of a prospective observational study. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 9 (Abstr 22).
- Sanghani M, Balk EM, Cady B. A systematic review and meta-analysis of randomized trials assessing the impact of

- axillary lymph node dissection on breast cancer outcome in clinically node negative patients. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 26 (Abstr 79).
18. Nathan NR, Michaelson JS, Cady B. Matched pair analysis of stage 4 breast cancer with resection of primary breast site. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2 (Abstr 2).
 19. Leung AM, Nguyen KT, Thacker LR, Bear HD, Vu HN. Effects of locoregional control of primary breast tumor on patient survival in stage IV metastatic breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 8 (Abstr 20).
 20. MacFarlane R, Speers C, Masoudi H, Chia S. Molecular changes in the primary breast cancer versus the relapsed/metastatic lesion from a large population-based database and tissue microarray series. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008; 26: 41S (Abstr 1000).
 21. Leitzel K, Lipton A, Koestler W, et al. Use of total HER2 and HER2 homodimer levels to predict response to trastuzumab. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008; 26: 41S (Abstr 1002).
 22. O'Shaughnessy J, Blackwell KL, Burstein H, et al. A randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in heavily pretreated HER2+ metastatic breast cancer progressing on trastuzumab therapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008; 26: 44S (Abstr 1015).
 23. Miles D, Chan A, Romieu G, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study bevacizumab with docetaxel or docetaxel with placebo as first-line therapy for patients with locally recurrent or metastatic breast cancer (mBC):AVADO. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008; 26: 43S (Abstr 1011).
 24. Nikolic S, Inic M, Martinovic A, et al. Surgical treatment of liver metastases due to breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 38 (Abstr P17).
 25. Medina-Franco H, Garza-Montufar E, Gabilondo B, Gaona-Luviano P. Riesgo de cáncer de mama invasor en población mexicana y patrones de escrutinio y profilaxis. *Rev Invest Clin* 2004; 56: 422-426.

Cáncer de ovario estado actual

Dr. Aarón González Enciso

El tratamiento primario para el cáncer de ovario es una adecuada y completa intervención quirúrgica que nos permita en las etapas clínicas tempranas I y II una adecuada estadificación y diagnóstico exacto y en las etapas avanzadas una citorreducción óptima. Este procedimiento es mejor realizado por un Cirujano o un Ginecólogo Oncólogo entrenado. El cáncer de ovario tiene una disseminación largamente confinada a la cavidad peritoneal, de tal forma que ante un caso sin evidencia de enfermedad extraabdominal debe de ser idealmente llevado a cirugía y solamente en presencia de enfermedades concomitantes descompensadas o ataque al estado general importante que contraindiquen una cirugía mayor, podrá iniciarse el manejo con quimioterapia de inducción una vez establecido el diagnóstico de malignidad idealmente histológico por biopsia, habitualmente dirigida por ultrasonido o TAC y posterior a tres ciclos de quimioterapia valorar una citorreducción de intervalo, toda vez que haya mejorado el estado general de la paciente y estén controladas sus enfermedades asociadas. El abordaje quirúrgico es habitualmente por laparotomía exploradora, la cual ante cualquier mínima sospecha de masa ovárica maligna confiere una incisión infra y supraumbilical. En últimas fechas existe cada vez más información acerca del abor-

daje por laparoscopía realizada por grupos médicos adecuadamente entrenados, sin que se considere esta alternativa de abordaje como un procedimiento más seguro o mejor que el tradicional por laparotomía. Si la paciente se encuentra en condiciones propicias para la cirugía, ésta debe de realizarse con el objetivo de lograr una estatificación quirúrgica adecuada o una citorreducción óptima. Considerando ésta ideal cuando se logra resecar toda evidencia de enfermedad macroscópica o si no por lo menos dejar implantes menores a 1 cm de diámetro. Si se logra este objetivo la paciente salvo casos excepcionales (etapa clínica Ia o Ib G1) deberá recibir manejo adyuvante con quimioterapia. En la actualidad el esquema estándar en nuestro Instituto es con la combinación de Carboplatino y paclitaxel por seis ciclos, posterior a lo cual las pacientes se mantienen en vigilancia con controles periódicos con determinación de Ca 125 y evaluación clínica hasta la recurrencia que por desgracia en etapas avanzadas III y IV suelen ser la regla, y en estas circunstancias deberá intentarse una citorreducción secundaria nuevamente, con el objetivo de lograr la citorreducción óptima y si esta recurrencia se presenta después de un periodo libre de enfermedad mayor de 12 meses, podrá indicarse el mismo esquema de Quimioterapia con Carboplatino o bien esquemas de segunda línea de quimioterapia, sobre todo cuando la recurrencia se presenta antes de un año de haber terminado el manejo inicial. En la actualidad existen varias líneas de investigación, sobre todo para el manejo de las pacientes con cáncer de ovario avanzado confinado a la cavidad abdominal (EC III) en donde en un afán de mejorar los períodos libres de enfermedad y la sobrevida global se utilizan una vez lograda la citorreducción óptima, idealmente sin evidencia de residual macroscópico, la administración de quimioterapia intraperitoneal a través de la colocación de un catéter con puerto para la administración postoperatoria de 4 ciclos de QT intraperitoneal y 2 a 6 ciclos de QT sistémica. En otro grupo de pacientes en quienes no se logró efectuar una adecuada citorreducción e incluso sólo se tomó biopsias para confirmar malignidad, estamos administrando 3 ciclos de QT sistémica con Carboplatino/Paclitaxel y de evidenciarse buena respuesta clínica y de marcador (Ca 125) o por tomografía se efectúa una citorreducción de intervalo, que de resultar óptima sin residual macroscópico o si acaso implantes menores de 2.5 mm se tiene la alternativa de dar quimioterapia intraperitoneal normotérmica postoperatoria vs QT intraoperitoneal con hipertermia transoperatoria (HIPEC). Esta última modalidad de tratamiento, sólo se justifica ser realizada en protocolos de investigación, que hasta el momento han evidenciado alguna mejoría discreta en períodos libres de progresión y sobrevida global. En la 25a Reunión Anual Médica del Instituto Nacional de Cancerología que se desarrolló en febrero del 2008 en la Ciudad de San Luis Potosí, tuvimos como invitado especial al doctor Marcello Deraco, del Instituto de los tumores de Milán, quien nos presentó su experiencia y del grupo europeo acerca de la quimioterapia intraperitoneal con hipertermia (HIPEC) en cáncer de ovario. Y en esa misma reunión se abordaron temas selectos para el manejo del cáncer de ovario en sus diferentes etapas. A continuación resumimos algu-

nas de las presentaciones y publicaciones recientes que existen acerca de estos tópicos.

Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with and without cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer

Helm CW, Bristow, Deraco M, et al. *J Surg Oncol* 2008; 98: 283-90.

Esta revisión trata sobre el papel que la quimioterapia intraperitoneal con hipertermia (HIPEC) en pacientes sometidas a cirugía citorreductora (CCR) o sin ésta puede tener en mejorar el tratamiento del cáncer epitelial de ovario. Razonamiento para el tratamiento regional (intraperitoneal) del cáncer de ovario. HIPEC y CCR incluyen las siguientes modalidades: Hipertermia, quimioterapia intraperitoneal y CCR. El cáncer de ovario es un buen objetivo para esta modalidad de tratamiento ya que es un cáncer quimiosensible y permanece confinado a la cavidad peritoneal por mucho tiempo durante su historia natural. **Razonamiento para la hipertermia con quimioterapia intraperitoneal:** Por sí sola la hipertermia es tumoricida e incrementa la citotoxicidad de muchos agentes. Permite una mayor penetración del agente quimioterápico en implantes tumorales. Aunque el mecanismo molecular preciso no es conocido. El tratamiento estándar del cáncer epitelial de ovario incluye la citorreducción óptima seguido de la aplicaciones normotérmica de platino/taxanos de forma combinada (intraperitoneal e intravenosa). **Razonamiento de la CCR:** Se ha demostrado una relación inversa entre el mayor diámetro de enfermedad residual y la supervivencia. La remoción de enfermedad voluminosa pobremente oxigenada, con células no proliferativas que son o pudieran ser resistentes a quimioterapia permite dejar volúmenes pequeños con células en proliferación que serán susceptibles a la quimioterapia. Aunque la definición de citorreducción óptima varía, la mayoría la acepta como enfermedad residual menor a 1 cm. La penetración de la quimioterapia intraperitoneal aun con hipertermia es de 2.5 a 5 mm, por lo que la enfermedad residual no debe de ser mayor a 2.5 mm. Pacientes elegibles: suficientemente sanos para resistir cirugía y HIPEC, Enfermedad residual menor a 5 mm, confinado a la cavidad peritoneal. Los escenarios clínicos en los que puede entrar el HIPEC son los siguientes. Tratamiento de primera línea: CCR más QT platino/taxanos: 20-30% de las pacientes son resistentes al platino. Y 60-70% de las pacientes presentarán recaída, con supervivencia global a 5 años de 50%. El HIPEC en este escenario tendría las siguientes ventajas: 1. Se disecan adherencias, permitiendo buena distribución, 2. Se deja el menor tumor residual y 3. El tratamiento se da muchos días antes comparado con el tratamiento estándar. Sólo se han reportado 50 pacientes tratados de esta forma. Cirugía de intervalo: Utilizado en pacientes que por diferentes condiciones no pueden ser resecados de primera intención. Su uso en esta situación podría aumentar en periodo libre de enfermedad y supervivencia en pacientes que tienen peor pronóstico comparados con pacientes sometidos a cirugía inicial. (pocos reportes, área importante de investigación). Consolidación: no existe método de consolidación estándar para pacientes sometidos a tratamiento de primera

línea. Existen algunos reportes de pacientes tratadas con HIPEC durante laparotomía de segunda vista, pero aún se requieren estudios fase III. Recurrencia: Existen estudios en pacientes con persistencia/recurrencia desde el año 2000 que han mostrado supervivencia media de 28.1 a 57 meses, con supervivencia a 5 años de 15%.

Intraperitoneal chemotherapy for women with epithelial ovarian cancer

Edward L, Trimble, et al. A National Cancer Institute, Bethesda, Maryland, USA; Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland, USA.

Razonamiento para el uso de QT-IP: El cáncer epitelial de ovario deriva del epitelio superficial del ovario. Su diseminación incluye extensión local, diseminación intraabdominal y linfática. El tratamiento recomendado incluye cirugía inicial seguido de QT. Que consiste en citorreducción óptima o con mínima enfermedad residual y 6 cursos de QT con régimen de platino/taxanos. El tratamiento intraperitoneal se ha propuesto por décadas, actualmente se han observado beneficios de la aplicación intraperitoneal de cisplatino y paclitaxel (alta concentración de la droga, mayor vida media en cavidad abdominal, con menor exposición sistémica a la droga). Se han publicado 7 trabajos en los últimos 20 años que en combinación muestran un beneficio de 9 meses en supervivencia global, con riesgo de recurrencia y muerte significativamente menor. 21.9% de reducción de muerte, lo que se traduce en ganancia de 12 meses de supervivencia. Selección de pacientes: La paciente ideal es aquella con cáncer de ovario estadio III sin o con mínima enfermedad residual después de la cirugía primaria y que puede tolerar gran toxicidad asociada al tratamiento. En el caso de pacientes con resección intestinal se recomienda la aplicación del primer ciclo IV para evitar complicaciones. Colocación del catéter: Idealmente colocado durante la cirugía citorreductora. Posteriormente se puede hacer por vía laparoscópica, minilaparotomía o radiología intervencionista. El tratamiento de soporte debe ser igual que para los pacientes que reciben QT IV (antihistamínicos, hidratación, antieméticos). La mayoría de los centros que utilizan esta técnica sugieren la aplicación de 6 ciclos a pesar de que sólo el porcentaje de pacientes que logran recibirlos varía del 42-71%. A pesar de eso parece que el recibir tan sólo un ciclo de QT-IP tiene beneficio en la supervivencia.

Laparoscopic management of early ovarian and Fallopian tube cancers: Surgical and survival outcome

Farr R, Nezhat, et al. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 83.e1-83.e6.

Objetivo: Evaluar el papel de la laparoscopía en la estadificación de los Cánceres de ovario. **Diseño:** Serie de casos que se llevó a cabo en el Hospital Universitario de la Fac de Med de la Universidad Monte Sinai en NY con 36 pacientes con cáncer de anexos en estadios tempranos. Se les realizó laparoscopía estadificadora/re-estadificadora. **Resultados:** El grupo de casos estuvo constituido por 20 tumores epiteliales invasores, 11 limítrofes y 5 tumores no-epiteliales. La media para el número de biopsias

sias peritoneales, ganglios paraaórticos y ganglios pélvicos fue de 6, 12.23 y 14.84, respectivamente. A 83% de las pacientes se les realizó omentectomía laparoscópica. Al analizar el reporte final de patología, 7 pacientes fueron sobreestadificadas. Las complicaciones en el postoperatorio incluyeron una obstrucción del intestino delgado, 2 linfoceles pélvicos y 1 linfocele paraaórtico. La media del tiempo de seguimiento fue de 55.9 meses. Tres pacientes presentaron recurrencia. Todas las pacientes están con vida y sin evidencia de enfermedad. **Conclusiones:** Este estudio representa una de las series más grandes y con mayor seguimiento de estadificación laparoscópica para tumores tempranos anexiales. La estadificación laparoscópica de este tipo de cánceres parece factible y completa sin comprometer la sobrevida cuando se lleva a cabo por ginecólogos oncólogos experimentados con entrenamiento en laparoscopía.