

PAPEL DEL ONCÓLOGO EN EL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DEL CÁNCER

M^a Rosario Dueñas García, Alfonso Sánchez Muñoz, Pedro Sánchez Rovira.
Servicio de Oncología Médica.
Complejo Hospitalario. Jaén.

INTRODUCCIÓN

Los procesos oncológicos constituyen un problema sanitario de primer orden en el mundo occidental y según datos de la OMS se diagnostican más de diez millones de casos nuevos por año en el mundo.

El abordaje del paciente con cáncer ha experimentado un importante cambio en los últimos diez años, llegando incluso a observarse descensos en los índices de mortalidad de algunos tumores. Ello obedece a dos aspectos fundamentales:

- Mejoras en los procesos diagnósticos.
- La optimización de los tratamientos disponibles.

La actitud del oncólogo también ha cambiado en el sentido de preocuparse no solo por la supervivencia del paciente sino por la calidad de vida del enfermo, es decir, se intenta encontrar un equilibrio entre los beneficios del tratamiento y sus efectos secundarios que influyen en la calidad de vida de cada enfermo en particular.

La atención al enfermo oncológico conlleva un grado de complejidad importante que deriva de dos conceptos clave: Uno el enfoque multidisciplinario de la enfermedad, es decir del trabajo en equipo del oncólogo, del anatomopatólogo, del radioterapeuta y del cirujano oncológico que aseguren los mejores resultados en tiempo y en intensidad. De otro la necesidad de una visión integral del problema en todas sus facetas médica, familiares, psicológicos, sociales, etc.



Para hacer frente a esta complejidad surgieron distintos instrumentos de gestión clínica y asistencial como son:

- Comités de tumores: para coordinar esta actividad multidisciplinaria.
- Guías de Práctica Clínica: basadas en documentos activos que se componen de recomendaciones basadas en la evidencia, al mismo tiempo que precisan de continuas revisiones y actualizaciones sobre la base de los nuevos datos que van surgiendo.
- Protocolos consensuados de diagnóstico, tratamiento y seguimiento.
- Unidades funcionales Oncológicas: son grupos asistenciales con un proyecto común que comporta la participación de diversos especialistas de distintos servicios con unos objetivos comunes que orientan hacia una mejora en la atención de un grupo de pacientes oncológicos. Para ello se buscará:
 - Diagnóstico de certeza y extensión más adecuado.
 - Menor intervalo entre el diagnóstico y tratamiento.
 - Mejor tratamiento con la menor morbilidad.

En este capítulo abordaremos aspectos relacionados con el proceso diagnóstico, como deben ser estudiados y evaluados los pacientes para que la decisión terapéutica sea lo más correcta posible, así como el seguimiento de la enfermedad.

METODOLOGÍA DEL PROCESO DIAGNÓSTICO

La Oncología fundamenta la actitud terapéutica en base a: el diagnóstico anatomopatológico del tumor, el estudio de extensión y los factores pronósticos, todo ello nos ayudara a predecir la evolución del tumor y a aplicar un tratamiento determinado.

La sistemática del estudio debe realizarse con minuciosidad y precisión, de forma que los pacientes puedan ser estudiados y evaluados para que la decisión terapéutica sea lo más correcta posible.



DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Lo fundamental en la valoración inicial de un paciente es la realización de una correcta historia clínica y exploración física.

En la historia clínica debe tenerse en cuenta los antecedentes familiares, lugar de trabajo y área geográfica de donde reside el paciente, sus hábitos diarios (tabaquismo, ingesta enólica) así como enfermedades previas prestando especial interés por tumores tanto benignos como malignos.

Es importante recoger síntomas y signos que nos orientan hacia un determinado comportamiento más o menos agresivo del tumor o bien datos que sugieran la presencia de lesiones a distancia que nos obliguen a utilizar otras técnicas diagnósticas para confirmar o descartar su existencia. Además nos da la oportunidad para establecer una buena relación médico-paciente, nos permite conocer la perspectiva del paciente, su visión de la enfermedad, sus deseos e inquietudes personales.

La exploración física ha de realizarse de una forma metódica y debe comprender: estado general, coloración de piel y mucosas, adenopatías en cuello, axilas e ingles, examen del tórax, palpación de mamas, de abdomen y de testículos en el hombre, exploración neurológica y de extremidades. Esta exploración se ampliará según la anamnesis y se describirán de forma minuciosa las localizaciones tumorales y el tamaño de las lesiones.

El estado general o Performance status (PS), evalúa la situación física del paciente, que es fundamental junto con el estado emocional y social, para establecer su calidad de vida. El PS es un factor pronóstico de supervivencia y un factor predictivo, ya que a peor PS mayor riesgo de complicaciones al tratamiento y menor es la probabilidad de respuesta a dicho tratamiento. Para evaluar el PS existen escalas bien definidas como son la de Karnofsky y la de ECOG (tabla 1).



**Tabla 1. Escala de Karnofsky y Escala de la ECOG
(Eastern Cooperative Oncology Group)**

Escala de Karnofsky

100	El enfermo presenta una actividad normal.
90	Tienen una actividad normal, pero presenta algunos signos o síntomas.
80	Presentan una actividad normal pero con esfuerzo.
70	Se cuida por sí solo, pero no puede llevar una actividad normal.
60	Necesita asistencia ocasional, pero en general se basta por sí mismo.
50	Necesita asistencia médica frecuente.
40	Necesita asistencia especial y se levanta de la cama ocasionalmente.
30	Incapacidad grave: necesita hospitalización.
20	Enfermedad muy grave: hospitalización con tratamiento de sostén.
10	Moribundo.
0	Muerte.

Escala de la ECOG

1	Sintomático; pero con capacidad para realizar su trabajo y ocupaciones diarias.
2	Necesidad de estar un tiempo encamado < 50% del día.
3	Necesidad de encamamiento > 50% del día.
4	Incapacidad grave. Encamamiento permanente.

DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

El tratamiento de cualquier tumor maligno, suele ser agresivo, tanto desde el punto de vista médico como quirúrgico, por tanto es preciso llevar a cabo una confirmación histológica. El análisis microscópico de una pequeña muestra de la lesión (biopsia) es la técnica más utilizada en el diagnóstico de la mayoría de los tumores. El estudio histológico debe comprender: microscopía óptica con hematoxilina-eosina, histoquímica, inmunohistoquímica, microscopía electrónica, determinaciones de receptores hormonales, etc.

En los últimos años ha adquirido gran desarrollo la citología por punción-aspiración con aguja fina, permite realizar el diagnóstico en aquellas lesiones no accesibles por biopsia sin necesidad de técnicas agresivas, como en tumores hepáticos, neoplasias de páncreas, riñón, tumores de pulmón periférico o de otras localizaciones internas de acceso complicado. Además nos permi-



te hacer el diagnóstico de la naturaleza de la lesión en estudio por ej. carcinoma frente a fibroadenoma, carcinoma frente a aspergiloma en nódulo pulmonar.

Sin duda el procedimiento que ofrece una mayor información es el estudio macro y microscópico de la pieza de resección quirúrgica del tumor que ha de realizarse de una forma sistemática y protocolizada. El estudio de los márgenes de resección, del tamaño del tumor, del nivel de infiltración, del grado de diferenciación o de lesiones in situ o preneoplásicas asociadas, solo puede realizarse de forma fidedigna en la pieza quirúrgica.

El estudio histológico de la neoplasia es uno de los factores pronósticos más importante y va a condicionar el tratamiento de la enfermedad.

Los criterios más utilizados en la valoración del pronóstico son:

- Grado diferenciación¹: los tumores poco diferenciados tienen una mayor agresividad biológica que aquellos que son bien diferenciados. (tabla 2).

Tabla 2. Grado Histológico

Gx No se puede determinar
G1 Bien diferenciado
G2 Moderadamente diferenciado
G3 Poco diferenciado
G4 Indiferenciado

- Capacidad de invasión tumoral: aquellas neoplasias que presentan datos de invasión local como son la invasión linfática, venosa, o perineural suelen ser poco diferenciadas y tienen una mayor capacidad de metastatizar.
- El índice mitótico: estima el número de mitosis por campo. Los índices elevados se relacionan con una elevada tasa de crecimiento tumoral y un tiempo de duplicación más corto. También se puede realizar la determinación del índice de proliferación mediante la detección de antígenos ligados al ciclo celular como el Ki67 que es considerado importante en el carcinoma de mama y en otros tumores.



En este campo si es importante destacar que los avances en el campo de la biología molecular y la aparición de nuevos anticuerpos monoclonales determinarán el estudio de nuevos marcadores de pronósticos y predictores de respuesta. Así por ejemplo la presencia del gen c-erbB2 en el carcinoma de mama constituye un factor pronóstico y de decisión terapéutica en este tumor. La expresión del EGFR y la señalización están asociadas a un pronóstico desfavorable en diversos tumores sólidos (pulmón, colon).

ESTUDIO DE EXTENSIÓN

Tras el diagnóstico histológico de una determinada neoplasia es necesario determinar la extensión tumoral tanto su crecimiento local como su diseminación regional y a distancia. Este proceso es lo que se define como estudio de extensión y debe de realizarse de una forma sistemática y organizada que permita realizar las mínimas exploraciones necesarias para obtener toda la información de forma rápida y con el menor coste económico.

El conocer la extensión de la enfermedad, permite clasificar los tumores en estadios, que tienen gran importancia por sus implicaciones pronóstica y terapéuticas.

Los sistemas de estadiaje se llevan a cabo mediante una clasificación que nos permite estadiificar a los pacientes de forma homogénea, lo cual facilita la elección de tratamiento, la comparación de factores pronósticos, y de resultados terapéuticos entre grupos, así como, facilitar la evaluación estadística de datos clínicos.

Pero también conlleva unas limitaciones como es la interpretación subjetiva por la enorme variabilidad de las características tumorales que puede llevar a una sub o supraestadificación, no conlleva una evolución temporal del cáncer y con el progresivo avance de las técnicas diagnósticas se consigue una mejora en los resultados de supervivencia sin haberse producido cambios significativos en los tratamiento, debido a que previamente se consideraban como estadios precoces lo que con los nuevos métodos diagnósticos se clasifican como avanzados y mejoran tanto el pronóstico de su anterior grupo como el del actual es el llamado fenómeno de Will Rogers o migración de estadios.

Sistemas de estadiaje

Existen numerosos sistemas de estadiaje, pero el más extendido es el desarrollado por la UICC y la AJCC, la clasificación TNM (tumor-ganglio-metástasis). Fue introducida por Denoix entre 1943 y 1952 siendo revisada y actualizada¹ en 1992 y nuevamente modificada² en el 2002.



La clasificación o sistema TNM se basa en tres variables:

- T: Extensión del tumor primario. Determina el tamaño tumoral y su relación con estructuras vecinas.
- N: Estado de los ganglios linfáticos regionales.
- M: Presencia o ausencia de metástasis a distancia.

EL sistema TNM presenta unas reglas generales para todas las localizaciones:

1. Todos los casos se deben confirmar histológicamente.
2. Se describen dos clasificaciones: una clínica preterapéutica cTNM basada en datos obtenidos mediante la exploración clínica, pruebas de laboratorio, exploraciones radiológicas o endoscópicas; y otra clasificación histológica postquirúrgica pTNM.
3. El TNM una vez establecido debe permanecer invariable.
4. Los distintos TNM se agrupan en estadios, habitualmente cuatro.

En la tabla 3 se establecen las distintas categorías TNM tanto desde el punto de vista clínico como histopatológico.



Tabla 3. Clasificación TNM (Tumor-Ganglio-Metástasis)

Tumor primario (T)

Clínico

TX	No se puede evaluar el tumor primario.
T0	No evidencia de lesión primaria.
Tis	Carcinoma in situ.
T1, T2, T3, T4	Según el aumento de tamaño y/o extensión local del tumor primario.

Patológico

pTx	La extensión de la lesión no puede ser evaluada.
pTis	Carcinoma in situ.
pT0	No hay evidencia de tumor.
pT1, pT2, pT3, pT4	Hay evidencia postquirúrgica e histopatológica de crecientes grados de extensión del tumor primario.

Ganglios linfáticos regionales (N)

Clínico

N0	No hay evidencia de enfermedad en los ganglios linfáticos.
N1, N2, N3	Según la afectación creciente de los ganglios linfáticos regionales.
Nx	Ganglios linfático no accesibles a la evaluación clínica.

Patológico

pN0	No hay evidencia de invasión linfática.
pN1, pN2, pN3	Hay evidencia de crecientes grados de extensión de invasión de los ganglios regionales.
pNx	La extensión no puede ser evaluada.

Metástasis a distancia (M)

Clínico

M0	No evidencia de metástasis.
M1	Metástasis a distancia.
Mx	No es posible evaluar las metástasis a distancia.

Patológico

pM0	No hay evidencia de metástasis a distancia microscópicamente.
pM1	Hay evidencia de metástasis a distancia al microscopio.
pMx	No puede ser evaluada microscópicamente la metástasis a distancia.



Subdivisiones de la TNM

Algunas de las categorías principales pueden subdividirse para una mayor especificidad, así puede subdividirse en T1a, 1b o N2a o 2b etc.

Simbología adicional

En la Clasificación TNM o pTNM se usan símbolos *m*, *y*, *r* *a*, para la identificación de casos especiales, que aunque no afectan a la agrupación por estadios indican los casos que necesitan un análisis separado.

Símbolo *m*: el sufijo *m*, entre paréntesis, se usa para indicar la presencia de múltiples tumores primarios en una sola localización.

Símbolo *y*: en aquellos casos en los que la clasificación se realiza durante o después de la terapia inicial multimodal. El prefijo *ycTNM* o *ypTNM* indica la extensión de tumor presente en el momento del examen. La categoría *y* no es una estimación de la extensión del tumor antes de la terapia multimodal.

Símbolo *r*: los tumores recurrentes, cuando se estadian después de un intervalo de enfermedad, se identifican con el prefijo *r*.

Símbolo *a*: El prefijo *a* indica que la Clasificación se determina por primera vez en la autopsia.

La exactitud de la clasificación puede verse afectada por los métodos diagnósticos empleados, por lo que de forma opcional se puede utilizar el factor²C para expresar dicha veracidad:

- C1: Evidencia por medios diagnósticos convencionales (exploración física, pruebas de laboratorio habituales y radiología simple).
- C2: Evidencia obtenidas por medios diagnósticos especiales (ecografía, TAC, RNM, gammagrafía, endoscopia, etc.).
- C3 Evidencia aportada por exploración quirúrgica, incluyendo biopsia y citología.
- C4 Evidencia tras cirugía definitiva y examen patológico de la pieza operatoria reseca.
- C5 Evidencia por autopsia.

La capacidad de aplicación y la precisión diagnóstica del TNM al aplicarse a pacientes individuales ha sido valorada en un estudio³ que mostraba unanimidad diagnóstica entre distintos clínicos en el cTNM del 80% (intervalo de confianza del 95%: 77-82%) y del pTNM del 90% (in-



tervalo de confianza del 95%: 87-92%). El tipo tumoral evaluado con más precisión fue el cáncer de mama y el que menos el cáncer de pulmón. La discrepancia común fue asignar una X a la categoría T o N cuando había suficiente información para asignar una categoría definitiva.

Es importante la aplicación de la subclasificación R (enfermedad residual). El desarrollo creciente de las técnicas de inmunohistoquímica y moleculares han permitido la detección de microscópica del tumor. Las lesiones minuciosas que habrían pasado inadvertidas hace años ahora se están considerando en las decisiones clínicas del tratamiento. Así pues la disección del ganglio centinela⁴ se ha convertido prácticamente en un estándar en el tratamiento del cáncer de mama en estadios precoces. Aunque la enfermedad micrometastásica⁵ definida como islotes aislados de células tumorales que miden menos de 0,2 milímetros debe ser tenida en cuenta, en la clasificación estos pacientes todavía deben ser considerados como enfermedad ganglionar negativa.

La Técnica RT-PCR ha revolucionado el campo de la biología molecular. Se han podido identificar marcadores neoplásicos en un número significativo de ganglios centinela que fueron negativos para la enfermedad por estudios histológicos e inmunohistoquímicos. Es probable que tenga en el futuro un efecto significativo en la práctica clínica.

En determinados tumores la clasificación TNM tiene poca utilidad por lo que se han desarrollado otros sistemas de clasificación como en la enfermedad de Hodking (sistema Ann Arbor), en el cáncer de pulmón microcítico cuya historia natural es más proclive a la diseminación precoz, y lo clasifican en enfermedad limitada a un hemitórax o enfermedad diseminada. En el melanoma se clasifica según niveles de Clark e índice de Breslow y que valoran la profundidad de la extensión tumoral. En los tumores ginecológicos es más utilizada la clasificación de la FIGO y la de Dukes modificada por Astler y Coller en el cáncer colorrectal. Por lo tanto y siguiendo los criterios establecidos por la UICC y diversos grupos de trabajo como la EORTC, ECOG, es fundamental considerar la localización del tumor, su histología, grado histológico, estado general del paciente según las escalas definidas (tabla 1), la cronología en la instauración de los síntomas, la edad al diagnóstico, el sexo como variables fundamentales que nos ayudan a dar una visión de la extensión de la enfermedad y nos permitirá establecer un pronóstico y un tratamiento adecuado.

Exploraciones complementarias

El siguiente paso viene determinado por la realización de pruebas complementarias que permitan establecer y confirmar los hallazgos expuestos por la historia clínica y la exploración física. El estudio de extensión tumoral debe cumplir las siguientes condiciones:



- Debe adaptarse a la historia natural del tumor a estudio.
- Elección de pruebas de fácil manejo y no cruentas para el enfermo.
- Procurando que el proceso de estadificación sea rápido y con el menor coste.

Los métodos diagnósticos ideales son aquellos que presentan alto nivel de sensibilidad (posibilidad de detectar la enfermedad) y de especificidad (posibilidad de predecir la ausencia de enfermedad). Sin embargo todas las pruebas diagnósticas tienen un número variable de falsos positivos y de falsos negativos.

Las pruebas complementarias deben incluir:

1. Estudio hematológico completo.
2. Bioquímica que debe incluir las transaminasas para valorar función hepática, la fosfatasa alcalina que es un indicador sensible tanto de metástasis hepáticas como óseas. La elevación de lactodeshidrogenasa (LDH) se produce tanto en presencia de metástasis hepáticas como de tumores con una fracción de crecimiento muy elevada.
3. Función renal debe valorarse mediante la urea y creatinina.
4. Proteinograma: Valora el estado nutricional del paciente y la presencia de paraproteínas monoclonales muy características del mieloma múltiple y amiloidosis entre otras enfermedades.
5. Marcadores tumorales: Son sustancias presentes en la sangre o en tejidos, producidas generalmente por las células tumorales. Tienen sobre todo un interés pronóstico pues su concentración se correlaciona con la masa tumoral. Su cuantificación puede ayudar al diagnóstico y al manejo clínico del paciente.

Determinados marcadores como la alfa-fetoproteína, la subunidad beta de la hormona gonadotropina coriónica, o la calcitonina pueden emplearse de forma eficaz en el diagnóstico precoz, otros marcadores como el antígeno prostático específico en el cáncer de próstata son utilizados para la confirmación de la sospecha diagnóstica obtenida por otros métodos. Su principal utilidad es el control evolutivo de la enfermedad.

6. Exploraciones Endoscópicas: Nos permiten una visualización directa del tumor además de permitirnos la posibilidad de toma de muestra para estudio histológico del tumor:



- Laparoscopia: Nos permite explorar la cavidad abdominal, detectar implantes peritoneales y obtener histología de los tumores. Además, es una técnica fundamental en el estudio de extensión del cáncer de ovario.
 - Colonoscopia: es fundamental en el diagnóstico histopatológico y localización del cancer colorrectal. Así mismo, es de utilidad en su seguimiento ya que es capaz de detectar y extirpar lesiones premalignas y vigilar la aparición de recidivas locales.
 - Esofagogastroscofia: Indicado para el diagnóstico histológico, control postquirúrgico y seguimiento del cáncer esofágico y gástrico.
 - Ecoendoscopia: las ecografías endorrectal y endoluminal informan con exactitud del grado de invasión parietal y de la afectación ganglionar de la neoplasia. Están fundamentalmente indicadas en el estudio de extensión del cancer de esófago, recto y próstata.
 - Broncoscopio: es una técnica esencial para el diagnóstico y estadificación del cáncer de pulmón, permite la toma de muestra histológica, tanto de forma directa como a través de la pared del árbol bronquial. Es útil en la evaluación prequirúrgica del cáncer esofágico.
 - Mediastinoscopia: Permite la evaluación de adenopatías pretraqueales, hiliares y mediastínicas, que pueden condicionar el tratamiento (la categoría N2 en el cáncer de pulmón no microcítico, contraindica la intervención quirúrgica) y el diagnóstico de masas mediastínicas.
7. Los procedimientos diagnósticos por imagen han experimentados grandes avances tecnológicos, dando lugar a un mayor conocimiento de la anatomía y fisiología de zonas que resultaban inaccesibles hace años. Permiten valorar el tamaño y localización de la lesión con gran precisión, por lo que son muy importantes en el estudio de extensión.

Entre ellos, destacan las siguientes:

- Radiología simple: Es útil para el diagnóstico de metástasis pulmonares y torácicas aunque es menos sensible que la tomografía axial computarizada (TAC), presenta una mayor especificidad. Es la primera exploración en la mayoría de las situaciones, salvo en los casos de tumores con una elevada tendencia inicial a metastatizar en los pulmones (cáncer de testículo, sarcomas, coriocarcinomas etc.) que deben ser evaluados por TAC. Es una buena técnica para la detección de lesiones óseas porque a pesar de ser menos sensible,



permite realiza el diagnóstico diferencial entre el carácter lítico, blástico o mixto de la lesión. En el caso del estudio de extensión del mieloma resulta imprescindible la realización de una serie ósea radiológica.

- Mamografía es la técnica de elección tanto en el cribado como en el diagnóstico, incluso para realizar biopsias intraoperatorias.
- Ecografía: Es importante para el estudio de vísceras abdominales. Por su sencillez, bajo coste y efectividad es un buen método para confirmar metástasis hepáticas. Es útil en la valoración de la afectación ganglionar de ciertas neoplasias como el melanoma los tumores de cabeza y cuello, el cáncer de mama, etc.

En los últimos años se ha desarrollado la ecografía endoscópica, que aporta una mayor precisión prequirúrgica en el cáncer de recto, próstata, esófago y gástrico principalmente. Sus limitaciones se presentan en casos de tumores estenosantes que impiden el paso del endoscopio y en las neoplasias alejadas más de 5 cm de la luz visceral. Otra modalidad es la ecografía intraoperatoria que tiene mayor sensibilidad que el TAC preoperatorio para el diagnóstico de metástasis hepáticas, especialmente indicada en la resección de dichas metástasis.

- TAC: Es fundamental para realizar el estudio de extensión. Nos permite valorar los tres aspectos de la diseminación tumoral: localiza el tumor primario (tamaño y grado de invasión locorregional), la afectación ganglionar y la existencia de metástasis.

La TAC es la técnica de elección para la evaluación de lesiones hepáticas. En la mayoría de los casos puede clasificar una lesión hepática como benigna (quiste, hemangioma) o maligna (primaria o metastásica) La TAC también se utiliza en la detección y estadiaje del cáncer de páncreas, renal, y masas suprarrenales. En pulmón y mediastino, la TAC constituye la técnica de elección tanto para el estadiaje del tumor, como para la detección de posibles metástasis pulmonares procedentes de un tumor primario extratorácico, evaluación de masas mediastínicas y valoración de complicaciones del tratamiento como neumonitis por radioterapia, infecciones en pacientes inmunodeprimidos, entre otros.

La TAC es bastante fiable en la evaluación del cancer de esófago para detectar la invasión de la traquea o la vía aérea, no valora tan bien la invasión mediastínica precoz y caracterización de los ganglios linfáticos malignos.



- RMN: es más sensible que la TAC para detectar masas intracraneales y la afectación de estructuras adyacentes. Tiene por tanto gran utilidad en la planificación del tratamiento quirúrgico y radioterápico. Además es la técnica de elección para la valoración de medula espinal con una sensibilidad del 92% y una especificidad del 90% para la comprensión medular. Detecta la presencia y extensión de neoplasias intramedulares y también de lesiones óseas, sobre todo vertébreles.

Presenta una mayor resolución para la valoración de tejidos blandos y sarcomas. La RMN se ha convertido en la mejor modalidad de imagen para estudiar la pelvis femenina, es efectiva para el diagnóstico del carcinoma endometrial, y para el estadiaje del carcinoma de cérvix.

En el cáncer de pulmón, valora con mayor exactitud que la TAC el ápex pulmonar, el surco diafragmático, los grandes vasos y el mediastino, sobre todo, tumores del mediastino posterior.

La utilidad de la RMN en el cáncer de mama⁶ está aún por definir, parece que la RMN de alta resolución mejora la detección de las lesiones de mama y es útil en la detección de la ruptura de los implantes protésicos de silicona. La RMN tiene una mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico diferencial entre lesiones metastásicas hepáticas y hemangiomas.

8. Estudios de medicina nuclear: se basa en el uso de radioisótopos para evaluar la fisiología, ya sea normal o patológica de los tejidos vivos. Las imágenes obtenidas representan funciones corporales más que estructuras anatómicas.

Las principales pruebas utilizadas en oncología son:

- Gammagrafía ósea: es una técnica muy sensible para el diagnóstico de lesiones óseas ya sean metastásicas o tumores de hueso primarios. Presenta mayor utilidad en el cáncer de mama, próstata, pulmón y riñón.
- Gammagrafía con galio: mide la actividad tumoral y se emplea principalmente en la valoración de la respuesta al tratamiento en linfomas y en el sarcoma de Ewing. Una negativización de la gammagrafía de Ga-67 tras el tratamiento indica un excelente respuesta terapéutica (ausencia de tumor viable). Actualmente se valora su inclusión en el estudio de extensión inicial, pero todavía no constituye una práctica habitual.



- Gammagrafía con octeótrida: la octeotrida es un análogo de la somatostatina que ha sido marcado con indio-111, es muy fiable para el diagnóstico de tumores neuroendocrinos. También sirve para valorar la respuesta al tratamiento.
- Gammagrafía tiroidea (con I¹³¹): útil para el diagnóstico de tumores y metástasis tiroideas y en el tratamiento del cáncer tiroideo diferenciado.
- El radioinmunodiagnóstico y radioinmunotratamiento: se basa en la utilización de anticuerpos radiomarcados dirigidos a antígenos específicos asociados a tumores. Son técnicas actualmente en desarrollo.

Técnicas de imagen de más reciente desarrollo son:

- Tomografía computerizada de emisión de fotones (SPECT): es sensible para el diagnóstico de metástasis óseas tempranas que no aparecen por otros estudios convencionales y para la diferenciación tanto en sistema nervioso central como en hígado de lesiones benignas o residuales y lesiones malignas.
- La tomografía de emisión de Positrones (PET)⁶: visualiza la distribución de un radiofármaco emisor de positrones que ha sido administrado al paciente previamente. El principal radiofármaco utilizado es la F-18 fluorodesoxiglucosa (FDG), que permite evaluar el metabolismo de la glucosa en los tumores. Es una técnica en desarrollo y precisa de estudios para su validación en las diversas patologías.

Tiene diversas aplicaciones clínicas:

- Evaluación de nódulos pulmonares solitarios de dudosa etiología, con una sensibilidad cercana al 100% y una especificidad del 89%.
- En tumores cerebrales permite diferenciar entre tumores de alto y bajo grado por su patrón de utilización de la glucosa.
- Estadaje y planificación del tratamiento: existen estudios en marcha para la evaluación de la axila en el cáncer de mama⁷ y del mediastino en el cáncer de pulmón.
- Valoración de respuesta al tratamiento: cuando la quimioterapia es efectiva la captación disminuye rápidamente, incluso antes de que se detecten cambios en el tamaño tumoral, si es ineficaz se observa una progresiva acumulación de FDG.
- Estudios farmacocinéticos: se han analizado diferentes citostáticos como el 5-fluouracilo, la bleomicina, el cisplatino.



SEGUIMIENTO

Introducción

Los enfermos oncológicos que se encuentran en seguimiento permanecen en él hasta que se produce el alta, o hasta que sufren una recaída de la enfermedad y entran nuevamente en la fase de tratamiento o en cuidados paliativos. Los objetivos del seguimiento son:

- Detección precoz de recidiva local tumoral y/o metástasis.
- Vigilancia de la evolución de posibles efectos secundarios del tratamiento.
- Dar al paciente la sensación de continuar siendo atendido y acompañado en la enfermedad.
- Recoger información adecuada a cerca del tratamiento y evolución de la enfermedad.

Los estudios de seguimiento deben ser efectivos en la detección de recidivas y además tener una buena relación coste-beneficio.

Se pueden plantear cuestiones tales como: ¿durante cuanto tiempo realizar el seguimiento?, ¿con qué frecuencia?, ¿qué técnicas diagnósticas utilizar? pero quizás la pregunta clave es: ¿el diagnóstico precoz de la recaída aumenta la potencial curación posterior? En realidad no lo sabemos, debido a la dificultad para realizar estudios aleatorizados en este campo y por ello debemos confiar en los estudios observacionales, grupos de consenso y opiniones de expertos. Existen guías de práctica clínica recomendadas por La European Society of Medical Oncology (ESMO) y American Society of Clinical Oncology (ASCO), entre otros, para el seguimiento según los distintos tipos de tumores. Se necesitan estudios, por tanto, para desarrollar programas de vigilancia periódica tanto en pacientes que reciben un tratamiento estándar como aquellos se someten a terapias de investigación.

Cáncer de mama

El seguimiento médico tras el tratamiento del cáncer primario de mama ha incluido históricamente anamnesis y examen físico, hemograma, determinaciones bioquímicas, marcadores tumorales, mamografías, radiografía de tórax, a veces, tomografía axial computerizada (TAC) y gammagrafía ósea. El uso de tal seguimiento intensivo estaba basado en la presunción de que la detección de la recurrencia lo antes posible podría ofrecer probabilidades de curación, mejor supervivencia o, al menos, mejor calidad de vida. Sin embargo los dos grandes estudios clínicos aleatorizados⁸ uno de ellos llevado a cabo por Italian Research Council Project Cancer Follow-Up comparó la evolución de 1243 pacientes con cáncer de mama aleatorizadas a seguimiento intensivo frente a conservador. Aunque la tasa de supervivencia libre de enfermedad fue menor en el grupo de seguimiento intensivo (65% frente 72%) no hubo diferencias en la supervivencia global a los 5 años (18,6% frente al 19,5%, respectivamente).



Tampoco hubo diferencias en las tasas de supervivencia global a los 5 años entre ambos grupos en un segundo estudio controlado aleatorizado por el GIMIO. El grupo Cochrane⁹ realizó un meta-análisis de estos dos estudios y no encontró diferencias significativas en la supervivencia global (proporción de riesgo de 0,96; intervalo de confianza (IC) del 95% de 0,84 a 1,15) o libre de enfermedad (proporción de riesgo de 0,84; IC del 95% de 0,71 a 1,00). El análisis de subgrupos por edad de las pacientes, tamaño tumoral o estado ganglionar tampoco reveló diferencias entre ambos grupos.

Los datos disponibles no son suficientes para apoyar el seguimiento intensivo de las pacientes que han sufrido un cáncer de mama, con objeto de detectar las recidivas. El impacto de un programa de seguimiento dependerá tanto de la sensibilidad y especificidad de las pruebas utilizadas durante el seguimiento, como de la eficacia de los tratamientos disponibles en la recidiva de la enfermedad. Una limitación de estos dos estudios aleatorizados es no haber incorporado la determinación de antígeno carcinoembrionario (CEA), CA15-3 o CA27-29, que tienen potencialidad para diagnosticar antes las recurrencias y tampoco incorporaban técnicas de imagen más sofisticadas, incluyendo TAC, RNM y PET. Es posible que la administración de nuevos esquemas de tratamientos como los taxanos, trastuzumab o los inhibidores de aromatasa administrados de forma precoz tras la detección de la recidiva, puedan suponer algún beneficio en términos de supervivencia libre de enfermedad o global.

Existen estudios que intentan determinar el valor de las deteterminaciones seriadas de marcadores tumorales en la detección de la recurrencia en el cáncer de mama. El CEA, CA15,3 y CA27-29 son marcadores bioquímicos del cáncer de mama que se elevan conforme aumenta el estadio y reflejan la carga tumoral de todo el organismo. EL resultado varios estudios¹⁰⁻¹² demostraron que estos marcadores pueden predecir la recurrencia del cancer de mama con una anticipación de 5 a 6 meses. Sin embargo el grupo de expertos de ASCO¹³ no recomienda el uso rutinario de marcadores como indicadores de recurrencia asintomática.

Por tanto, el seguimiento intensivo no tiene una adecuada relación coste-beneficio y no tiene impacto significativo en la supervivencia global ni en la calidad de vida en las mujeres diagnosticadas de cancer de mama en estadios precoces.

Las recomendaciones actuales¹⁴ en el seguimiento del cáncer de mama son:

- Anamnesis y exploración física se recomiendan cada 3 a 6 meses durante tres años, luego cada 6 a 12 meses durante 2 años más, y luego anualmente.
- Mamografía anual, y adicionalmente a los 6meses tras radioterapia en mujeres con tratamiento conservador.
- Exploración ginecológica anual.



- No se recomienda el uso sistemático de hemogramas, perfiles bioquímicos, marcadores tumorales, radiografía de tórax, gamma grafía ósea, ecografía hepática, TAC, RMN y PET.

Cáncer colorrectal

En pacientes con cáncer colorrectal, sometidos a tratamiento radical curativo no existe consenso en lo referente a la mejor estrategia de seguimiento. El objetivo debe ser la detección de la enfermedad recurrente de forma precoz para permitir realizar un nuevo tratamiento curativo.

Al igual que en el cáncer de mama se han llevado a cabo estudios aleatorizados⁸ para intentar validar un seguimiento intensivo. Cuatro de cinco estudios aleatorizados que compararon la estrategia de seguimiento intensivo con otras de menor intensidad no fueron capaces de demostrar mejoras en la supervivencia global con la estrategia intensiva. Si bien es cierto que estos estudios no tienen un diseño óptimo y que en todos ellos se aprecian defectos metodológicos que impiden sacar conclusiones firmes.

Pietra y colaboradores¹⁵ publican un estudio en el que la supervivencia global en la rama más intensiva fue significativamente mejor (probabilidad de supervivencia a los 5 años del 73% con seguimiento intensivo, frente al 58% en la rama control [$p < 0,02$]). En la recurrencia local, esta evidencia fue mayor con una supervivencia a los 5 años del 38% en la rama intensiva frente al 0% en la rama control ($p < 0,001$).

Un estudio realizado por Ian Chau¹⁶ y colaboradores analizan la utilización rutinaria del CEA y la TAC en el seguimiento del cáncer colorrectal en pacientes con estadio II-III. Sólo en un 3,1% de los pacientes sintomáticos con cáncer recurrente se ha podido realizar una cirugía curativa de las metástasis hepáticas o pulmonares. En los pacientes asintomáticos cuya enfermedad recurrente se ha detectado por CEA y/o TAC de tórax y abdomen, se ha realizado metastasectomía hepática o pulmonar en el 23,8%. La TAC detectó la mayoría de los pacientes que fueron candidatos a resección de metástasis en los que el CEA fue normal. Por tanto indican que la TAC y el CEA son métodos valorables en el seguimiento del cáncer colorrectal estadio II-III.

Aunque habría que diseñar nuevos estudios, podemos concluir que el seguimiento intensivo en el cáncer de colon supone la realización de pruebas frecuentes, costosas y sin beneficio en la supervivencia global ni mejora en la calidad de vida.

En la tabla 4 se recogen las diversas estrategias de seguimiento según distintas organizaciones oncológicas.



Tabla 4. Recomendaciones de seguimiento en cancer colorrectal¹⁷

	American Society of Oncology	National Comprehensive Cancer Network	European Society for Medical Oncology	American Gastroenterological Association
Año	1999	2002	2002	1997
Anamnesis y exploración física	Cada 3-6 meses x 3 años y después anualmente	Cada 3 meses x 2 años y luego cada 6 meses hasta completar 5 años	Cada 6 meses para cánceres distales x 2 años; en el resto anual x 3 años	
Hemograma	Contra uso rutinario	No recomendado	Contra uso rutinario	
Pruebas de función hepática	Contra uso rutinario	No recomendada	Contra uso rutinario	
CEA	Cada 2-3 meses en pacientes estadios II y III durante los primeros 2 años*	Cada 3 meses x 2 años y luego cada 6 meses hasta completar 5 años (para lesiones T2 o mayores)*	No recomendado	
Ecografía abdominal	No recomendada	No recomendada	Anualmente x 3 años	
TAC abdominal	Contra su uso rutinario en clínicas, si está indicado	En determinadas situaciones	Contra su uso rutinario	
Radiografía de tórax	Contra su uso rutinario en clínicas, si está indicada	En determinadas situaciones	Contra su uso rutinario	
Colonoscopia	Documentación pre o perioperatoria de que el colon está libre de cáncer y de pólipos, y luego cada 3-5 años o cada 3-5 años si no se ven pólipos	Al año de la operación (o a los 3-6 meses en lesiones obstructivas y en intestino no preparado); repetir al año si es anormal	Cada 5 años	Dentro del año siguiente a la resección; si normal, se repite dentro de los 3 años siguientes; luego cada 5 años
Proctosigmoidoscopia flexible	Recomendada a intervalos periódicos con pacientes que no reciben radioterapia	No recomendada	Cada 6 meses para cánceres distales x 2 años	

Nota. No recomendado: no específicamente recomendado en las guías; Contra su uso rutinario: se dan recomendaciones específicas contra el uso de esa prueba.

*Si el paciente es candidato potencial para la resección quirúrgica de metástasis aisladas.



Cancer de Pulmón

En el cáncer de pulmón, al igual que en los casos anteriores, para que una visita de seguimiento tenga valor debe mejorar la supervivencia, la supervivencia libre de enfermedad y la calidad de vida, o evitar la toxicidad y hacerlo con un coste razonable. En los distintos estudios realizados⁸ se concluye que los seguimientos intensivos son de cuestionable valor y no suponen un aumento de la supervivencia.

Sólo la anamnesis y la exploración física son recomendadas periódicamente para detectar la recurrencia. Puede considerarse hacer radiografías de tórax anualmente para detectar segundos primarios en pacientes con carcinoma de células pequeñas y no pequeñas.

Es controvertido el uso rutinario de TAC, miembros de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) consideran realizar una TAC helicoidal de tórax anual. No se recomienda la gammagrafía ósea, estudios del SNC, fibrobronoscopias ni determinación de marcadores tumorales de forma habitual.

Los pacientes, por lo general, son sometidos a seguimientos tremendamente caros y extensos tras el tratamiento, a pesar de la falta de opciones curativas para las recurrencias del cáncer de pulmón y la ausencia de pruebas de que el tratamiento precoz de dichas recurrencias conlleve mejores resultados.

Tabla 5. Recomendaciones de ASCO¹⁸ para el seguimiento cancer de pulmón

Prueba	Directriz	Frecuencia
<i>Recomendadas</i>		
Anmesis y exploración física	En pacientes tratados con intención curativa, en ausencia de síntomas, debe hacerse anamnesis y exploración física cada 3 meses durante los 2 primeros años; luego cada 6 hasta completar 5 años, y anualmente después	Cada 3-6 meses x 3 años; cada 6-12 meses x 2 años; luego anualmente
Radiografías de tórax	En pacientes tratados con intención curativa no tienen un papel claro los estudios rutinarios si el paciente está asintomático; tampoco en aquellos en los que no está planificada la intervención. Puede ser razonable tener una radiografía de tórax anual para diagnósticos posibles segundos cánceres primarios de pulmón	Puede ser razonable la radiografía de tórax anual
<i>No recomendadas</i>		
Hemograma completo	Realizado sólo según aconsejen los síntomas del paciente	
Perfiles bioquímicos automatizados		
Gammagrafía ósea		
Broncoscopia		
TAC/RMN de cerebro		
TAC, PET		

Por tanto, existe acuerdo en determinados tumores de qué pruebas mínimas realizar, pero aún no está demostrado que un seguimiento más exhaustivo tenga impacto en la supervivencia. Se precisan de grandes estudios aleatorizados de diferentes métodos de seguimiento, en los distintos tipos de tumores, a fin de establecer las mínimas pruebas necesarias con un menor coste-beneficio, o bien para probar que un seguimiento más intensivo conlleva mejores resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. International Union Against Cancer (IUCC): TNM Classification of malignant tumours. 4th ed. Hermanek P, Sobin LH (eds.). Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag; 1987. Revised 1992.



2. Greene FL, Page D, Morrow M, Balch C, Haller D, Fritz A, Flerning 1, eds. AJCC Cancer Staging Manual, 6th ed. New York: Springer, 2002.
3. García Alfonso P, Marrupe González D, Díaz Verde P. Metodología de trabajo en el paciente canceroso. Estudio de extensión y Factores Pronóstico. Guía Docente en Oncología; 1: 121-60, 2004.
4. By Wendy A. Woodward, Eric A. Strom et al: Changes in the 2003 American Joint Committee on Cancer staging for breast cancer Dramatically affect Stage-Specific survival J Clin Oncol; 21: 3244-8, 2003.
5. By S. Eva Singletary, Craig Allred et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging for breast cancer. J Clin Oncol 20: 3628-36, 2002.
6. De Vita Jr Vicent T, Hellman S, Rosemberg SA, CANCER: Principles and practice of Oncology. 7th edition. Lippincott Williams and Wilkins. 2005
7. Eubank WB, Mankoff DA, Vesselle HJ, et al: Detection of locoregional and distant recurrences in breast cancer patients using FDG-PET. Radiographics; 22: 5-17, 2002.
8. Doneld C. Doll, MD, Nasir Shahab, MD, J.E. Wooldridge, et al. Seguimiento postoperatorio en cánceres potencialmente curables. Seminars in Oncology. Edición Española; 3: 185-214, 2004.
9. Rojas MP, Telaro E, Russo A, et al: Follow-Up Strategies for Women Treated for Early Breast Cancer (Cochrane Review). Oxford, UK, Update Software, 2002.
10. Molina R, Zanon G, Vilella X, et al: Use of serial carcinoembryonic antigen and CA15-3 assays in detecting relapses in breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat; 36: 41-8, 1995.
11. Jager W, Kramer S, Palapelas V, et al: Breast cancer and clinical utility of CA15-3 and CEA. Scand J Clin Lab Invest; 221: 87-92. 1995.
12. Kokko R, Holli K, Hakama M: CA15-3 in the follow up of localized breast cancer: A prospective study. Eur J Cancer; 38: 1189-93, 2002.
13. By Robert C. Bast, Jr, Peter Ravdin, Daniel F. Hayes et al: 2000 Update of Recommendations for Use of Tumor Markers in Breast and Colorectal Cancer: Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology. Journal of Clinical Oncology; 19: 1865-78, 2001.
14. Smith TJ, Davidson NE, Scholira DV, et al. American Society of Clinical Oncology 1998 update of recommended breast cancer surveillance guidelines. J Clin Oncol; 17: 1080-2, 1999.
15. Pietra N, Sarli L, Costi R, et al: Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer: A prospective, randomized study. Dis Colon Rectum; 41:1127-33, 1998.
16. Ian Chau, Mark J. Allen, David Cunningham, et al: The Value of Routine Serum Carcino-Embryonic Antigen Measurement and Computed Tomography in the Surveillance of Patients After Adjuvant Chemotherapy for Colorectal Cancer. Journal of Clinical Oncology; 22: 1420-9, 2004.
17. Benson AB 3rd, Desch CE, Flynn PJ, et al: 2000 Update of American Society of Clinical Oncology colorectal cancer surveillance guidelines. J Clin Oncol; 18: 3586-8, 2000.
18. Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Unresectable. Non Small Cell Lung Cancer. Adopted on May 16, 1997 by the American Society Of Clinical Oncology. J Clin Oncol; 15: 2996-3018, 1997.

