

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

CARRERA MEDICINA



**INTENSIDAD DE DOSIS RELATIVA RECIBIDA POR PACIENTES CON
CÁNCER DE MAMA Y CÁNCER COLORRECTAL CON QUIMIOTERAPIA
ADYUVANTE Y NEOADYUVANTE EN EL PERIODO DEL 2014 – 2015 EN EL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES EUGENIO ESPEJO.**

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

BERENICE FERNANDA ROSERO ARELLANO

RICARDO XAVIER NORIEGA ESPINOZA

Director de Tesis: Dr. Alberto Castillo

Tutor Metodológico: Ana María Troya Zuleta, M.Sc.

QUITO, 2016

DEDICATORIA

A mi madre quien con su perseverancia y lucha constante me
enseña día a día el significado de fortaleza

Berenice Rosero Arellano

A mi esposa e hijos, han sido el motor de mis logros y con su
paciencia y amor me permitieron subir otro escalón

Ricardo Noriega Espinoza

AGRADECIMIENTOS

A mi madre por toda su dedicación y esfuerzo, por su presencia, amor y apoyo durante todo este proceso de mi formación gracias ella soy mejor médico y persona.

A mi hermana por estar ahí acompañándome en todos estos años.

A mi abuela porque una sola persona puede ser el origen del resto de tu vida. Te amo abuelita.

A mi padre por costear mi carrera.

A mis amigos por darme esa fuente de alegría y diversión que hizo maravillosos estos años.

Al Dr. Paul Vargas que durante todo el proceso nos ha brindado su colaboración, apoyo y ánimos y personalmente por ser un gran amigo y uno de los mejores médicos y persona que tengo el honor de conocer.

A la Dra. Ana María Troya por brindarnos apoyo, ánimos, energía y confianza durante este proceso para realizar este estudio.

Al Dr. Carlos Mejía por ayudarme a reafirmar mi vocación y lo que quiero llegar a ser en el futuro.

Berenice Rosero Arellano

A mi esposa Daniela que gracias a su ayuda incansable, su apoyo incondicional, su amor infaltable, su ánimo diario y su esplendorosa dedicación a la familia me permitió lograr mi sueño de ser médico.

A mis hijos Isabel y Martin porque aunque en muchas veces han sentido mi ausencia siempre están listos con su amor y alegría para animarme y hacer que todo valga la pena.

A mis suegros que me acogieron como a uno de sus hijos y me dieron el soporte necesario para mantener a una familia y seguir estudiado.

A mis padres por darme la vida, enseñarme los principios que hoy son parte de mi esencia y guiarme a tomar las mejores decisiones en mi vida.

A la Dra. Ana María Troya por su compromiso y ayuda constante al guiar la elaboración de este trabajo.

Al servicio de Oncología del HEE por darnos las facilidades para llevar a cabo esta tesis.

Y sobre todo agradezco a Dios por darme todo lo necesario para ser feliz.

Ricardo Noriega Espinoza

TABLA DE CONTENIDOS

CAPÍTULO I

1. INTRODUCCIÓN	1
-----------------------	---

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO	4
------------------------	---

2.1. CÁNCER

2.1.1. DEFINICIÓN.....	4
------------------------	---

2.1.2. EPIDEMIOLOGIA DEL CÁNCER.....	4
--------------------------------------	---

2.1.3. FISIOPATOLOGÍA.....	7
----------------------------	---

2.1.3.1. ORIGEN CLONAL DEL CÁNCER.....	8
--	---

2.1.3.2. TIPOS DE GENES CANCERÍGENOS.....	8
---	---

2.1.3.3. PROCESO DE PROGRESIÓN TUMORAL.....	9
---	---

2.2. CÁNCER DE MAMA

2.2.1. HISTOLOGÍA.....	12
------------------------	----

2.2.2. EPIDEMIOLOGIA.....	12
---------------------------	----

2.2.3. FACTORES DE RIESGO.....	13
--------------------------------	----

2.2.4. HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD.....	16
---	----

2.2.5. TIPOS HISTOLÓGICOS DE CARCINOMA DE MAMA.....	19
---	----

2.2.6. CLÍNICA.....	21
---------------------	----

2.2.7. DIAGNOSTICO.....	21
-------------------------	----

2.2.7.1. PRUEBAS DE LABORATORIO.....	24
--------------------------------------	----

2.2.7.2. EXÁMENES DE EXTENSIÓN.....	24
-------------------------------------	----

2.2.8. CLASIFICACIÓN TNM.....	24
-------------------------------	----

2.2.9. ESTATIFICACIÓN TNM.....	26
--------------------------------	----

2.2.10. TRATAMIENTO.....	27
--------------------------	----

2.2.10.1. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO POR ESTADIO.....	28
---	----

2.2.10.2. RADIOTERAPIA.....	29
-----------------------------	----

2.2.10.3. TERAPIA DIRIGIDA O BIOLÓGICA.....	29
---	----

2.2.10.4. TERAPIA HORMONAL.....	29
---------------------------------	----

2.2.11. SEGUIMIENTO.....	29
--------------------------	----

2.3. CÁNCER COLORRECTAL

2.3.1. HISTOLOGÍA.....	30
------------------------	----

2.3.2.	EPIDEMIOLOGIA.....	30
2.3.3.	FACTORES DE RIESGO.....	33
2.3.4.	PATOLOGÍA MOLECULAR.....	34
2.3.5.	DESARROLLO HISTOLÓGICO.....	37
2.3.6.	CLÍNICA.....	38
2.3.7.	DIAGNOSTICO.....	40
2.3.7.1	PRINCIPALES PROCEDIMIENTOS PARA DIAGNOSTICAR EL CÁNCER DE COLON.....	40
2.3.7.2.	PRINCIPALES PROCEDIMIENTOS PARA DIAGNOSTICAR EL CÁNCER DE RECTO.....	41
2.3.7.3.	PRUEBAS DE LABORATORIO.....	42
2.3.7.4.	ESTUDIOS DE EXTENSIÓN Y ESTATIFICACIÓN.....	42
2.3.8.	CLASIFICACIÓN TNM.....	42
2.3.9.	ESTATIFICACIÓN TNM.....	44
2.3.10.	TRATAMIENTO.....	46
2.3.10.1.	TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.....	46
2.3.10.1.1.	QUIRÚRGICO SEGÚN ETAPAS PARA CÁNCER DE COLON.....	46
2.3.10.1.2.	QUIRÚRGICO SEGÚN ETAPAS PARA CÁNCER DE RECTO.....	47
2.3.10.2.	RADIOTERAPIA	48
2.3.10.2.1.	RADIOTERAPIA PARA CÁNCER DE COLON	48
2.3.10.2.2.	RADIOTERAPIA PARA CÁNCER DE RECTO	49
2.3.11.	SEGUIMIENTO	49
2.4.	QUIMIOTERAPIA	
2.4.1.	DEFINICIÓN.....	50
2.4.2.	CICLO CELULAR NORMAL.....	50
2.4.3.	MECANISMO DE ACCIÓN DE LA QUIMIOTERAPIA.....	51
2.4.4.	PRINCIPIO FARMACOLÓGICOS.....	54
2.4.5.	INTENCIÓN DE LA QUIMIOTERAPIA.....	56
2.4.6.	RESPUESTA FRENTE A LA QUIMIOTERAPIA.....	57
2.4.7.	ESQUEMAS QUIMIOTERÁPICOS PARA LOS CANCERES ANALIZADOS EN ESTE ESTUDIO.....	57

2.4.7.1. CÁNCER DE MAMA.....	57
2.4.7.2. CÁNCER DE COLON.....	61
2.4.7.3. CÁNCER DE RECTO.....	63
2.5. INTENSIDAD DE DOSIS E INTENSIDAD DE DOSIS RELATIVA	
2.5.1. DEFINICIÓN.....	64
2.5.2. ANTECEDENTES.....	65
2.5.3. CÁLCULO DE LA INTENSIDAD DE DOSIS RELATIVA.....	71
2.5. JUSTIFICACIÓN.....	74
CAPÍTULO III	
3. METODOLOGÍA	
3.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	76
3.2. OBJETIVOS.....	76
3.2.1. OBJETIVO GENERAL.....	76
3.2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	76
3.3. HIPÓTESIS.....	77
3.4. TIPO DE ESTUDIO.....	77
3.5. LUGAR Y PERÍODO EN EL QUE SE REALIZÓ LA INVESTIGACIÓN	77
3.6. UNIVERSO - MUESTRA.....	77
3.6.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	77
3.6.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	78
3.7. PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE MUESTRA.....	78
3.8. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	79
3.9. MÉTODO DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	81
3.10. ASPECTOS BIOÉTICOS.....	81
3.11. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS.....	82
3.11.1. RECURSOS HUMANOS.....	82
3.11.2. RECURSOS MATERIALES.....	82
3.11.3. LIMITACIONES.....	82
CAPÍTULO IV	
4. RESULTADOS.....	83
4.1. ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS.....	83
4.2. ANÁLISIS DE ASOCIACIONES: TABLAS DE CONTINGENCIA.....	86

4.3. TEST DE FRIEDMAN Y WILCOXON.....	88
CAPÍTULO V	
5. DISCUSIÓN.....	89
CAPÍTULO VI	
6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	94
6.1. CONCLUSIONES	94
6.2. RECOMENDACIONES	95
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	96
8. FIGURAS	116
9. TABLAS	123
10. ANEXOS	131

LISTA DE ABREVIATURAS

CA	Cáncer
IARC	Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer
INEC	Instituto Nacional de Estadística y Censo
SG	Supervivencia Global
SLE	Supervivencia Libre de Enfermedad
QT	Quimioterapia
IDR	Intensidad de dosis relativa
ID	Intensidad de dosis
OMS	Organización mundial de la Salud
TEM	Transición epitelio – mesenquimática
CDIS	Carcinoma ductal in situ
CLIS	Carcinoma Lobulillar in Situ
PAAF	Punción Aspirativa con aguja fina
TNM	Tumor – Nódulo – metástasis
RT	Radioterapia
ASCO	American Society of Clinical Oncology
APC	Adenomatous polyposis coli
KRAS	v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
MAPK	mitogen activated protein kinase
MLH1	mutL homolog1
BRAF	raf murine sarcoma viral oncogen homolog B1
IGF2R	receptor II IGF2R.- Insulin
TGFBR2	trasnformin growth factor receptor II
ACE	Antígeno Carcinoembrionario
AC 19.9	Antígeno de carbohidrato 19,9
TR	Tacto Rectal
EUS	Ultrasonido enodorrectal
TC	Tomografía contrastada
RMN	Resonancia Magnetica Nuclear
LAR	Resección anterior baja
APR	Resección abdominoperineal
RNA	Ácido ribonucleico
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
SC	Superficie Corporal
SID	Sumatoria de Intensidad de Dosis
SLR	Supervivencia Libre de Recaída o enfermedad
IDRT	Intensidad de Dosis Relativa Total
TTDP	Tiempo de progresión de la enfermedad
HEE	Hospital Eugenio Espejo
CCR	Cáncer Colorrectal

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Histograma de las frecuencias observadas en edad.	116
Figura 2.	Gráfico de barras de la frecuencia de mayores y menores de 60 años	116
Figura 3.	Frecuencias de la Intensión de la Quimioterapia observadas en el estudio.	117
Figura 4.	Frecuencia del tipo de Cáncer en función de la Intensión de la quimioterapia.	117
Figura 5.	Frecuencia del tipo de cáncer en función de los esquemas de quimioterapia	118
Figura 6.	Frecuencia de la Intensidad de Dosis Relativa Total (IDRT) observada en el estudio.	118
Figura 7.	Frecuencia del IDRT en los grupos de pacientes que recibieron cuatro y seis sesiones de quimioterapia.	119
Figura 8.	Histograma de las frecuencias observadas en Intensidad de Dosis Relativa Total Recibida (IDRTR)	119
Figura 9.	Gráfico de Barras de la frecuencia de la Intensidad de Intensidad de Dosis Relativa Total Recibida (IDRTR)	120
Figura 10.	Frecuencia del IDRTR en los grupos de pacientes que recibieron cuatro y seis sesiones de quimioterapia.	120
Figura 11.	Gráfico de Barras de porcentaje de Retrasos	121
Figura 12.	Gráfico de Barras de la frecuencia de Retraso de Dosis en el grupo de pacientes que recibieron seis y cuatro sesiones de quimioterapia.	121

Figura 13. Gráfico de Barras de la frecuencia de las Causas de Reducción de IDR en el total de la muestra (n=106).

122

LISTA DE TABLAS

Tabla 1.	Frecuencias observadas para la Intensidad de Dosis Relativa por ciclos en los grupos de cuatro y seis sesiones	123
Tabla 2.	Frecuencias observadas para la Intensidad de Dosis Relativa Recibida por ciclos en los grupos de cuatro y seis sesiones	123
Tabla 3.	Frecuencias observadas en el retraso de dosis al inicio de cada ciclo en los grupos de cuatro y seis sesiones	123
Tabla 4.	Resumen de la tabulación cruzada entre las variables IDRTR y edad en función de las sesiones.	124
Tabla 5.	Resumen de la tabulación cruzada entre IDRTR y Tipos de Cáncer	125
Tabla 6.	Resumen de la tabulación cruzada entre IDRTR y TIPO DE CANCER en función de la INTENCIÓN DE QUIMIOTERAPIA.	126
Tabla 7.	Resumen de tabulación cruzada entre IDRTR y ESQUEMA en función de las sesiones	127
Tabla 8.	Resumen de tabulación cruzada entre IDRTR y Retrasos en función al tipo de cáncer, intención de quimioterapia y esquema.	128
Tabla 9.	Pruebas no paramétricas entre la IDR y la IDRTR	130

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1. CARTA DE CONFIDENCIALIDAD.....	131
--	------------

RESUMEN

Título: Intensidad de Dosis Relativa Recibida por pacientes con cáncer de mama y cáncer colorrectal con quimioterapia adyuvante y neoadyuvante en el periodo del 2014 – 2015 en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo.

Autores: Berenice Fernanda Rosero Arellano y Ricardo Xavier Noriega Espinoza

Lugar y Fecha: Hospital de especialidades Eugenio Espejo en el periodo 2014 -2015

Objetivo: Identificar el número de pacientes que reciben menos del 85% de IDR y describir las causas que provocan dicha reducción en pacientes con cáncer de mama y cáncer colorrectal que reciben quimioterapia adyuvante y neoadyuvante en el periodo 2014 - 2015.

Métodos: es un estudio retrospectivo con un periodo de selección de 2 años, en el que se registró; el tipo de cáncer, la edad, la superficie corporal, el índice de masa corporal, los número de ciclos administrados, con lo que se procedió al cálculo de IDR por ciclo y el total al finalizar el tratamiento para cada paciente y esquema. Se obtuvo frecuencias de las variables y luego se realizó prueba paramétricas y no paramétricas para determinar dependencia entre las variables.

Resultados: se analizaron 106 pacientes de los cuales 93 tuvieron cáncer de mama y 13 cánceres colorrectal, edad media de 52 años (DE 11,99), Recibieron quimioterapia adyuvante 57 pacientes y neoadyuvante 49 pacientes. La IDRTR media Global fue 88,43%. En cáncer de mama con intención adyuvante la IDR >85% fue 68,89 % y colorrectal 25,% con Fisher $p = 0,009$. En cáncer de mama con intención neoadyuvante una IDR >85% fue 85,42%. El 29,25% de los pacientes en general no alcanzaron un IDRTR mayor del 85%. Los pacientes con cáncer de mama que recibieron esquema TAC un

12,96% de pacientes recibió menos del 85% de la IDRTR, mientras que las pacientes que recibieron esquema AC fueron el 35,90%, por otro lado los pacientes con cáncer colorrectal que recibieron esquema CAPEOX el 76,92% de pacientes recibió menos del 85% de IDRTR ($X^2=22.034 P\leq 0.0001$).

Un retraso en la administración de quimioterapia igual o superior a 7 días ocurrió en un 58,5% de los casos. Las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama cuya quimioterapia tuvo intención adyuvante con esquema TAC y AC, tuvieron un resultado significativo ($X^2_{gl} = 6,014 p=0,014$). El 25,81% los pacientes presentaron retrasos sin razón justificada y el 19,35% de paciente presentaron una reducción de la IDRTR por motivos desconocidos, posteriormente se observó que las causas más frecuentes de reducción fueron otras causas 12,90% que incluyen pérdidas de turno, falta de exámenes y disponibilidad de espacio físico. Con Friedman y Wilcoxon, se evidenció que las diferencias observadas entre las variables IDRT e IDRTR son estadísticamente significativas ($p\leq 0.001$).

Conclusiones: La mayoría de pacientes recibieron una IDR adecuada, sin embargo un porcentaje importante no lo hicieron. Más de la mitad de pacientes tuvieron al menos un retraso durante el tratamiento. Y además el tiempo en el que se administra las sesiones de quimioterapia es de suma importancia al momento de administrarla.

ABSTRACT

Title: Perceived Relative dose intensity for patients with breast cancer and colorectal cancer with adjuvant and neoadjuvant chemotherapy in the period 2014 - 2015 at the Hospital de Especialidades Eugenio Espejo.

Authors: Berenice Fernanda Rosero Arellano and Ricardo Xavier Noriega Espinoza

Place and Date: Hospital de Especialidades Eugenio Espejo in the period 2014 -2015

Objective: To identify the number of patients receiving less than 85% of RDI and describe the causes of this reduction, in patients with breast cancer and colorectal cancer receiving adjuvant and neoadjuvant chemotherapy in the period 2014-2015.

Methods: It is a retrospective study with a screening period of two years, which was recorded; the type of cancer, age, body surface area, body mass index, the number of cycles administered, which proceeded to calculate RDI per cycle and the total at the end of treatment for each patient and scheme. Frequencies of the variables were obtained and then parametric and nonparametric test was conducted to determine dependence between variables.

Results: 106 patients, of whom 93 had breast cancer and 13 colorectal cancers, mean age was 52 years, 57 patients received adjuvant chemotherapy and 49 neoadjuvate. Global IDRTR average was 88,43%. In adjuvant breast cancer RDI >85% was 68.89% and colorectal 25% with $p \leq 0.009$ Fisher. In neoadjuvant breast cancer RDI >85% was 85.42%. The 29.25% of patients did not achieve greater than 85% IDRTR. Patients with breast cancer who received TAC, 12.96% of patients received less than 85% of the IDRTR, while patients receiving AC, 35.90% of the patients received less than 85%

IDRTR. Furthermore patients with colorectal cancer who received CAPEOX 76.92% received less than 85% of IDRTR ($X^2 = 22.034$ $p \leq 0.0001$).

A delay in chemotherapy administration less than 7 days occurred in 58.5% of cases. Patients diagnosed with breast cancer whose adjuvant chemotherapy had intended to TAC and AC had a significant result ($X^2_{g11} = 6.014$ $p = 0.014$). 25.81% patients had delayed without reason not justified, and 19.35% of patients had a reduction of IDRTR for unknown reasons. Subsequently found that the most frequent causes of reduction was other category with 12.90% including losses turn, lack of testing and availability of physical space.

Friedman and Wilcoxon, it was shown that the observed differences between IDRT and IDRTR variables are statistically significant ($p \leq 0.001$).

Conclusions: Most patients received adequate RDI, however a significant percentage did not. More than half of patients had at least a delay during treatment. And the time that sessions of chemotherapy are administered is really important when managing it.

1. CAPÍTULO I

1.1 INTRODUCCIÓN

El cáncer se ha constituido en una de las enfermedades de mayor repercusión social, económica y sanitaria debido a su alta incidencia y prevalencia; cada año se presentan 11 millones de casos nuevos de cáncer, de los cuales el 80% se reportan en países en vía de desarrollo. Según el Instituto Nacional de Estadística y Censo (INEC) diferentes tipos de neoplasias se encuentran dentro de las 20 primeras causas de mortalidad. Según la OMS el cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo; en 2012 hubo 14 millones de nuevos casos y 8,2 millones de muertes relacionadas con el cáncer.

En nuestro estudio nos centraremos en dos de los cánceres más frecuentes el de mama y el colorrectal debido a que los dos han disminuido sus tasas de mortalidad debido en parte a la mejora de tratamiento quimioterapéuticos, ya que son considerados tumores sólidos quimiosensibles, y además son dos tipos de cáncer en los que se utiliza mayoritariamente quimioterapia adyuvante y neoadyuvante.

El cáncer de mama es el cáncer más común entre las mujeres. La incidencia del cáncer de mama a nivel mundial sigue en aumento y nuestro país sigue esta tendencia, siendo Quito la ciudad con mayor número de casos. Las incidencias más altas de cáncer de mama están entre los países de mayor desarrollo económico. Bélgica ocupa el 1er puesto en incidencia, mientras Quito se encuentra en el puesto 56. A pesar que la incidencia sigue aumentando las tasas de mortalidad del cáncer de mama han ido disminuyendo desde 1989, reportándose la mayor disminución en las mujeres menores de 50 años de edad. Se cree que estos descensos son el resultado

de la detección más temprana mediante pruebas, un mejor acceso a la información y los avances en los tratamientos. La supervivencia relativa a los cinco años ha experimentado un incremento significativo, aumentando del 66,7% en el periodo 1985-1989 hasta el 75,9% en el periodo 1990-1994

Por otra parte el cáncer colorrectal es el tercer cáncer más diagnosticado en hombre y mujeres en los Estados Unidos .Las estimaciones de la Sociedad Americana del Cáncer para el 2015 son: 93,090 nuevos casos de cáncer de colon y 39,610 nuevos casos de cáncer de recto. En 2012, en el Ecuador murieron 603 personas por cáncer colorrectal. La incidencia es creciente en hombres y en mujeres.

El riesgo durante la vida de una persona de desarrollar cáncer colorrectal es de 1 en 20 (5%).

La tasa de mortalidad del cáncer colorrectal está disminuyendo de manera general en los hombres y las mujeres de más de 20 años, en varios países. Hay varias posibles explicaciones para esto. Una es que los pólipos se están encontrando gracias a pruebas de tamizaje y eliminados antes de que se convierta en cáncer, esta detección rápida está permitiendo que la enfermedad sea tratada cuando es más fácil de curar. Además, el tratamiento para el cáncer colorrectal ha mejorado en los últimos años. Como resultado, en la actualidad hay más de 1 millón de sobrevivientes de cáncer colorrectal en los Estados Unidos. En el Ecuador no se ha evidenciado hasta el 2010 disminución en tasas de mortalidad.

La disminución de las tasas de mortalidad así como la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) de estos dos tipos de cáncer están relacionadas con múltiples variables y algunas relacionadas con tratamiento quimioterapéutico.

La quimioterapia (QT) se puede definir como el procedimiento terapéutico farmacológico que permite la destrucción de la masa tumoral mediante la administración de fármacos. En varios estudios se ha observado un aumento lineal de la citotoxicidad de estos fármacos en función de la dosis administrada, a la vez que disminuye la probabilidad de aparición de tumores resistentes. Conociendo esto se utiliza un parámetro considerado de utilidad en la predicción de la efectividad en un tratamiento citostático que es la intensidad de dosis relativa (IDR), tanto en cáncer de mama como en otro tipo de tumores. La IDR es el cociente de la intensidad de la dosis administrada y la intensidad de dosis estándar.

Varios estudios indican que obtener una intensidad de dosis relativa (IDR) igual o superior al 85% de la programada es un factor predictivo positivo para la SG y SLE, tanto en quimioterapia adyuvante como en el tratamiento de cáncer de mama metastásico. Y por otro lado, la disminución en la IDR por debajo del 85% de la programada, independientemente de la causa, puede considerarse como un factor predictivo negativo clínicamente relevante en la evolución de la enfermedad

En estudios realizados en Canadá y Estados Unidos realizado en 441 y 3707 mujeres respectivamente, estimaron que entre un 10 al 30% de las pacientes que reciben quimioterapia como tratamiento adyuvante para el cáncer de mama experimentan reducciones en la ID programada.

El objetivo del estudio fue conocer la prevalencia de pacientes con una reducción de IDR y saber sus causas, sean estas justificadas o no.

2. CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. CANCER

2.1.1. DEFINICIÓN

Según la OMS el cáncer es un proceso de crecimiento y diseminación incontrolados de células que puede aparecer prácticamente en cualquier lugar del cuerpo.

El término cáncer engloba un grupo numeroso de enfermedades que se caracterizan por el desarrollo de células anormales que crecen sin control. Las células normales cumplen un ciclo de división y muerte programadas, mientras que la célula cancerosa pierde la capacidad para morir y se divide sin control y tal multiplicación da como resultado la formación de masas llamadas tumores o neoplasias que en su expansión destruye e incluso sustituye tejido normal.

2.1.2. EPIDEMIOLOGIA DEL CANCER

El cáncer representa una enfermedad con gran implicancia a nivel social, económico y sanitario por su alta prevalencia e incidencia. Se estima que 11 millones de casos nuevos son reportados cada año y de estos la mayoría 80% se reportan en países en vías de desarrollo.

Según la OMS en el último informe dado por GLOBOCAM 2012 el cual es realizado por Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) da a conocer que hubo unos 14 millones de nuevos casos y 8,2 millones de muertes relacionadas con el cáncer y 32,6 millones de personas que viven con cáncer en 2012 en todo el mundo, al analizar la información señalan que 57% (8 millones) de los nuevos casos y el 65% (5,3 millones) de las muertes y el 48% (15,6 millones) se produjeron las regiones menos desarrolladas. Al comparar las tasas de incidencia global de cáncer para la edad, en los hombres es 205 por cada 100000 y en las

mujeres 165 por cada 100000. Es decir 25% mayor en el hombre. La incidencia varia notablemente según la región en los hombre (79 por 100.000 en África occidental para 365 por 100.000 en Australia / Nueva) y menor variación en las mujeres (103 por 100.000 en Sur-Asia Central a 295 por 100.000 en el norte de América)

Por otro lado la mortalidad no tiene tanta variación como la incidencia. Se evidencia que la tasa de mortalidad es mayor en regiones más desarrollada que las menos desarrolladas con un porcentaje de 15% mayor para los hombres y 8% para las mujeres.

El principal tipo de cáncer en varones en el mundo es el de pulmón. De 1347000 casos 1299000 fueron varones y 48000 fueron mujeres, el segundo en prevalencia es el de próstata pero con la particularidad que este puesto lo ocupa en países desarrollados mientras que en países en vías de desarrollo ocupa el sexto lugar. Otros canceres que se destacan en países en vías de desarrollo son el de estómago, hígado y esófago. En los países desarrollados son próstata y colorrectal.

Epidemiológicamente el patrón es distinto en las mujeres. El más frecuente es el cáncer de mama con 1150000, luego el colorrectal en países desarrollados y el de cuello uterino en países en desarrollo.³

El factor de riesgo más significativo para cáncer en general es la edad. La incidencia de cáncer aumenta desde la tercera década de la vida. Los dos tercios de todos los casos se presentan en mayor de 65 años. Las estadísticas permiten una distribución según la edad de la siguiente manera. Del nacimiento hasta los 49 años, 1 de cada 29 hombres y 1 de cada 19 mujeres desarrollaran cáncer. Entre los 50 a los 59, 1 en 15 hombres y en 17 mujeres desarrollaran cáncer. Para el intervalo de 60 a 69 años 1 de

cada 6 hombres y 1 de cada 10 mujeres desarrollará cáncer. Y en personas de 70 años en adelante 1 de 3 hombres y 1 de 4 mujeres desarrollaran cáncer. Estos datos nos permiten determinar el riesgo de desarrollar cáncer en algún momento de la vida, para los hombres es de 44% y de la mujeres 38%. El cáncer es la segunda causa de muerte en el mundo, luego solamente de las enfermedades del corazón. Entre 1990 y 2010 las muertes por cáncer han disminuido en un 21% en los hombres y 12,3 % en las mujeres. La supervivencia a los cinco años ha tenido un aumento importante y se debe a varios factores como la mejora en prevención primaria, detección temprana y mejora de tratamientos. Los datos señalan que desde 1960 a 1963 la supervivencia a los 5 años era de 39% en pacientes de raza blanca y entre 2003 y 2009 aumento a 69% en raza blanca y 61% en raza negra.

En nuestro país según el Instituto Nacional de Estadística y Censo (INEC) diferentes tipos de neoplasias se encuentran dentro de las 20 primeras causas de mortalidad, las más prevalentes son las gastrointestinales, próstata y ginecológicas entre otras. En el 2013 el cáncer en el Ecuador ocasionó 8191 defunciones registradas.

En nuestro país, los datos estadísticos se manejan por separado, el registro de tumores Solca Quito y Guayaquil. En Guayaquil entre los años 2013-2016 se registraron 9647 casos nuevos de cáncer el 40,4% hombres y el 59,6% en mujeres. En los varones el primer lugar lo ocupa el cáncer de próstata con 20,1%, el segundo el de piel con 13,9%, el tercero el de estómago 12,2 %. En mujeres por otro lado el cáncer de cuello uterino ocupa el primer lugar con 28%, seguido de cáncer de mama 17% y el tercero es el cáncer de piel con 9%.⁴

Con estos datos dados anteriormente podemos ver como las tasas estandarizadas de incidencia cambian para el año 2010 en las mujeres donde se observa que el de mama

pasa a ocupar el primer lugar (33,76%) seguido de cáncer de piel (22,81%) y en tercer lugar aparece el de cuello de útero (20,67%). Mientras que en hombre no cambia.⁵

La mortalidad por cáncer en ambos sexos juntos, residentes en Guayaquil el porcentaje más alto tiene el cáncer de estómago (13,2%), seguido por cáncer pulmonar (9,3%), el tercero es el cáncer de próstata (8,3%), cuarto es el cáncer de mama (7,6%), siendo el más bajo el linfoma no Hodgkin (3,0%).⁶

En datos de SOLCA Quito lo primero que llama la atención es el aumento de más de dos veces del número de casos: 2.406 casos en el quinquenio 1986-1990 y 5.882 en el último periodo 2006-2010 y de 3.411 casos en mujeres en el primer quinquenio a 7.205 en el último.

La tasa de incidencia estandarizada ha tenido un aumento importante en hombre de 143 a 181,2 x 100000 y en mujeres 165,5 a 182,6. Observamos que en hombres es mayor el incremento. Esta tasa sirve para comparar con otros países que también registran datos y el Ecuador de 70 países esta en hombre en el puesto 55 y en mujeres 48 representado tasa relativamente baja.⁷

2.1.3. FISIOPATOLOGIA

Se inicia haciendo una definición de diferenciación que es el grado en el que las células tumorales se asemejan a las células normales, y por otro lado tenemos la anaplasia la cual es la falta de diferenciación, una vez determinado el proceso de anaplasia se aprecia las siguientes características: pleomorfismo nuclear y celular, hipercromasia, cociente núcleo: citoplasma, mitosis abundante, pérdida de polaridad y células tumorales gigantes, las cuales sirven para indicarnos el tipo de tumor, pronóstico e incluso tratamiento aplicable.^{8,10}

2.1.3.1. ORIGEN CLONAL DEL CANCER:

La gran mayoría de cánceres se originan de una célula llamada célula madre y esta tiene la capacidad de iniciar el crecimiento tumoral y sostenerlo, sin embargo la replicación celular de este tipo de células es baja en comparación con la replicación que tiene la progenie una vez replicada. Este origen clonal es lo que nos diferencia las neoplasias de las hiperplasias, además se requieren múltiples fenómenos mutacionales que se acumulan para formar un fenotipo canceroso, esto es lo que se conoce como fenómeno de microevolución darwiniana, esto explica que en cada mutación las células adquieren ventajas o propiedades proliferativas, también se determina que se requieren de 5 a 10 mutaciones para que una célula normal se vuelva cancerosa. ^{8, 9,10,13,15}

2.1.3.2. TIPOS DE GENES CANCERIGENOS:

Dentro de los múltiples tipos de genes se conocen dos grandes clases que se relacionan con el cáncer.

- 1.- Incluye a aquellos genes que afectan el crecimiento y proliferación de las células utilizando los oncogenes o los genes oncosupresores, estos genes tienen la capacidad de controlar la división celular o la apoptosis celular actuando directamente en la proliferación tumoral.
- 2.- Son los genes llamados “cuidadores”, estos afectan la capacidad de la célula de conservar la integridad del genoma, al existir una reducción de estos genes las células muestran una mayor cantidad de mutaciones tanto en oncogenes como en genes oncosupresores.. ^{9,10}

Oncogenes: Son genes que inicialmente en una célula normal tienen un sistema de regulación muy estricto, sin embargo experimentan mutaciones que ocasionan una mayor actividad del producto génico, para que esto ocurra en general se produce una

mutación en un solo alelo del oncogén y este actúa de forma dominante, para la activación de oncogenes hay tres tipos de mecanismos la mutación puntual, la amplificación del DNA y el reordenamiento cromosómico.^{12,14}

Genes Oncosupresores: Son genes cuyas propiedades evitan el crecimiento celular, sin embargo al inactivarlos se pierde la capacidad de frenar la proliferación celular. Para ello es necesaria la inactivación de ambos alelos. Knudson señala que se requiere la inactivación de ambas copias de un gen oncosupresor para que se origine el cáncer. Existen 2 tipos de lesiones somáticas para inactivar los genes oncosupresores: las mutaciones puntuales y las grandes deleciones. Además de estas lesiones somáticas existe el silenciamiento génico el cual es un cambio epigenético que ocurre junto con la metilación de promotor.^{9,11,12, 13}

Las mutaciones que se producen a través de estos genes pueden ser adquiridas o de novo en este caso son producidos por carcinógenos o virus oncogénicos como el HPV o el VEB y es a partir de estas mutaciones que da origen una cadena de procesos que son similares sin importar el tipo de cáncer, estos procesos son la inestabilidad genómica, la mutación y la inflamación tumorigénica.

2.1.3.3. PROCESO DE PROGRESIÓN TUMORAL

En el año 2011 Hanahan y Weinberg describieron el proceso de progresión tumoral dividiéndolo en 8 pasos que se explican a continuación:

1. Independencia de señales de crecimiento: una de las características de las células tumorales es la alta tasa de proliferación, esto se debe a que estas células pierden la homeostasis, además de esto las propias mutaciones activan la proliferación celular de manera anormal.

2. La insensibilidad a estímulos que inhiben el crecimiento: esto se debe mayormente a los genes supresores y su desactivación en general, se conocen dos importantes la proteína RB y el gen oncosupresor p53, por otro lado la presencia de mutación del gen p53 se considera factor de mal pronóstico.¹²
3. Evasión de apoptosis: todas las células están regulados por el proceso apoptotico para controlar el número y el estado de las mismas, en la células tumorales existe tres mecanismo para poder evitar la muerte celular programada estos son la alteración del balance de proteínas pro y antiapoptoticas, disminución de la actividad de las caspasas y finalmente la falla en la señalización del receptor BCL-2 si se logra todos estos procesos las células tumorales aumentan en número no solo por la sobreproducción sino también debido a su incapacidad para morir.¹²
4. la invasividad y metástasis: la invasión celular se adquieren mediante una serie de mutaciones que permiten a las células invadir tejidos locales y distancia, cuando una célula logran tener esta capacidad cambia su fenotipo epitelial por uno mesenquimatoso, lo que se denomina transición epitelio – mesenquimática (TEM) y de esta manera favorecer la invasión de tejidos.^{12,15}
5. Potencial ilimitado de replicación: para alcanzar el estado de inmortalización celular se debe sobrepasar el límite de Hayflick el cual es el número de divisiones celulares a la que una célula está limitada, estas células inmortales expresan telomerasa en más del 90% de células tumorales de forma espontánea que junto a las mutaciones evitan de manera eficaz la apoptosis celular y la función de los genes oncosupresores.

6. La angiogénesis sostenida: en general el proceso angiogénico es fundamental para el desarrollo del tumor y de metástasis locales y a distancia, la angiogénesis requiere de múltiples vías como el aumento de tejido tumoral el cual estimula a las células precursoras endoteliales, este mismo crecimiento genera hipoxia local lo que estimula la producción de citosinas angiogénicas como VEGF, FGF-2 y TNF alfa esto produce vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular junto con mitosis de células endoteliales las cuales migran al tumor para crear nuevos vasos sanguíneos.
7. La reprogramación del metabolismo energético: se produce cuando el Efecto Warburg se activa, lo cual sucede cuando las células se exponen a un ambiente hipoxico, esto conduce a la glicolisis con una sobreexpresión de transportadores de glucosa especialmente el GLUT -1, este cambio ayuda a la célula a sobrevivir en estados fluctuantes de hipxia-normoxia.
8. La evasión de la destrucción inmune: inicialmente las células tumorales son reconocidas por el organismo como agentes agresores y destruidos por el sistema inmune, sin embargo la mutación constante crea una inestabilidad genómica que cambia el perfil genómico de estas células lo que se acompaña de proteínas que actúan como inmunomoduladores regulando el ambiente y logrando evitar al sistema inmune.

2.2. CANCER DE MAMA

2.2.1. HISTOLOGÍA

La mama de una mujer adulta está formada por tejido glandular y conductos, junto a esto se encuentra el estroma que consiste en el tejido fibroso que mantiene juntos los lóbulos individuales y el tejido adiposo que está dentro de los lóbulos. Cada mama contiene de 15 a 20 lóbulos y cada lóbulo se compone de múltiples lobulillos que tienen un conducto terminal que a su vez tiene un conducto galactóforo que desemboca en la papila, este conducto está revestido de un epitelio de dos tipos uno cubico para las células basales y cilíndrico para las superficiales. La areola tiene un epitelio plano estratificado y contiene papilas dérmicas muy altas por lo que la hemoglobina se trasluce y da la tonalidad rojiza que posteriormente debido a hormonas sexuales en la pubertad produce que la piel se hiperpigmente y de la tonalidad final del complejo areola-pezones.^{16, 17, 19}

2.2.2. EPIDEMIOLOGIA

El cáncer de mama es considerado uno de los más frecuentes a nivel mundial, en el 2008 fue considerado la principal causa de muerte en Europa, EEUU y Australia y la segunda causa de muerte en Chile, de igual manera la incidencia de esta enfermedad es mayor en EEUU, Canadá y Australia teniendo una tasa de 90 por cada 100.000 mujeres en comparación con la tasa de América del Sur y Europa que es de 48 por cada 100.000 mujeres y finalmente en Asia del este donde la incidencia es baja solo 20 por cada 100.000 mujeres presentan cáncer de mama, representa el 31% de todos los cánceres en la población femenina, y se considera que 1/8-13 mujeres desarrollara cáncer de mama en el curso de su vida. En el Ecuador el cáncer de mama se considera el segundo cáncer más prevalente después de cáncer de cuello de útero en la mujeres, por otro lado

de igual forma que a nivel mundial en Quito el número de casos ha aumentado según el reporte de SOLCA 2006 -2010 y al hablar de incidencia Quito y Guayaquil presentan las tasas más altas de incidencia en casos de cáncer de mama con 35 y 34.7% respectivamente. Por otro lado se observa que según estadios los casos diagnosticados en estadio I fueron de 20%, en estadio II 43%, estadio III 21%, estadio IV 11% y el carcinoma in situ tiene un diagnóstico de 5% siendo así el más bajo dentro de este grupo.^{18, 25,26,32}

2.2.3. FACTORES DE RIESGO

Múltiples estudios determinan que aunque el 50-60% de casos se da en mujeres sin factores de riesgo en el resto de casos es de suma utilidad poder identificar los diferentes factores de riesgo para poder tener un diagnóstico y manejo precoz. A esto se suma las diferentes fórmulas creadas para calcular el riesgo de tener cáncer de mama y los diferente OR que se da a cada factor de riesgo.^{20,27}

FACTORES DE RIESGO	
Factor de Riesgo	Riesgo Relativo
Sexo femenino Edad avanzada Mutaciones genéticas Dos o más parientes en primer grado de diagnóstico de cáncer de mama	> 4.0 ALTO
Un familiar de primer grado con Ca de Mama Enfermedad mamaria proliferativa Exposición a la radiación Antecedentes personales de cáncer de mama	2.1 - 4.0 MODERADO
Menarquía temprana Menopausia tardía Raza blanca Paridad Obesidad posmenopáusica Uso de anticonceptivos	1.1 - 2.0 BAJO

Terapia hormonal con estrógenos o progesterona	
Consumo de alcohol	

Ref. ^{22, 2,35,36,38}

Pacientes con alto riesgo de desarrollar cáncer de mama son aquellas que tienen los siguientes factores:³⁴

- Sexo femenino: Solo el hecho de tener sexo femenino representa un factor de riesgo, ya que el cáncer de mama se presenta mayormente en mujeres en comparación de los hombres
- Edad avanzada: se estima que a mayor edad mayor riesgo de cáncer, Por lo que en menores de los 45 años se diagnostican en promedio 1/8 casos de cáncer mientras que en mayores de 55 años se encuentran 2/3 canceres invasivos, según varias fuentes bibliográficas se considera que la edad media de diagnóstico es de 64 años. ^{20, 21}
- Predisposición Genética: solo el 5-10% de los canceres de mama es hereditario, el descubrimiento de alteraciones cromosómicas se encuentra en más del 50% de este porcentaje. Las mutaciones más relacionadas a esta patología son las del gen BRCA-1 y BRCA-2. El BRCA-1 es un gen supresor tumoral, que causa el 50% de cáncer de mama hereditario y el 90% de cáncer de ovario, es esta mutación el cáncer se presenta en una edad más temprana, con mayor grado nuclear, aneuploidias y un alto índice de proliferación. El gen BRCA-2 es una mutación del cromosoma 13, que también causa predisposición hacia el cáncer de mama este tiene similares características que el BRCA-1, y además presenta la aparición de cáncer de mama masculino. ^{20,24}

- Antecedentes familiares: si un familiar de primer grado tiene o tuvo cáncer de mama el riesgo aumenta de 2-4 veces, si 2 familiares tuvieron el diagnóstico el riesgo aumenta 5-6 veces.

Pacientes con moderado riesgo de desarrollar cáncer de mama son aquellas que tienen los siguientes factores:³⁷

- Enfermedad mamaria proliferativa: El hecho de tener hiperplasia ductal o lobulillar atípica aumenta el riesgo de tener cáncer de mama de 4 -5 veces más y en caso de tener antecedente familiar el incremento es de 10 veces más.
- Exposición a la radiación se observa en diferentes casos como son pacientes expuestas a la radiación por bomba atómica, la radioterapia en manto en pacientes con linfomas o en pacientes quienes tuvieron tuberculosis y recibieron múltiples dosis de radiación por radiografías de tórax antes de los 14 años.

Pacientes con bajo riesgo de desarrollar cáncer de mama son aquellas que tienen los siguientes factores:³⁰

- Menarquía Temprana: hay un aumento del riesgo del 20% si esta ocurre antes de los 12 años en comparación con menarquías que ocurren después de los 14 años.
- Menopausia Tardía: se considera que el riesgo aumenta un 3% por cada año de retraso de la menopausia,
- Raza: A nivel mundial se observa que en mujeres de raza blanca es más frecuentes el cáncer de mama, tanto es así que pasados los 50 años el riesgo de desarrollar cáncer invasor es de 7% en la raza blanca en comparación de 5% de riesgo en la raza negra y 4% en razas asiáticas e hispanas, sin embargo en mujeres de raza negra el cáncer de mama se presenta en mujeres menores de 45 años y con mayor agresividad ya que presentan un grado nuclear mayor, carecen

de receptores hormonales y es más frecuente que exista múltiples mutaciones del gen p53.²⁰

- Paridad: Se aprecia que mujeres nulíparas o que tuvieron su primer embarazo a término después de los 35 años tienen 5 veces más riesgo de tener cáncer de mama que las multíparas, además que en mujeres que tuvieron su primera gestación a término antes de los 20 años disminuye el 50% el riesgo de cáncer.²⁰
- Obesidad: Se ha observado que en mujeres postmenopáusicas obesas aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de mama debido a la síntesis de estrógenos en el tejido adiposo, y a la exposición permanente de esta hormona, por otro lado en mujeres premenopáusicas obesas se aprecia una disminución del riesgo debido al mayor número de periodos anovulatorios y niveles menores de progesterona en las fases finales de cada ciclo menstrual.²⁰
- Uso de anticonceptivos: Los anticonceptivos aumentan ligeramente el riesgo de tener cáncer solo 5 casos por cada 100.000 mujeres mientras utilicen los anticonceptivos.³²
- Terapia hormonal con estrógenos o progesterona: La utilización de esta terapia de forma prolongada después de la menopausia aumenta el riesgo de 7-8 casos por cada 10.000 mujeres por cada año de uso de terapia de reemplazo hormonal.
- Consumo de alcohol: Se considera que un consumo de dos unidades de alcohol/día tiene un 8% más de riesgo de cáncer de mama.

2.2.4. HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

En el cáncer no es posible identificar cuando se formó la primera célula neoplásica, pero si el curso natural que tomara la enfermedad sino recibe tratamiento alguno, para que el cáncer de mama sea clínica o imagenológicamente detectable se requiere de mínimo un centímetro de diámetro o lo que equivale en células 10^9 celular tumorales.

Se ha dividido en 5 etapas para el desarrollo del cáncer que son inepción, crecimiento epitelial, invasión inicial, difusión regional y difusión sistémica. ^{40,41}

Por otro lado los mecanismos de diseminación locorregional tiene dos vías:

- La propagación directa se produce en áreas cercanas al tumor, inicialmente el cáncer de mama crece primero en los conductos galactóforos, posterior a esto se rompe la membrana basal, e invade el tejido adiposo perimamario y de allí se extiende hacia la piel, en la piel puede edematizarse haciendo un relieve en forma de rodete alrededor de los porro glandulares y los folículos pilosos provocando el signo llamado “piel de naranja”, también la producción de fibroblastos en el estroma crea una retracción en el tejido provocando la retracción cutáneo, a continuación la invasión cutánea se sobreinfecta produciendo una secreción necrótica, fétida y hemorrágica si se erosionan los capilares ocasionando úlceras. ⁴⁰
- La propagación por vía linfática es una de las formas más importantes de diseminación, se puede producir por dos maneras, por embolización o por permeación, pero una vez que las células cancerígenas llegan a los ganglios estos se vuelven centros de distribución de estas células hacia otras regiones del organismo. Se conocen tres vías de diseminación linfática, la primera hacia la axila se invade primero los ganglios de la cadena mamaria externa también

conocido como nivel I de Berg, después los ganglios situados detrás del pectoral menor que es el nivel II de Berg y finalmente el nivel III de Berg que son los ganglios que están encima y dentro del pectoral menor, en este nivel también puede invadir los ganglio subclaviculares de Halsted en cuyo caso es señal de mal pronóstico. El segundo lugar está la invasión hacia la cadena mamaria interna por medio de vasos perforantes del primero, segundo y tercer espacio intercostal, esta vía se conecta con los ganglios intratorácicos, subpleurales, diafragmáticos y pericárdicos, y la tercera vía es por medio de los ganglios intercostales posteriores y de aquí las células se dirigen hacia la vena ácigos y las venas lumbares.^{40,41}

Mecanismo de diseminación sistémica:

La vía por la cual se producen las metástasis a distancia en general es la vía linfático – vascular, se considera que una vez invadido los linfáticos, la invasión a las venas es el siguiente paso, las células invaden la vasa-vasorum y finalmente la pared venosa, es a través de estas venas que las células malignas se pueden diseminar por dos vías:

- Por la circulación general las células cancerígenas se dirigen hacia la vena axilar o la subclavia y desde allí hacia la vena cava superior al corazón derecho, posterior a esto por medio de la arteria pulmonar hasta el pulmón, en este caso puede crear metástasis, o puede atravesar la pared capilar y pasar a corazón izquierdo con la posterior diseminación hacia el resto del organismo.
- Otra vía es por las venas vertebrales, en este caso las venas mamarias intramamarias se comunican con las venas intercostales y estas se conectan con el plexo venoso vertebral que tiene comunicación con la cava inferior que llega

al corazón derecho y con el procedimiento anterior se disemina las células tumorales hacia el resto del organismo.^{41, 42}

En cuanto a sobrevida en la curso natural del cáncer de mama sin tratamiento varia de 32 a 39 meses.

2.2.5. TIPOS HISTOLÓGICOS DE CARCINOMA DE MAMA

El carcinoma de mama puede ser “in situ”, no invasor o no infiltrante o carcinoma invasor o infiltrante.^{30,31}

El carcinoma “In situ” representa entre el 15 – 30% de todos los carcinomas, y se divide en ductal o lobulillar.

- Carcinoma ductal in situ (CDIS): Representa el 80% de los carcinomas in situ, esta lesión está formada por células malignas que carecen de las propiedades para atravesar la membrana basal y por lo tanto no produce metástasis a distancia. El CDIS se disemina a los lobulillos, y se clasifica en cinco subtipos arquitectónicos que son comedocarcinoma, solido, ciriforme, papilar y micropapilar, cada carcinoma puede presentar un subtipo pero en general puede presentar múltiples patrones y se puede presentar bilateralmente en el 10 – 20 % de las pacientes.⁴³
- Carcinoma Lobulillar in Situ (CLIS): Es la proliferación de células monomorfas en uno o más conductos o acinos, estas células son más grandes que lo normal con núcleo ovalado o redondo con nucléolo pequeño, usualmente es un hallazgo incidental en la biopsias debido a que este tipo no forma masas, se presenta de forma bilateral en un 50 a 70%.

El carcinoma infiltrante o invasor representa del 70 al 85% de los carcinomas mamarios, su característica principal es que puede atravesar la membrana basal y crear focos metastásico fuera del origen primario, dentro de este grupo podemos encontrar⁴³

- Carcinoma ductal infiltrante tipo convencional: representa el 80% de los canceres, en estos casos se aprecia células malignas dispuesta en cordones o nidos celular sólidos, además presentan aneuploidías y ausencia de receptores hormonales que varían según el grado histológico.
- Carcinoma Lobulillar infiltrante: representa 5- 10%, es bilateral con mayor frecuencia que otros subtipos infiltrantes, suele ser multicentrico dentro de la misma mama, y se caracteriza por tener patrón difuso y se asocia a CLIS en el 90% de los casos
- Carcinoma Medular: representa del 1 al 5% de los carcinomas de mama, su frecuencia es mayor en mujeres jóvenes y en portadoras del gen BRCA-1.
- Carcinoma Coloide (Mucinoso): son 1 – 6% de los carcinomas, se presentan en mujeres con edad avanzada y se caracteriza por su lento crecimiento, histológicamente se observa grandes lagos de mucina amorfa con pequeños islotes de células neoplásicas.
- Carcinoma Tubular: son el 2% de todos los canceres aunque actualmente ha aumentado al 10%, se presenta en mujeres jóvenes, son multifocales en un 10 – 56% y bilaterales en un 9-38%.
- Carcinoma Papilar Infiltrante: son los más infrecuentes, dentro de los carcinomas son menos del 1%, se relaciona con CDIS y el pronóstico global es muy favorable.²⁴

2.2.6. CLÍNICA

La gran mayoría de pacientes son asintomáticas, y el motivo de consulta es la palpación de un nódulo o masa al realizarse el autoexamen mamario, en general suele ser la primera manifestación de patología mamaria, la probabilidad que una masa sea cáncer es 50% si es fija y 15- 20% si es móvil, el nódulo neoplásico se caracteriza por ser irregular, doloroso, fijo a otros planos, duro, puede ser de distintas formas y tamaños, provocar retracción de la piel, con estas características la probabilidad de que un tumor sea cancerígeno es de 70 – 92%.³⁹

Otras manifestaciones son: el dolor mamario que aparece en el 7%, el aumento de la mama sin causa aparente, la aparición de cambios cutáneos como retracciones, entre otros.^{23,33}

2.2.7. DIAGNOSTICO

Inicia desde una anamnesis completa, recopilación de antecedentes patológicos y no patológicos así como antecedentes gineco-obstetricos de forma detallada y un adecuado examen físico, para posterior a esto determinar el protocolo a seguir con los exámenes suplementarios.^{32,44}

Los principales para diagnosticar el cáncer de mama, son el autoexamen y el examen mamario, la mamografía, el ultrasonido mamario y la PAAF con posterior biopsia.

Una vez terminado el examen físico general se pasa al examen mamario se debe realizar 1 vez al mes a los 7- 10 días después del comienzo de la menstruación, cuando las mamas estén menos tensionadas y sea menos doloroso, su valor real es aun controvertido. El examen se realiza con la paciente sentada o de pie con las manos detrás del cuello, y los codos elevados, la palpación puede ser de varias formas de adentro hacia afuera terminando con el pezón y la región axilar, otro método es en

forma de manecilla de reloj iniciando en el pezón y terminando en la región axilar, este examen tiene una sensibilidad de 40 – 69% y una especificidad del 88 – 99%.^{27,33}

La mamografía: se debería realizar desde los 35 años y de ahí una anual desde los 40 años, si la paciente tiene antecedente de cáncer de mama en un familiar de primer grado la mamografía debe iniciarse 10 años antes de diagnosticado el tumor, y si tiene alteraciones cromosómicas desde los 25 años o bajo criterio médico. Tiene una sensibilidad del 77 a 95%, con un rango de 54 – 58% en mujeres menores de 40 años con una especificidad del 95%, una tasa de falsos positivos de 5-8% y de falsos negativos del 10 – 25%.^{27,39}

El resultado de la mamografía se hace por medio de la Clasificación BIRADS^{28,48,49}

- **Categoría 0:** Se considera una categoría incompleta, se requiere de estudios adicionales como otras proyecciones mamográficas o el ultrasonido mamario.
- **Categoría I:** normal o negativo, significa que no se encontró ningún hallazgo o anomalía, el seguimiento es anual y el riesgo de desarrollar cáncer es menor al 1 %
- **Categoría II:** Son hallazgos benignos, dentro de este grupo se encuentran las calcificaciones benignas o el fibroadenomas, no requiere estudios adicionales, se recomienda un seguimiento anual y el riesgo de malignidad es del 1 %
- **Categoría III:** Son hallazgos probablemente benignos dentro de esto se describe tres hallazgos que son un nódulo sólido circunscrito no calcificado, asimetría focal y microcalcificaciones puntiformes agrupadas, en este caso puede necesitarse estudios adicionales, el seguimiento se realiza cada 6 meses y el riesgo de malignidad es menor al 2%.
- **Categoría IV:** son hallazgos sospechosos de malignidad, se requiere estudios adicionales así como intervencionismo, se divide tres subcategorías: 4a con baja

sospecha de malignidad tiene un riesgo de malignidad del 2 al 10%, 4b es moderada sospecha de malignidad con un riesgo de malignidad de 10 al 50% y 4c que se alta sospecha de malignidad con un riesgo de malignidad del 50 al 95%, el seguimiento depende del resultado si es un 4a se realiza controles cada 3 meses por un año, posterior a esto si no hay avance cada 6 meses por 2 años y luego anualmente, pero si el resultado es 4b o 4c se realiza más exámenes complementarios y controles según criterio médico.

- **Categoría V:** Son hallazgos altamente sugestivos de malignidad, requiere toma de biopsia para determinar el diagnóstico y realizar estudios adicionales, el riesgo de malignidad es mayor al 95%.
- **Categoría VI:** son hallazgos malignos comprobados mediante biopsia, esto requiere tratamiento oncológico adecuado, esta categoría se observa en pacientes que hayan recibido quimioterapia neoadyuvante.

El ultrasonido mamario: es un estudio complementario a la mamografía o de primera elección en mujeres menores de 35 años o premenopausicas con sintomatología mamaria, se debe realizar en correlación de la mamografía cuando hay BIRADS 0 y desde BIRADS 3 como examen adicional. Tiene una sensibilidad del 90-96%

Punción citológica o Punción Aspirativa con aguja fina (PAAF): es una técnica que puede utilizarse en lesiones palpables y no palpables esto puede ser a través de guía estereotáxica en la mamografía, por guía ecográfica, este examen tiene una confiabilidad diagnóstica de un 90 -95%.^{27,48,50}

Para detectar enfermedad metastásica ganglionar o a distancia se utilizan los siguientes

2.2.7.1. PRUEBAS DE LABORATORIO

Marcadores Tumorales: aunque no repercuten en el tratamiento los más utilizados para el seguimientos son:^{46,47}

Ca 15-3 es de mucha utilidad para controlar la respuesta al tratamiento y para el seguimiento para monitorizar si hay o no recidivas

Catepsina D este marcador es una proteasa lisosomal que se sobreexpresa en este tipo de neoplasias, se ha postulado que el aumento de este marcador está relacionado con la invasión y desarrollo de metástasis debido a la actividad mitogénica que tiene el precursor proteico.

2.2.7.2. EXÁMENES DE EXTENSIÓN

Tomografía Computarizada: se realiza para descartar metástasis a distancia en general se realiza una Tomografía simple y contrastada de tórax, abdomen y pelvis para observar si hay metástasis pulmonares o viscerales que son comunes en este tipo de cáncer.

La resonancia magnética nuclear de mama no es un método de primera elección, se realiza cuando lo otros métodos no son concluyentes.⁵¹

Gammagrafía ósea: se realiza para descartar metástasis Oseas.

2.2.8. CLASIFICACIÓN TNM^{29,52,53}

TUMOR PRIMARIO	
Tx	No determinado
T0	Sin evidencia de Tumor primario (no palpable) Carcinoma <i>in situ</i>
Tis	Tis (CDIS) Carcinoma ductal <i>in situ</i>
	Tis (CLIS) Carcinoma lobulillar <i>in situ</i>
	Tis (Paget) Enfermedad de Paget del pezón no asociada a masa tumoral.
T1	Tumor menor de 2 cm en su diámetro mayor
T1mic	Microinvasión £ 0,1 cm en su diámetro mayor

T1a	Tumor > 0,1 cm, pero no > 0,5 cm en su diámetro mayor
T1b	Tumor > 0,5 cm, pero no > 1,0 cm en su diámetro mayor
T1c	Tumor > 1,0 cm, pero no > 2,0 cm en su diámetro mayor
T2	Tumor > 2 cm, pero no > 5 cm en su diámetro mayor
T3	Tumor > 5 cm en su diámetro mayor
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica y/o dermis
T4a	Con extensión directa a la pared del tórax (pared del tórax comprende costillas, músculos intercostales y Serrato mayor, no el Pectoral Mayor y su aponeurosis).
T4b	Con compromiso de piel (edema, ulceración o nódulos satélites de la piel confinados a la mama).
T4c	T4a + T4b combinados
T4d	Carcinoma Inflamatorio.

COMPROMISO LINFONODOS REGIONALES

Nx	No evaluados.
N0	Ausencia de adenopatías palpables.
N1	Metástasis axilares homolaterales móviles palpables.
N2	Metástasis axilares homolaterales fijas o metástasis en mamaria interna homolaterales detectables por estudios de imágenes (menos linfocintigrafía) o detectables por examen clínico, en ausencia de evidencia clínica de metástasis en linfonodos axilares.
N2a	Metástasis en linfonodos axilares homolaterales fijos entre sí o a otras estructuras.
N2b	Metástasis en mamaria interna homolateral detectables por estudios de imágenes ó examen clínico (menos linfocintigrafía), en ausencia de evidencia clínica de linfonodos metastásicos axilares.
N3	Metástasis en linfonodos infraclaviculares homolaterales o metástasis en linfonodos de mamaria interna homolaterales detectables por estudios de imágenes o examen clínico y la presencia de evidencia clínica de metástasis en linfonodos axilares; o metástasis en linfonodos supraclaviculares homolaterales, con o sin compromiso de linfonodos axilares o de mamaria interna.

N3a	Metástasis en linfonodos infraclaviculares homolaterales y linfonodos axilares.
N3b	Metástasis en linfonodos homolaterales de mamaria interna y linfonodos axilares.
N3c	Metástasis en linfonodos supraclaviculares.

METÁSTASIS A DISTANCIA

Mx	No evaluadas
M0	Sin metástasis demostrables
M1	Metástasis presentes (incluso adenopatías supraclaviculares).

2.2.9. ESTADIFICACIÓN TNM

ESTADÍOS

Estadío	T	N	M
0	T1x	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Estadio	Características	Tasa De Supervivencia a los 5 Años
0	CDIS o CLIS	92%
I	Carcinoma infiltrante de ≤ 2 cm sin afectación de ganglios linfáticos y sin metástasis a distancia	87%
II	Carcinoma infiltrante de ≤ 5 cm con afectación de ganglios linfáticos axilares, movibles y sin metástasis a distancia o carcinoma infiltrante mayor de 5 cm sin metástasis ganglionares ni a distancia	75%
III	Carcinoma de >5 cm de diámetro con metástasis ganglionares, o cualquier cáncer de mama con ganglios fijos o fusionados, o invasión cutánea, fijación al pectoral o a la pared torácica con ausencia de metástasis a distancia.	46%
IV	Cualquier forma de cáncer de mama con metástasis a distancia, incluidos los ganglios supraclaviculares ipsolaterales	13%

Ref. ²⁰

ESTADIO	DESCRIPCIÓN
I y II	Tempranos y curativas
III	Locorregionalmente avanzado
IV	Diseminado y se considera incurable

2.2.10. TRATAMIENTO

El tratamiento del cáncer de mama debe ser de carácter multidisciplinario y depende del estadio y de la sintomatología del mismo.

A continuación se describe el tratamiento adecuado a seguir según el tipo de manejo que requieran los pacientes y en que estadio se encuentren:

2.2.10.1 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO POR ESTADIO⁵⁷

Estadio I y II

Neoplasia considerada como temprana y curativa en ambos estadios, el tratamiento de primera línea es la cirugía se puede realizar una mastectomía parcial mas disección ipsilateral que incluya los niveles I y II de Berg, en caso de no poder realizarlo se puede realizar una mastectomía simple extendida o radical modificada, una vez realizado el tratamiento se da terapia adyuvante con quimioterapia y radioterapia las cuales dependerán del resultado de si hay ganglios positivos y de los factores de riesgo del paciente, una vez terminada esta terapia la paciente pasa a hormonoterapia de tener receptores hormonales positivos o a seguimiento de tener un resultado negativo.⁴⁵

Estadio III

Se considera en este estadio neoplasia locorregionalmente avanzadas en estos casos el tratamiento de primera línea es la quimioterapia neoadyuvante, si posterior a esto hay una disminución del tamaño del tumor se puede realizar una cuadrantectomía o una mastectomía simple extendida, otras bibliografía proponen realizar una mastectomía radical modificada, posterior a cualquiera de estas cirugías se administra quimioterapia y radioterapia al lecho quirúrgico y la regiones cercanas a él, posterior a esto, si no hay recidiva tumoral o diseminación se continua con hormonoterapia y seguimiento.

Estadio IV

Son las neoplasias diseminadas e incurables en estos casos a nivel quirúrgico se puede realizar una mastectomía de aseo para disminuir el dolor o molestias que tenga la paciente, y en caso de metástasis se procederá a realizar la cirugía correspondiente para la extirpación de los tumores, otra opción es la radioterapia y la quimioterapia paliativa,

y manejo del dolor, dependerá del médico especialista continuar o no con hormonoterapia.⁵⁵

2.2.10.2. RADIOTERAPIA (RT)

La radioterapia adyuvante está indicada en todas las pacientes que se realizaron una cirugía conservadora para disminuir el riesgo de recidiva y disminuir la mortalidad global, también en pacientes que tuvieron ganglio centinela positivo pero no disección, en paciente con más de cuatro ganglios positivos confirmados por histopatológico.⁵⁵

2.2.10.3. TERAPIA DIRIGIDA O BIOLÓGICA

Se trata de fármacos que son utilizados en el cáncer HER-2 positivo en combinación con la quimioterapia o solos que mejoran el pronóstico, supervivencia a 5 años y tienen efectos adversos menores, al igual que la quimioterapia se administra de manera intravenosa, y los esquemas son los ya explicados previamente.⁵⁴

2.2.10.4. TERAPIA HORMONAL

Esta terapia está basada en la hormonodependencia que muestra el cáncer de mama a los estrógenos y progestágenos, además este tipo de tratamiento es específico para mujeres con receptores hormonales positivos (estrógeno ER-positivo y Progesterona PR-positivo) por lo tanto este tratamiento no debe utilizarse en mujeres con receptores negativos ya que no tiene ningún beneficio.⁵⁶

2.2.11. SEGUIMIENTO

Según la American Society of Clinical Oncology (ASCO) una vez diagnosticado el cáncer de mama y que haya recibido el diagnóstico correspondiente las mujeres deben tener un análisis continuo se recomienda cada 3 a 6 meses los primeros 3 años una vez acabado el tratamiento, luego cada 6 a 12 meses por los siguientes 2 años y luego de forma anual. En mujeres en la que se realizó cirugía conservadora deben realizarse la

mamografía de forma anual, y en caso de recibir RT no realizarse antes de 6 meses de acabado el tratamiento, también se recomienda manejo ginecológico si recibe terapia hormonal como tamoxifeno debido al aumento de riesgo de cáncer de endometrio. El cáncer de mama puede recidivar incluso 15 años después del diagnóstico es por esto que las pacientes siempre deben permanecer en controles anuales o bianuales.

Si en alguno de los controles hay elevación de los marcadores tumorales o presencia de una masa en la mama del cáncer de origen o a distancia se realizaran estudios de estadiaje para determinar en qué estadio se encuentra y el manejo adecuado para él.^{56,58}

2.3. CANCER COLORRECTAL

2.3.1. HISTOLOGIA

El colon está compuesto por varias capas al igual que el resto del tubo digestivo. La *Túnica mucosa* es bastante lisa ya que no posee vellosidades, pero sigue manteniendo glándulas tubulares en forma de criptas de Lieberkunj. Posee epitelio cilíndrico alto, el borde en cepillo de las células es más bajo que en el intestino delgado. La *lámina propia* se compone de tejido conectivo reticular y ahí se observan folículos linfáticos solitarios con mayor frecuencia en el intestino delgado. La *lámina muscular de la mucosa* se compone de una capa circular interna y una longitudinal externa. La siguiente capa es la *Submucosa* se compone de tejido conectivo laxo y en esta se distingue el plexo de Miessner. La última es la capa muscular presenta diferencias con la del intestino delgado. La capa circular interna es completa mientras que la capa externa forma tres bandas longitudinales llamas ténias. La capa muscular longitudinal intermedia es muy fina o ausente, en el recto desaparecen las ténias y la capa intermedia tiene un grosor uniforme.^{59,60}

2.3.2. EPIDEMIOLOGÍA

Según el último informe de GLOBOCAM 2012 el cáncer colorrectal ocupa el tercer puesto de los cánceres diagnosticados con mayor frecuencia antecedido de pulmón y próstata.⁶¹

El cáncer colorrectal es el tercer cáncer más diagnosticado en hombre y mujeres en los Estados Unidos .Las estimaciones de la Sociedad Americana del Cáncer para el 2015 fueron de: 93,090 nuevos casos de cáncer de colon y 39,610 nuevos casos de cáncer de recto.⁶²

En Estados Unidos el cáncer de colon es la segunda causa de muerte superado solo por el cáncer de pulmón. En 2014 existieron 136.830 nuevos casos y 50.310 muertes fueron debido a este cáncer. La tasa de incidencia ha disminuido en un 25% probablemente debido a las prácticas de tamizaje y prevención primaria. Además la mortalidad ha tenido el mismo porcentaje de disminución 25% debido a la detección temprana y mejoras en el tratamiento. Como resultado, en la actualidad hay más de 1 millón de sobrevivientes de cáncer colorrectal en los Estados Unidos.^{62,63}

El cáncer rectal representa el 35 - 40% de los cánceres colorrectal, en Italia cada año hay 20.000 a 30.000 casos nuevos, por otro lado el Latinoamérica aunque no hay datos certeros en Chile se aprecia un aumento en el número de casos nuevos de 489 en 1990 a 976 en el 2006. En el 2008 en México se diagnosticaron 150.000 casos de cáncer colorrectal y ocurrieron 50.000 defunciones de estas el 30% se produjo por cáncer de recto. Por otro lado en el 2016 se estima 39.220 casos nuevos de cáncer y 49.190 defunciones combinando cáncer de colon y recto en EEUU.^{64,65, 26}

El año 2012 murieron 603 personas en el Ecuador por cáncer colorrectal. La incidencia es creciente en hombres y en mujeres. Podemos observar su comportamiento en 25 años

en la ciudad de Quito. Desde 1986 al 2010 durante los cuales la tasa estandarizada en hombres se incrementó de 7,4 por 100.000 habitantes, en el quinquenio 1986-1990, hasta 11,8 en 2006-2010. En las mujeres este incremento fue desde 8,6 hasta 10,6. La mortalidad según las estadísticas también ha experimentado incremento en ambos sexos duplicando el valor de 3,2 a 5,9. Este dato nos deja ver que en Ecuador hasta el año 2010 no ha existido disminución de mortalidad ni la incidencia como en otras partes del mundo y se debe a un déficit en diagnóstico precoz y tratamiento. Además pasó a ocupar el cuarto lugar en hombres y el sexto entre las mujeres. Comparando las regiones del país las tasas de Quito y Loja son las más altas con otras, pero al comparar con tasa de incidencia estandarizada de otros países como Estados Unidos, Japón o Canadá de gran desarrollo nuestros valores son bajos. En general, el riesgo de por vida de desarrollar cáncer colorrectal es de 1 en 20 (5%). Este riesgo es ligeramente inferior en las mujeres que en los hombres. La mayoría de los casos de cáncer de colon son esporádicos (73%), sin antecedentes familiares o personales conocidos. El cáncer colorrectal familiar constituye el 20%. Los síndromes de cáncer de colon hereditario incluyen el cáncer no poliposo hereditario y la poliposis adenomatosa familiar. El primero se presenta en un 5-8% y el segundo en menos del 1%.⁶⁶

La supervivencia a los 5 años es de 50 -60% dependiendo del estadio en el que se encuentre la enfermedad, en general el cáncer rectal tiene buen pronóstico cuando el cáncer está confinado a la pared rectal, por el contrario cuando se extiende más allá de la pared y hay nódulos linfáticos metastásicos el pronóstico es pobre, igualmente cuando hay tumor residual la tasa de supervivencia es baja.⁶⁴

2.3.3. FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo se los puede dividir en aquellos que son heredables y los que no son heredables, actualmente también se los clasifica según las modificaciones que pueden hacer a las recomendaciones de tamizaje de este tipo de cáncer y se lo hace de la siguiente forma en los que confieren un nivel suficientemente alto de riesgo para alterar las recomendaciones de tamizaje, los factores que pueden alterar las recomendaciones de tamizaje, y aquellos que no alteran las recomendaciones del tamizaje.⁶⁷

Los factores que tienen un nivel de riesgo alto para modificar el tamizaje por su influencia son: aquellos conocidos como los Síndromes de cáncer colorrectal Hereditarios como: la Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF), La poliposis asociada a MUTYH (MAP) y el síndrome de Lynch, otros dentro de este grupo de Factores son los antecedentes personales de Cáncer de colon o pólipos adenomatosos esporádicos, las enfermedades inflamatorias (Colitis Ulcerosa y la enfermedad de Crohn) y la radiación Abdominal.

El 25% de pacientes con cáncer colorrectal presentan antecedentes familiares de la enfermedad. En la herencia hay síndromes genéticos que pasan de generación en generación en las familias que pueden aumentar el riesgo. Estos síndromes incluyen la Poliposis Adenomatosa Familiar y el cáncer colorrectal hereditario no poliposo. Sin embargo estos síndromes juntos solo representan el 5% de los casos de Cáncer de colon ^{63, 66, 67, 69}

Enfermedades inflamatorias intestinales: Los pacientes con colitis ulcerosa desarrollan cáncer colorrectal más frecuentemente que aquellos con enfermedad de Crohn. En general el riesgo de estos pacientes al inicio (primeros 10 años) de la enfermedad es pequeño, pero luego el riesgo se incrementa en un rango de 0,5% a 1% por año. El

cáncer se desarrolla en el 8-30% de los pacientes después de 25 años de la enfermedad.

⁶³ Las siguientes son las enfermedades inflamatorias que implican riesgo: Colitis Ulcerosa, Enfermedad de Crohn, la radiación abdominal.

Los factores de riesgo que pueden influir en las recomendaciones de tamizaje son el género y la raza, la acromegalia y el trasplante renal ⁷². En cuanto a raza en los Estados Unidos tanto la incidencia como la mortalidad son mayores en los Afroamericanos que en gente blanca ^{67, 70, 71}. La prevalencia del adenoma avanzado y el cáncer colorrectal es mayor en hombres. ⁶⁷ Además un estudio realizado en Bélgica con método de casos y controles encontró que la prevalencia fue estadísticamente significativa en los pacientes con acromegalia. ⁶⁷ La recomendación de vigilancia para estos pacientes es que puedan tener una colonoscopia al momento del diagnóstico

Por último los factores que no alteran las recomendaciones de vigilancia son la obesidad, diabetes mellitus y resistencia a la insulina, comer carne roja y procesada, el tabaco, el alcohol, uso de terapia de privación andrógenos, antecedentes de colecistectomía e infecciones virales o bacterianas. ^{63, 67, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79,}

Hay cierta cantidad de factores que varios estudios los han calificado como factores protectores o que disminuyen el riesgo del cáncer colorrectal: Dieta rica en frutas y verduras, el consumo de fibra como factor protector está siendo reevaluada, el consumo de vitamina D ^{66, 68, 86}. La actividad física se señala como un factor protector par cáncer de colon y menos clara para Cáncer de recto. ⁶⁷

2.3.4. PATOLOGÍA MOLECULAR

Independiente de la patología la mayoría de cánceres de colon se desarrollan a partir de un pólipo adenomatoso. Un pólipo es una elevación de la mucosa del colon. Son más frecuentes en el colon pero pueden presentarse en esófago, estómago o intestino

delgado. Los pólipos intestinales se los puede clasificar como de origen neoplásico y no neoplásico. De origen neoplásico es el adenoma que progresa a cáncer y los no neoplásicos pueden ser inflamatorios, hamartomatoso o hiperplásico.^{59, 63, 69}

La carcinogénesis esporádica de colon, es decir los pólipos adenomatosos y el adenocarcinoma con llevan una secuencia de pasos que va desde la mucosa normal hasta el cáncer invasivo. Esta secuencia de pasos incluye una susceptibilidad genética de base, y una inestabilidad genética con mutaciones que inactivan a genes supresores de tumores, activación de las vías de oncogenes. Todos estos cambios secuenciales se lo conocen como la teoría de las etapas múltiples.

En la normalidad los oncogenes promueven la formación de cáncer cuando este es activado por mutaciones de un alelo del gen, lo que conduce a una expresión excesiva o inapropiada de cierta proteína. De acuerdo con esto se dice que los oncogenes actúan de forma dominante. En contraste en estado normal los genes supresores de tumores inhiben la formación del cáncer, pero cuando se producen mutaciones genéticas o epigenéticas esa función se pierde. Estos se creen actúan de forma recesiva. Es conocido que el comportamiento de malignidad inicia con una sola célula que adquiere la capacidad de ser autosuficiente con señales de crecimiento, insensibilidad a las señales de freno, evitando la apoptosis y con potencial ilimitado de replicación.^{80, 81}

Además se creó que el crecimiento del tumor se da inicialmente por la mutación de dos alelos del gen supresor de tumores APC (Adenomatous polyposis coli). Que se han encontrado en alrededor de 70% de los adenomas tempranos. Como consecuencia de esta mutación se da la activación aberrante de la vía Wnt que desempeña un papel clave en el control de mantenimiento de células madre, la proliferación y la diferenciación del epitelio colorrectal.⁸⁰

La activación de la vía Wnt se da cuando una oncoproteína llamada B-catenin se liga a proteínas nucleares conocidas como Tcf/Lef (T-cell factor-lymphocyte enhancer factor family) para crear factores de transcripción que regulan genes involucrados en la activación celular. Existe un complejo de degradación de la proteína B-catenin en el cual APC forma parte inhibiendo así la activación celular, pero APC una vez mutado no cumple esa función.^{69, 81}

A pesar que esta mutación del gen APC parece iniciar el proceso no es suficiente para desarrollar un crecimiento y progresión del adenoma sino que siguen además la mutación y activación de los genes KRAS y MAPK, los mismos que se han encontrado en alrededor del 35% de lesiones desde las etapas tempranas de adenoma hasta la intermedia. Por otro lado la transición de un adenoma en etapa intermedia a una avanzada se lo ha atribuido con la pérdida del cromosoma 18q, esta pérdida se ha detectado en alrededor del 60 % de los adenomas en una etapa avanzada. Los genes supresores de tumor que se ven afectados por esto son los SMAD miembros de la familia 2 y 4 (SMAD2 Y SMAD4) y estos genes activan el factor TGF-beta.⁸¹

Finalmente en el paso de adenoma en etapa avanzada a adenocarcinoma se asocia con la inactivación de P53 debida a la mutación del gen TP53. En la mayoría de tumores se ha encontrado que los dos alelos de TP53 se inactivaron. Esta inactivación se da por la combinación de dos sucesos, primero una mutación sin sentido en la actividad transcripcional de P53 y la segunda por una delección en el cromosoma 17p que elimina el segundo alelo TP53. En forma habitual el P53 media la detención del ciclo celular y punto de control de la muerte celular.^{80, 81, 82}

Un dato que es importante señalar es que el 80% de los cánceres de colon se desarrollan bajo este modelo clásico de mutaciones, pérdidas y reordenamientos. Pero

sin embargo 20% de los cánceres colorrectales mantienen la normalidad en el cariotipo. Además entre un 10% y 15% de cánceres colorrectales esporádicos siguen otra vía genética alternativa que se caracteriza por la una hipermetilación de MLH1 (mutL homolog1) que conlleva el silenciamiento de la transcripción del gen que repara el ADN, por lo que produce la pérdida de la función de reparación del ADN, y el déficit en esta función genera hipermutaciones en todo el genoma en repetidas secuencias de nucleótidos incluso en microsatélites. y una activación en el oncogen BRAF. También se presentan en estos tumores mutaciones de cambio sin codificaciones consecutivas en genes como AXIN2, TGFBR2, IGF2R BCL2- asociado a proteína X, y el factor E2F de transcripción 4.⁸⁷

2.3.5. DESARROLLO HISTOLÓGICO

La evolución clonal desarrollada anteriormente se ve reflejada en la histología, y de igual manera con una secuencia de lesiones pre malignas que muestran un incremento en la atipia hasta llegar al cáncer, se conoce como la secuencia clásica adenoma-carcinoma.

La primera etapa de esta secuencia está dada porque la displasia implica una sola cripta. Esta cripta displásica se convierte en un racimo de criptas displásicas que crecen hasta formar adenomas que frecuentemente cambian su forma tubular a túbulo vellosos mientras aumenta de tamaño. Las células del adenoma también muestran su primera variación, luego una moderada y luego una severa atipia citológica. Finalmente aparecen los rasgos que define como malignidad, el cual progresa a invasión de tejidos y metástasis. Se estima que el tiempo que debe transcurrir desde adenoma a adenocarcinoma es de 10 a 40 años.⁸³

La característica citológica de la displasia es la hiper cromasia, alargamiento y estratificación del núcleo, son cambios que se aprecian más fácilmente en la superficie del adenoma y a menudo se acompañan por la presencia de grandes núcleos, citoplasma eosinófilo y reducción del número de células caliciformes. El carcinoma intramucoso se da cuando las células epiteliales displásicas rompen la membrana basal para invadir la lámina propia o la muscular de la mucosa con poco o ningún potencial metastásico por la ausencia de vasos linfáticos. A pesar que los adenomas son lesiones benignas pueden presentar en el momento de su detección en su interior algún cáncer invasivo. Uno de las características que nos ayuda a identificar los adenomas en riesgo es el tamaño, ya que menos de 1 cm implica poco riesgo; pero se señala que en el 40% de lesiones mayores a 4 cm hay un foco de cáncer.⁶⁹

Los adenocarcinomas están formadas por células cilíndricas altas que se parecen al epitelio displásico el componente invasivo de estos tumores provoca una respuesta desmoplástica en el estroma. Algunos mal diferenciados forman pocas glándulas, otros producen abundante mucina y se asocian con mal pronóstico. Además hay células en anillo de sello similares a las que se presentan en el cáncer gástrico.⁶⁹

2.3.6. CLINICA

Este tipo de cáncer como la mayoría de los cánceres no suelen presentarse ninguna clínica hasta etapas ya avanzadas de la enfermedad. Esta es la causa por que los paciente que no fueron diagnosticados por los programas de tamizaje presentan tumores en etapas avanzadas, que generalmente ya ha invadido toda la pared del intestino o incluso ya ha afectado a los ganglios.

Debemos tomar en cuenta que los síntomas van a variar de acuerdo a la localización del tumor. El 60% de los tumores colorrectales están localizados en los primeros 25 cm

iniciando desde el margen anal.²⁸ Los tumores que se presentan en el colon derecho es decir ciego y colon ascendente generalmente se ulceran y provocan sangrados insidiosos que no alteran la apariencia de las heces. La forma de las heces tampoco se ve alterada por el tamaño del tumor ya que las heces que pasan la válvula ileocecal son líquidas. Además es frecuente en esta localización sensación de fatiga, palpitations o angina de pecho. En exámenes de laboratorio podemos encontrar anemia microcítica hipocrómica.⁶³

Los tumores que se localizan en el colon trasverso y descendente si crean un efecto obstructivo en el paso de las heces que para entonces ya son más sólidas, esto genera obstrucciones ocasionales, dolores abdominales y puede llegar a la perforación. En radiografías esta obstrucción puede verse con el signo del corazón de manzana o del anillo para servilletas.^{63, 83}

Los tumores que se encuentran localizados en sigma suelen producir síndrome ano rectal con disminución en el calibre de las heces, hematoquecia, tenesmo y urgencia rectal. Con la necesidad de realizar un tacto rectal.⁶³

En el cáncer de recto el paciente puede ser asintomático o tener como cuadro clínico rectorragia intermitente y mucosidad que se acompaña de irregularidades evacuatorias como son el pujo y tenesmo rectal, cuando el tumor se encuentra cerca del esfínter hay dolor a la defecación o dolor tardío post- defecación, cuando el tumor está en la pared anterior el cuadro clínico está formado por dispareunia en la mujer y síntomas prostáticos en el hombre, además de esto el paciente puede presentar dolor hipogástrico, constipación, cambio en el calibre de las heces y baja de peso significativa, anemia. A más de estos síntomas locales puede presentarse también síntomas generales como pérdida de peso, debilidad, anorexia. Cuando ya existe invasión puede existir hematuria,

infecciones urinarias a repetición (causada por fístula rectovesical). Y como consecuencia de metástasis a distancia puede existir ictericia, trastornos neurológicos, dolores óseos, disnea, ascitis.⁸⁴

2.3.7. DIAGNOSTICO

El diagnóstico inicia con una adecuada historia clínica; al conocer factores de riesgo y con una adecuada anamnesis reconociendo los cuadros clínicos desarrollados anteriormente podemos obtener un gran porcentaje en el diagnóstico.

2.3.7.1. Principales procedimientos para diagnosticar el cáncer de Colon

Una vez que está hecha la sospecha de cáncer, los métodos complementarios que se usan de primera mano para cáncer de colon son la colonoscopia, colon por enema o TAC

Colonoscopia.- este es el método más versátil ya que permite identificar lesiones en todo el intestino grueso y realizar una biopsia de la misma, además detecta neoplasias sincrónicas y remueve pólipos.^{83, 84, 85}

Colon por enema.- esta prueba se utiliza generalmente para aquellos pacientes en los que ya existe una sospecha de la enfermedad, puede detectar lesiones de 5mm.⁸⁴

TAC 3D de colon o colonoscopia virtual.- Permite bajo reconstrucción computarizada visualizar en interior del intestino De igual forma que el anterior se realiza en paciente con sospecha de cáncer y si se detecta se deberá realizar colonoscopia para una biopsia.^{86,87}

Otro método menos usado es la cámara píldora que fue ya aprobada por la FDA como un método alternativo en personas con endoscopias incompletas.

2.3.7.2. Principales procedimientos para diagnosticar el cáncer de recto

Los métodos complementarios son el tacto rectal, la rectoscopia rígida y ultrasonido endorectal.^{88, 89, 90, 91, 92, 93, 95, 96}

El tacto rectal (TR) identifica alrededor del 40% de tumores rectales, pero se limita a los 8- 10 cm del margen anal, este sirve para establecer la situación del tumor en relación a la altura con respecto a la línea pectínea, el volumen del tumor, la morfología y si existe o no infiltración de las paredes rectales y de qué grado son, pero incluso a pesar del valor diagnóstico del TR no debe ser utilizado como método único de diagnóstico ya que tiende a subestadificar.^{89, 91, 92}

Rectoscopia Rígida: Se considera el mejor método para diagnosticar y determinar la localización a partir del margen anal en el que se ubica un tumor rectal, permite observar de forma directa además de la toma de biopsias para el diagnóstico histopatológico.^{91, 94}

El Ultrasonido Endorectal (EUS) es un método operador dependiente, para poder realizarlo es necesario hacer un enema evacuante al menos una hora antes del procedimiento para poder tener una interfase satisfactoria, posterior a esto se coloca al paciente decúbito lateral izquierdo y se realiza el examen rectal. Antes de introducir el transductor se infla un balón en la parte distal del recto para tener mejor conducción, se introduce el transductor rectal rígido y se procede a realizar el examen, en casos donde los tumores son altos, exofíticos y estoníticos se presentan especial dificultad al realizar el examen porque no permite la entrada completa del transductor.^{91, 92, 94}

2.3.7.3. PRUEBAS DE LABORATORIO

Marcadores Tumorales.- Los más importantes para el cáncer de colon son el ACE Antígeno Carcinoembrionario y el Ca 19.9 Antígeno de carbohidrato. La sensibilidad es de 46% y la especificidad de 89%.⁹⁵

2.3.7.4. ESTUDIOS DE EXTENSIÓN Y ESTADIFICACIÓN

Una vez diagnosticado el cáncer se debe realizar otras pruebas (si no se han pedido durante el proceso de diagnóstico) que permiten reconocer si el cáncer está limitado al intestino o ha afectado a otros órganos vecinos o a distancia.

Análisis de sangre.- que permite saber el funcionamiento de algunos órganos como riñón hígado.

Rx de Tórax.- el propósito es descartar metástasis a los pulmones

TC (Abdominal, pélvico y torácico).- permite saber el estado de la zona afectada por el tumor, afectación de órganos vecinos o a distancia

Ecografía abdominal.- generalmente se utiliza para la valoración de hígado.

Resonancia Magnética Nuclear (RMN): Es un método que proporciona imágenes de alta resolución, no es invasivo, además de que permite evaluar la invasión en la pared rectal con una concordancia entre 75 – 95% en comparación con la pieza quirúrgica lo que permite realizar mejor el procedimiento quirúrgico.^{91, 92}

2.3.8. CLASIFICACIÓN TNM

La estadificación permite determinar hasta donde se ha extendido en tumor en el cuerpo. El sistema de clasificación por etapas más utilizado es el que provee el *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*. También se conoce algunas veces como el sistema TNM. El sistema TNM describe tres piezas clave de información: solo recordar que la T describe cuanto a crecido el tumor primario hacia la pared y afuera de la misma. La N la

extensión a través de los nódulos (ganglios regionales) y la M permite señalar si el cáncer se ha propagado hacia otros órganos. ⁹⁶

TUMOR PRIMARIO	
Tx	No es posible proveer una descripción de la extensión del tumor debido a que se cuenta con información incompleta.
T0	No hay evidencia de tumor
Tis	El cáncer se encuentra en su etapa más temprana (in situ). Sólo afecta la mucosa. (Membrana basal o la lamina propia). No ha crecido más allá de la muscularis mucosae
T1	El cáncer ha crecido a través de la muscularis mucosae y se extiende hasta la submucosa.
T2	El cáncer ha crecido a través de la submucosa y se extiende hasta la muscularis propia (capa muscular gruesa más externa).
T3	El cáncer ha crecido a través de la muscularis propia y hacia las capas más externas del colon o el recto, pero no a través de ellas. No ha alcanzado ningún tejido ni órgano adyacente.
T4	T4a: El cáncer ha crecido a través de la serosa (también conocida como peritoneo visceral), el revestimiento más externo de los intestinos. T4b: El cáncer ha crecido a través de la pared del colon o del recto y está unido o invade a los tejidos u órganos adyacentes.

GANGLIOS REGIONALES	
Nx	No es posible proveer una descripción de cómo se han afectado los ganglios linfáticos debido a que se cuenta con información incompleta.
N0	No hay cáncer en los ganglios linfáticos adyacentes.
N1 se encuentran células cancerosas en o cerca de uno a tres ganglios linfáticos adyacentes.	N1a: Se encuentran células cancerosas en un ganglio linfático adyacente. N1b: Se encuentran células cancerosas en dos a tres ganglios linfáticos adyacentes N1c: Se encuentran pequeños depósitos de células cancerosas en áreas de grasa cercanas a los ganglios linfáticos, pero no en los ganglios linfáticos en sí.
N2 se encuentran células cancerosas en cuatro o más ganglios linfáticos adyacentes.	N2a: se encuentran células cancerosas en cuatro a seis ganglios linfáticos adyacentes. N2b: se encuentran células cancerosas en siete o más ganglios linfáticos adyacentes.

METASTASIS	
M0	No hay propagación distante
M1	<p>M1a: El cáncer se propagó a un órgano distante o a un grupo de ganglios linfáticos distantes.</p> <p>M1b: El cáncer se propagó a más de un órgano distante o a un grupo de ganglios linfáticos distantes, o se ha propagado a partes distantes del peritoneo (el revestimiento de la cavidad abdominal).</p>

2.3.9. ESTADIFICACIÓN TNM

Una vez que se ha determinado las categorías se agrupan para formar las etapas del cáncer de la siguiente manera.⁹⁶:

ETAPA 0	Tis, N0, M0: el cáncer se encuentra en su etapa más temprana. No ha crecido más allá de la capa interna (mucosa) del colon o del recto. Esta etapa también se conoce como <i>carcinoma in situ</i> o <i>carcinoma intramucoso</i> .
ETAPA I	T1-T2, N0, M0: el cáncer ha crecido a través de la muscularis mucosae hasta la submucosa (T1) o también es posible que haya crecido hasta la muscularis propria (T2). No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes ni a áreas distantes.
ETAPA II	<p>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. Todavía no se ha propagado a los ganglios linfáticos cercanos ni a otras partes distantes del cuerpo.</p> <p>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). Todavía no se ha propagado a los ganglios linfáticos cercanos ni a otras partes distantes del cuerpo.</p> <p>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). Todavía no se ha propagado a los ganglios linfáticos cercanos ni a otras partes distantes del cuerpo.</p>
ETAPA III	<p>IIIA Se aplica en uno de los siguientes casos.</p> <p>T1-T2, N1, M0: el cáncer ha crecido a través de la mucosa hasta la submucosa (T1) y también es posible que haya crecido hasta la muscularis propria (T2). Se propagó a entre uno y tres ganglios linfáticos cercanos (N1a/N1b) o hacia áreas de grasa cercadas a los ganglios linfáticos, pero no a los ganglios en sí (N1c). No se ha propagado a partes distantes.</p> <p>T1, N2a, M0: el cáncer ha crecido a través de la mucosa hasta la submucosa (T1). Se propagó a entre cuatro y seis ganglios linfáticos cercanos (N2a). No se ha propagado a</p>

	<p>partes distantes.</p> <p>IIIB Se aplica en uno de los siguientes casos.</p> <p>T3-T4a, N1, 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 uno y tres ganglios linfáticos cercanos (N1a/N1b) o hacia áreas de grasa cercadas a los ganglios linfáticos, pero no a los ganglios en sí (N1c). No se ha propagado a partes distantes.</p> <p>T2-T3, N2a, M0: el cáncer ha crecido hacia la muscularis propria (T2) o hacia las capas más externas del colon o el recto (T3). Se propagó a entre cuatro y seis ganglios linfáticos cercanos (N2a). No se ha propagado a partes distantes.</p> <p>T1-T2, N2b, M0: el cáncer ha crecido a través de la mucosa hasta la submucosa (T1) o también es posible que haya crecido hasta la muscularis propria (T2). Se propagó a siete o más ganglios linfáticos cercanos (N2b). No se ha propagado a partes distantes.</p> <p>IIIC Se aplica en uno de los siguientes casos.</p> <p>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). Se propagó a entre cuatro y seis ganglios linfáticos cercanos (N2a). No se ha propagado a partes distantes.</p> <p>T3-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 cercanos (N2b). No se ha propagado a partes distantes.</p> <p>T4b, N1-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 partes distantes.</p>
ETAPA IV	<p>IVA: Cualquier T, cualquier N, M1a: el cáncer puede o no haber crecido a través de la pared del colon o del recto, y puede o no haberse propagado a los ganglios linfáticos adyacentes. Se propagó a un órgano distante o a un grupo de ganglios linfáticos (M1a).</p> <p>IVB: Cualquier T, cualquier N, M1b: el cáncer puede o no haber crecido a través de la pared del colon o del recto, y puede o no haberse propagado a los ganglios linfáticos adyacentes. El cáncer se propagó a más de un órgano distante o a un grupo de ganglios linfáticos, o se ha propagado a partes distantes del peritoneo</p>

2.3.10. TRATAMIENTO

2.3.10.1. TRATAMIENTO QUIRURGICO

2.3.10.1.1. QUIRURGICO SEGUN ETAPAS PARA CANCER DE COLON

Las recomendaciones generales de la cirugía son: los márgenes quirúrgicos deben ser de 5 cm del tumor, se inicia con la ligadura de pedículos vasculares en su origen correspondiente, extirpación de cadenas linfáticas junto a los mesos correspondientes.⁹⁷

Estadio 0

En este estadio solo es necesario en la mayoría de los casos una polipectomía o escisión local por medio de una colonoscopia.^{83, 98}

Estadio I

La mayoría de cánceres en esta etapa forma parte de un pólipo, es así que si se extirpa el pólipo y no hay células cancerígenas en los bordes no será necesaria otra cirugía, pero si existen células en los bordes del pólipo o si el cáncer encontrado es de alto grado se necesita una colectomía parcial. Es decir resección del sitio afectado más linfadenectomía.^{83, 98}

Estadio II

Colectomía parcial puede ser lo único necesario. Pero puede ser necesario Quimioterapia (QT) adyuvante Y puede ser necesario radioterapia si el tumor no se extrajo por completo porque se cree está creciendo hacia otros órganos.^{83, 98}

Estadio III

En este estadio se recomienda resección quirúrgica amplia es decir con linfadenectomía y ooforectomía en mujeres o colectomía parcial seguido de QT adyuvante. Además radioterapia tras sospecha de cáncer no extirpado quirúrgicamente.^{83, 98}

Estadio IV

La mayoría de estos cánceres no son curables con cirugía u otro método, pero se utiliza de forma paliativa para mejorar la supervivencia. Por supuesto estas cirugías se acompaña de Quimioterapia sea neoadyuvante o adyuvante.

2.3.10.1.2. QUIRURGICO SEGUN ETAPAS PARA CANCER DE RECTO

La elección para realizar la cirugía depende de múltiples factores entre los cuales se encuentran: el estado general del paciente, nivel de localización del tumor, tipo histológico, movilidad, presencia de metástasis local o a distancia, si la cirugía es electiva o de emergencia y estadio.^{109, 111, 112, 113}

Estadío 0

En este caso se necesita la remoción del tumor, dependiendo del tamaño se puede realizar poliplectomia, escisión local o una resección transanal, en estos casos no se requiere tratamiento adicional solo seguimiento.^{110, 113}

Estadío I

Hay que tomar en cuenta que en este estadio la primera elección de tratamiento es la cirugía, teniendo como opciones la resección transanal o una microcirugía endoscópica transanal, también se puede hacer una resección anterior baja (LAR), una resección abdominoperineal (APR) y en el caso de los hombres una proctectomia con anastomosis colanal, posterior a esto se administra quimioterapia y radioterapia ya sea combinado o no.^{110, 113}

Estadío II y III

Durante esta etapa la primera elección es la quimioterapia y la radiación seguido de cirugía, al igual que en el estadio I se puede realizar una LAR o una APR, en casos donde la quimiorradiación han tenido un muy buen resultado al disminuir el tamaño del

tumor se puede realizar una resección transanal, una vez realizada la cirugía se procede con otro bloque de quimioterapia que regularmente dura 6 meses.^{110, 113}

Estadio IV

En esta caso depende de que órgano u órganos se encuentren afectados, y dependiendo del caso se puede realizar las siguientes alternativas, si hay posibilidad de extirpar todos los tumores se puede realizar cirugía para extirpar el tumor de recto así como una laparotomía exploratoria para extirpar tumores en hígado que sean resecables con bordes libres, y de igual manera si es en pulmón, posterior a esto se evalúa según la recuperación, dar quimioterapia y radioterapia de ser necesario, por otro lado se puede iniciar con quimioterapia seguida de una LAR o APR y resección de tumores distales, luego se continua con quimioterapia y radiación combinadas, de igual forma se puede iniciar con quimioterapia, continuar con quimiorradiación y terminar con cirugía.^{110, 112,}

113

Recurrencias

En casos de recurrencia local se realiza exenteración pélvica o en general si se realiza nuevamente la APR o LAR son más extensas que la anterior cirugía realizada, durante la cirugía se puede utilizar radioterapia intraoperatoria y posterior a esto quimioterapia.

2.3.10.2. RADIOTERAPIA

2.3.10.2.1. RADIOTERAPIA (RT) PARA CANCER DE COLON

Esta no es utilizada como un tratamiento de rutina en pacientes con cáncer de colon. Pero si en pacientes con cáncer de recto el tratamiento adyuvante incluye RT tanto para tumores transmurales y con ganglios positivos.⁸⁶

2.3.10.2.2. RADIOTERAPIA (RT) PARA CANCER DE RECTO

A diferencia del cáncer de colon en el cáncer de recto la radioterapia es una técnica ampliamente utilizada, se puede utilizar radioterapia adyuvante preoperatoria, intraoperatoria y postoperatoria. Cuando se trata de radioterapia preoperatoria el paciente puede o no estar recibiendo quimioterapia como terapia combinada, al realizar este tipo de radiación se tiene como ventajas la disminución sustancial del tumor y de la extensión de la invasión tumoral, También tenemos la radioterapia intraoperatoria (TRIO), esta depende del estadio del cáncer y de si el tumor es resecable o es irresecable, la TRIO se realiza durante el proceso quirúrgico y se trata de una sola dosis y en mayor cantidad. Y cuando se utiliza la radioterapia postoperatoria las ventajas son que se conoce la extensión total del tumor y por esto se evita la radiación innecesaria, por otro lado como desventajas son la mayor tasa de disfunción del reservorio colonico y el aumento de riesgo de irradia la intestino delgado.^{111, 112}

2.3.11. SEGUIMIENTO

Una vez que se ha realizado los tratamientos requeridos todo paciente oncológico pasa a seguimiento, esto se inicia con controles periódicos que comprende historia clínica y examen físico cada tres meses el primer y segundo año y dependiendo de si hay o no recidiva se pasa a controles cada seis meses en el tercer y cuarto año y anualmente en el quinto año. En el Antígeno carcinoembrionario (CEA) cada tres meses los tres primeros años y luego semestralmente, las indicaciones para esto son evitar que la toma de la muestra se realice mientras la quimioterapia o radioterapia ya que puede generar falsos positivos, en caso de no poder evitar esto y obtener un resultado positivo se debe realizar el CEA nuevamente en el periodo interciclo de la quimioterapia. En el caso de exámenes de imagen se debe realizar una tomografía de triple contraste de tórax,

abdomen y pelvis anualmente por tres años, y posterior a eso según la necesidad del médico tratante, la colonoscopia cada tres a cinco años post- tratamiento o si hay sintomatología nuevamente.

En caso de que el CEA tuviera resultado positivo, se repite el examen y se realiza exámenes de estadiaje para descartar recurrencia local o a distancia.^{109, 112}

2.4. QUIMIOTERAPIA (QT)

2.4.1. DEFINICIÓN

La quimioterapia (QT) se puede definir como el procedimiento terapéutico farmacológico que permite la destrucción de la masa tumoral mediante la administración de fármacos que impiden la reproducción celular, paralizando su crecimiento, lesionando los ácidos nucleicos, o interfiriendo en funciones biológicas vitales para el crecimiento y el desarrollo celular. Por ello, a estos fármacos se les llama también citolíticos, citotóxicos o citostáticos.

La quimioterapia para los diferentes tipos de cáncer está fundamentada en las diferencias entre las células cancerígenas y las células normales, para destruir de una forma selectiva las células malignas. Para entender este principio así como la intensidad de dosis es necesario recordar la biología molecular y la cinética celular.

2.4.2. CICLO CELULAR NORMAL

Dentro del ciclo celular recordemos que las células siguen una secuencia de replicación. Que lo realizan en cinco fases (G_0 , G_1 , S, G_2 , M) el tiempo que demora en completar este ciclo se lo conoce como tiempo de generación celular. Fase G_0 es conocida también como fase de reposo, la mayor parte del tiempo las células pasan en esta fase, dependiendo del tipo de células. En G_0 las células pueden permanecer horas o años. Fase G_1 es aquella en la que se dan varios procesos celulares como la síntesis proteica,

la síntesis de ARN y replicación de ADN. La Fase S se caracteriza por la replicación de los cromosomas que contienen el material genético para que cada célula tenga cadenas iguales de ADN, esta fase puede durar 18 a 20 horas. Fase G2 esta es conocida como la fase pre mitótica donde la célula revisa el ADN y repara daños antes de la división, fase que puede durar de 2 a 10 horas. Fase M es la fase en que la célula se divide en dos nuevas células y dura de 30 a 60 minutos.^{114, 115}

Principios de quimioterapia

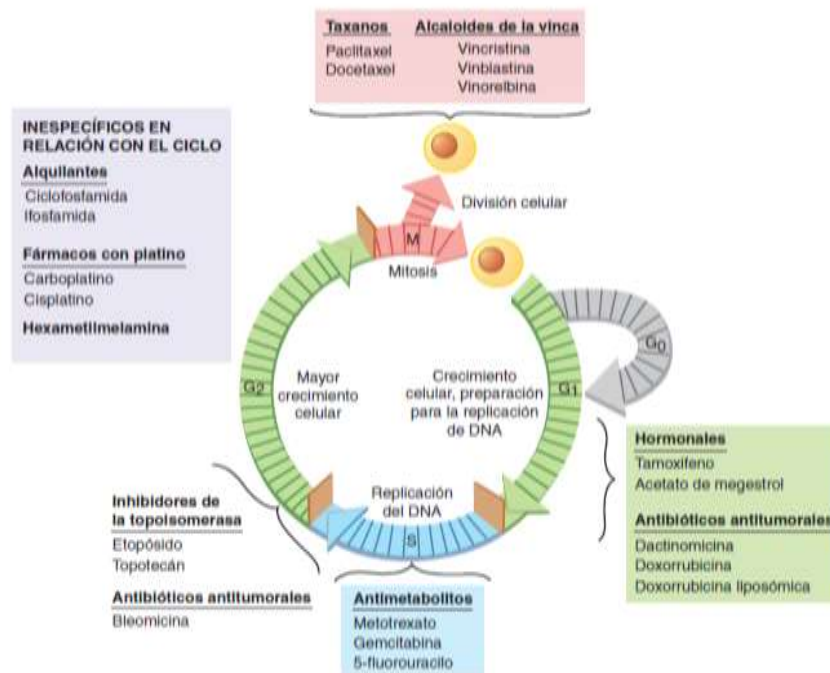
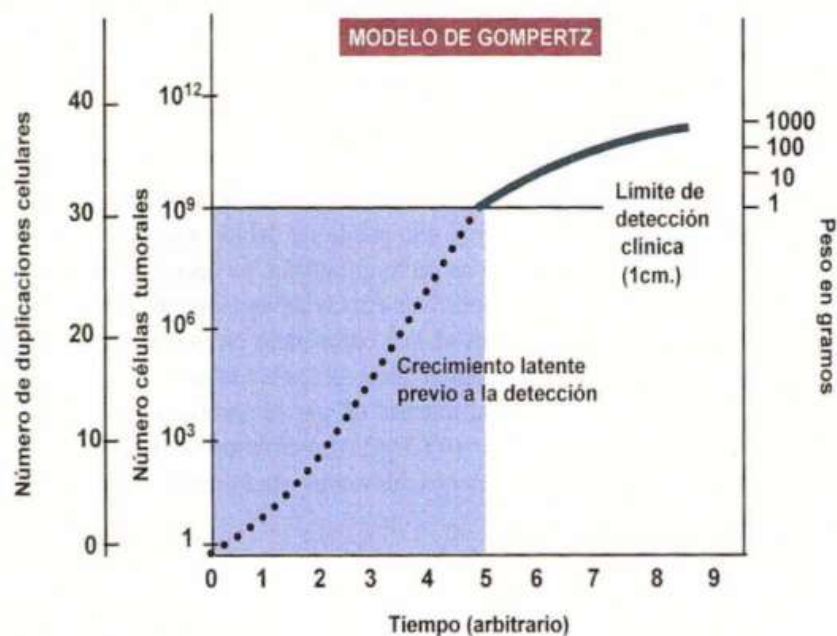


FIGURA 27-1. Esquema del ciclo celular. Los fármacos se organizan según la fase del ciclo celular en que son más efectivos para detener el tumor.

2.4.3. MECANISMO DE ACCIÓN DE LA QUIMIOTERAPIA

Con el ciclo ya expuesto podemos entender que las células de las masas tumorales no tienen un tiempo de generación celular más rápido, sino que poseen más células en fase activa en comparación que los tejidos normales que la mayoría se encuentran en G0. También poder comprender que los diferentes quimioterápicos actúan en las diferentes fases del ciclo celular es decir cuando la célula está en actividad (G1, S G2, M), no en

reposo (G₀); es así que las células cancerígenas son más sensibles a los antineoplásicos que las células normales ya que la mayoría de células normales están protegidas en G₀. Hay una característica propia de los tumores respecto a su crecimiento y es que siguen un patrón conocido como Gompertziano o crecimiento exponencial. Siguiendo este *modelo* matemático descrito por Benjamin *Gompertz*. *Norton* y *Simon* emitieron la *hipótesis* que explica que mientras más pequeña es una masa tumoral más rápida es su multiplicación celular, por otro lado la masa requiere tiempos cada vez más prolongado para duplicar su tamaño a medida que crece. En la curva de crecimiento de estos tumores podemos observar que el crecimiento tiende a disminuir y es más rápido en la parte inicial de la curva. ^{116, 117}



Así que cuando el tumor está en la fase exponencial de crecimiento es más sensible a la quimioterapia porque hay más células en fase activa. Por esto también podemos decir que las células metastásicas son más sensibles que el tumor primario y además cuando

un tumor reduce de tamaño, una vez más una cantidad mayor de células ingresan a fase activa y se vuelve más sensible al tratamiento.

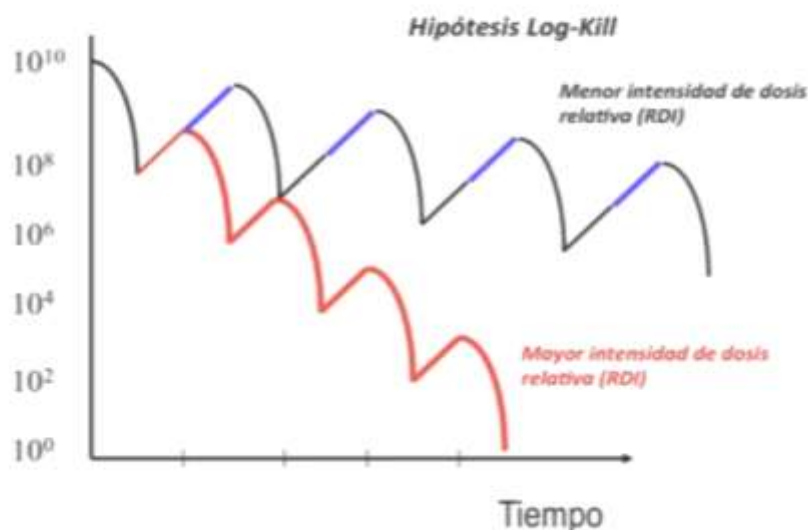
El ciclo celular expuesto hace referencia a la actividad individual de las células tumorales, existe otro concepto que hace referencia al crecimiento de la masa tumoral en el tiempo y es el *tiempo de duplicación* que es el tiempo que toma al tumor duplicar su tamaño. La velocidad de crecimiento de los tumores depende de la cantidad de células en proceso de duplicación, conocida como la *fracción de crecimiento*, Es por eso que se sabe que los tumores que se curan con quimioterapia son aquellos con fracciones de crecimiento elevadas (mama, colon, ovario, próstata, microcítico de pulmón, linfoma Hodgking, etc).^{114, 117, 118, 119} La fracción de crecimiento alcanza su valor máximo cuando el tamaño del tumor es de aproximadamente el 37% de su volumen letal.¹¹⁸

En 1970 Skipper dio principios o también conocidas como leyes de Skipper que consideró básicos en la acción de la quimioterapia^{117, 118, 119, 120}

1. Las células residuales pueden causar una recurrencia incurable.
2. La quimioterapia mata a las células cancerosas en cultivo según una cinética de primer orden o logarítmica, es decir, una dosis determinada mata a una fracción constante de células, con independencia de la cantidad de células expuestas. Existe una relación dosis-respuesta propia de cada fármaco y tipo de tumor.
3. Existe una relación inversa entre la cantidad de células tumorales en el momento de iniciar la quimioterapia y la probabilidad de curación. A medida que crece el tamaño del tumor su fracción de crecimiento disminuye.
4. Las células en reposo cinético son más resistentes a la citotoxicidad de la quimioterapia que las que se encuentran en fase de división.

Los mismos estudios realizados por Skipper en ratones permitieron desarrollar un modelo de crecimiento tumoral y regresión terapéutica. Y su hipótesis de muerte celular sigue una curva exponencial conocida como “log kill” un agente con un log kill de 2 reduce una población de 10^9 a 10^7 . A pesar que esto representa la muerte del 99% de celular. Todavía quedan 10^7 células residuales. En las masas de neoplasias avanzadas la cantidad de células es de 10^{12} en el mejor de los casos la quimioterapia reduce de 2 a 5 log es por eso que se da varios ciclos. Hay estrategias en quimioterapia que se basan en este modelo; y son: el aumentar la dosis máxima tolerable, intensidad de dosis adecuada y el inicio debe ser cuando el número de células es pequeño. ^{114, 117, 118}

Número de Células vs Tiempo



2.4.4. PRINCIPIOS FARMACOLOGICOS

El intento de tratar pacientes con cáncer se ha hecho desde años antes del siglo 20 cuando el término " quimioterapia " fue acuñado por Paul Ehrlich. En la farmacopea

China se describe el uso de arsénico como base del tratamiento. En Escocia en 1896 George Beatson evidenció que el cáncer de mama se detenía con la extracción de los ovarios, dando así el conocimiento que las células cancerígenas podían estar influenciadas por factores externos. En 1898 William Coley administró un extracto bacteriano en pacientes con cáncer que evidenció regresión de linfomas y sarcomas, con lo que demostró que el activar el sistema de defensa del cuerpo podría ser utilizado como una estrategia en el tratamiento neoplásico.^{120, 123}

Durante la Segunda Guerra Mundial, fue descubierto que las personas expuestas a la mostaza nitrogenada, desarrollaban importante reducción de glóbulos blancos. Esto llevó a investigar si los agentes de mostaza se podrían utilizar para detener la multiplicación de células cancerosas. En los años 40 se realizaron varios estudios importantes sobre el uso de la mostaza nitrogenada que comprobaron su utilidad. Yale, Alfred Gilman y Louis Goodman examinaron los efectos terapéuticos de los agentes de mostaza en tratar linfoma. Además Fabes y col. realizaron estudios con ácido fólico y descubrieron su efecto anticancerígeno. En los 50 resalta la utilización en leucemias de los alcaloides de Vinca.^{123, 124}

Desde 1960 e inicios de 1970 se produjeron los mayores avances en terapia contra el cáncer. James Holland, Emil Freireich, y Emil Freidman formularon la hipótesis de que las células cancerígenas tienen la capacidad de mutar y ser resistente a cierto fármaco, y en base a esto propusieron que el tratamiento podría ser combinado por varios fármacos. Estos médicos administraron al mismo tiempo un antimetabolito (metotrexato) un alcaloide de Vinca (vincristina), 6-mercaptopurina y prednisona con resultados buenos en niños con leucemia. Posterior a esto gracias a estudios de Vincent T. DeVita y George Canellos en el NCI se utilizó en pacientes con Linfomas Hodgkin y no Hodgkin

vincristina, una mostaza nitrogenada, procarbazona y prednisona con buenos resultados.
121,122.

Con varios de estos estudios se ha señalado el objetivo de la quimioterapia combinada: Primero proveer la muerte celular máxima dentro de un rango tolerable para el paciente, siempre y cuando la dosificación no se vea comprometida, es decir se administre dosis completa. Segundo proveer un amplio rango de interacción entre los fármacos y las células tumorales con diferentes anormalidades genéticas y heterogeneidad. Además prevenir el desarrollo de resistencias. Estos objetivos no se pueden lograr usando un solo fármaco antineoplásico.¹²¹

Hay ciertos principios para escoger los fármacos en quimioterapia combinada: se debe usar fármacos que al usarse individualmente tengan efecto sobre el mismo tumor. Los fármacos que van a ser usados no deben aumentar la toxicidad el uno del otro al combinarse (mayor gama de efectos adversos pero minimiza riesgo de efectos letales y permite una intensidad de dosis máxima). Adicionalmente los fármacos deben ser usados a dosis máximas y programadas dando a intervalos consistentes solo permitiendo que tejidos sensibles se recuperen.

2.4.5. INTENCIÓN DE LA QUIMIOTERAPIA

Adyuvante: es aquella que se realiza después de un tratamiento local quirúrgico y en ausencia de enfermedad sistémica o metastásica, su objetivo es la eliminación de micro metástasis y reforzar el control local.^{125, 127}

Neoadyuvante: es aquella que se administra después del diagnóstico histopatológico y antes del tratamiento quirúrgico, tiene como objetivo la reducción de tamaño del tumor y facilita el control local^{125, 126}

Paliativa: es aquella quimioterapia que se administra en pacientes con estadios avanzados, su objetivo es aliviar las manifestaciones ocasionadas por las metástasis y aumentar la supervivencia global, por otro lado la intensidad de dosis de la terapia depende de la tolerancia del paciente a la quimioterapia^{126, 127}

2.4.6. RESPUESTA FRENTE A LA QUIMIOTERAPIA

Durante el proceso terapéutico se debe analizar periódicamente la respuesta del paciente ante el tratamiento quimioterápico o radioterápico, para ello se divide en dos grupos.

Respuesta completa: se considera cuando no hay evidencia clínica, radiológica o por medio de exámenes de laboratorio de recidiva tumoral al menos en las primeras cuatro semanas.¹²⁷

Respuesta parcial. Cuando existe una reducción del tumor mayor del 50% pero menor del 100% del tamaño del tumor por análisis clínica o radiológica, así como presencia de marcadores tumorales elevados o en continuo aumento.¹²⁷

2.4.7. ESQUEMAS QUIMIOTERÁPICOS PARA LOS CANCERES ANALIZADOS EN ESTE ESTUDIO.

CANCER DE MAMA¹²⁸

Los siguientes esquemas pueden utilizarse como terapia adyuvante o neoadyuvante en el cáncer de mama¹²⁸

Quimioterapia que se administra el receptor HER-2 es negativo tiene:

Regímenes preferenciales:

- El esquema AC + Paclitaxel: Doxorrubicina 60 mg/m^2 IV y ciclofosfamida 600 mg/m^2 en un día y este ciclo se repite cada 14 días por 4 ciclos, seguido de Paclitaxel 175 mg/m^2 por 3 horas de infusión intravenosa por 1 día y se repite cada 14 días por 4 ciclos.
- O el mismo esquema de AC pero el Paclitaxel es 80 mg/m^2 por 1 hora en infusión intravenosa semanal por 12 semanas
- Esquema TC es docetaxel 75 mg/m^2 IV más ciclofosfamida 600 mg/m^2 cada 21 días por 4 ciclos.

Adicional a los esquemas se puede dar soporte con factores estimulantes de colonias de granulocitos.

Otros Regímenes:

- El esquema AC tiene la siguiente dosificación: Doxorrubicina 60 mg/m^2 IV y ciclofosfamida 600 mg/m^2 en un día cada ciclo se repite cada 21 días por 4 ciclos.
- El esquema TAC: docetaxel 75 mg/m^2 más Doxorrubicina 50 mg/m^2 y mas ciclofosfamida 500 mg/m^2 intravenoso en un día, este ciclo se repite cada 21 días durante 6 ciclos. Después de cada ciclo se da factores estimuladores de colonias de granulocitos.
- Esquema FAC: consta 5-fluorouracilo 500 mg/m^2 intravenoso los días 1 y 8 o los días 1 y 4 más Doxorrubicina 50 mg/m^2 intravenoso en el primer día o en infusión continua en 72 horas más ciclofosfamida 500 mg/m^2 intravenoso, este corresponde a un ciclo cada 21 días por 6 ciclos.

- Esquema CAF: ciclofosfamida 100 mg/m^2 por vía oral los días 1 -14 más Doxorrubicina 30 mg/m^2 intravenoso días 1 y 8 más 5-flourouracilo 500 mg/m^2 día 1 y 8 este ciclo se repite cada 28 días por 6 ciclos.
- Esquema CEF: ciclofosfamida 75 mg/m^2 por vía oral días 1 al 14 más epirubicina 60 mg/m^2 intravenoso los días 1 y 8 y más 5-flourouracilo 500 mg/m^2 días 1 y 8 este ciclo se da cada 28 días por 6 ciclos, y adicionalmente se da soporte con cotrimoxazol.
- Esquema CMF: ciclofosfamida 100 mg/m^2 por vía oral los días 1 a 14 del mes más Metotrexato 40 mg/m^2 intravenoso los días 1 y 8 y 5-flourouracilo 600 mg/m^2 intravenoso días 1 y 8. Este ciclo es cada 28 días por 6 ciclos
- Esquema AC + Docetaxel: Doxorrubicina 60 mg/m^2 mas ciclofosfamida 600 mg/m^2 intravenoso. Se da cada 21 días por 4 ciclos. Seguidos de docetaxel 100 mg/m^2 intravenoso cada 21 días por 4 ciclos.
- Esquema EC: Epirubicina 100 mg/m^2 más ciclofosfamida 830 mg/m^2 intravenoso en un día, se da cada 21 días por 8 ciclos
- Esquema FEC + Docetaxel: 5-flourouracilo 500 mg/m^2 más Epirubicina 100 mg/m^2 y más ciclofosfamida 500 mg/m^2 esto se repite cada 21 días por 3 ciclos. Posterior a esto se da Docetaxel 100 mg/m^2 cada 21 días por 3 ciclos.

Cuando el receptor HER-2 es positivo se une la quimioterapia con la terapia biológica en esos casos se da los siguientes esquemas: ¹²⁸

Regímenes preferenciales:

- Esquema AC + Paclitaxel + Trastuzumab: Doxorrubicina 60 mg/m^2 IV y ciclofosfamida 600 mg/m^2 en un día y este ciclo se repite cada 14 días por 4

ciclos, seguido de Paclitaxel es 80 mg/m^2 por 1 hora en infusión intravenosa semanal por 12 semanas con Trastuzumab 4 mg/kg con la primera dosis de Paclitaxel seguido de Trastuzumab 2 mg/kg semanal hasta completar el tratamiento. Junto a esto se da una monitorización cardíaca al tercer, sexto y noveno mes.

- Esquema AC + Trastuzumab + Pertuzumab: Doxorrubicina 60 mg/m^2 IV y ciclofosfamida 600 mg/m^2 en un día y este ciclo se repite cada 14 días por 4 ciclos, seguido de Pertuzumab 840 mg intravenoso seguido de 420 mg más Trastuzumab 8 mg/kg intravenoso seguido de 6 mg/kg más Paclitaxel 80 mg/m^2 intravenoso los días 1, 8 y 15. Estos ciclos se de cada 21 días por 4 ciclos.
- Esquema TCH: docetaxel 75 mg/m^2 mas Carboplatino AUC 6 intravenoso en un día. Este ciclo seda cada 21 días por 6 ciclos. Con Trastuzumab 4 mg/kg la primera semana y se continua con Trastuzumab 2 mg/kg intravenoso por 17 semanas. Seguidos de Trastuzumab 6 mg/kg cada 21 días hasta terminar la terapia.
- Esquema TCH + Pertuzumab: Trastuzumab 8 mg/kg intravenoso seguido de 6 mg/kg más Pertuzumab 840 mg seguido de 420 mg junto con docetaxel 75 mg/m^2 con Carboplatino AUC 6 intravenoso en un día, este ciclo se repite cada 21 días por 6 ciclos.

Otros Regímenes:

- Esquema AC + Docetaxel + Trastuzumab: Doxorrubicina 60 mg/m^2 IV y ciclofosfamida 600 mg/m^2 en un día cada ciclo se repite cada 21 días por 4 ciclos, seguido de Docetaxel 100 mg/m^2 cada 21 días por 4 ciclos. Con

Trastuzumab 4 mg/kg en la primera semana seguido de Trastuzumab 2 mg/kg intravenoso por 11 semanas, Trastuzumab 6mg/kg hasta completar la terapia.

- Esquema AC + Docetaxel con Trastuzumab y Pertuzumab: Doxorrubicina 60 mg/m² IV y ciclofosfamida 600 mg/m² en un día cada ciclo se repite cada 21 días por 4 ciclos. Seguido de Pertuzumab 840 mg en el primer día seguido de 420 mg con Trastuzumab 8mg/kg más docetaxel 75-100 mg/m². Esto se repite cada 21 días por 4 ciclos, seguidos de Trastuzumab 6mg/kg hasta completar la terapia.
- Esquema Docetaxel / Ciclofosfamida con Trastuzumab: docetaxel 75 mg/m² mas ciclofosfamida 600 mg/m²intavenoso cada 21 días por 4 ciclos. Mas Trastuzumab 4 mg/kg la primera semana seguido de Trastuzumab 2mg/kg en las siguientes 11 semanas y posterior a esto 6 mg/kg cada 21 días hasta acabar el tratamiento

El manejo con la terapia biológica requiere al menos 12 meses de terapia y monitorización cardiaca, ya que entre las principales complicaciones con esta terapia son problemas cardiacos, llegando incluso a la insuficiencia cardiaca congestiva a los pocos meses de iniciado el tratamiento.

CANCER DE COLON

A continuación se expondrán los fármacos utilizados según el estadiaje, la fuente es la última actualización de Medscape con bibliografía actualizada de NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. ¹²⁹

Estadio I

No requiere QT

Estadio IIA, B y C

El valor de la terapia adyuvante en estadio II es controversial; sin embargo, los siguientes regímenes pueden ser utilizados.

- La capecitabina 1.250 mg / m² PO dos veces en los días 1-14 ; ciclo de repetición cada 21 días durante ocho ciclos o
- La leucovorina 500 mg / m² en 2 - h de infusión y se repiten semanalmente durante 6 semanas más 5- fluorouracilo (5 -FU) 500 mg / m² en un bolo 1 h después del inicio de leucovorina y repetida seis veces a la semana ; cada 8 semanas durante cuatro ciclos o
- Leucovorina 400 mg/m² IV durante 2 h en el día 1 más 5- FU en bolo de 400 mg/ m² , y luego 1200 mg/m²/día durante 2 días (en total 2.400 mg/m² durante 46-48 h) infusión continua ; repetir cada 2 semanas

Etadio III

- mFOLFOX6: El oxaliplatino de 85 mg/m² IV durante 2 h en el día 1, más leucovorina 400 mg/m² IV durante 2 h en el día 1 más 5-FU 400 mg/m² IV en bolo en el día 1, después de 1200 mg/m²/día para 2-d infusión continua; repetir cada 2 semanas o
- FLOX: 5-FU 500 mg/m² IV semanalmente más leucovorina 500 mg/m² IV semanal durante 6 semanas (días 1, 8, 15, 22, 29 y 36) de cada ciclo de 8 semanas más oxaliplatino de 85 mg/m² IV administrada en los días 1, 15 y 29 de cada ciclo de 8 semanas durante tres ciclos o
- La capecitabina 1.250 mg/m² PO dos veces en los días 1-14; ciclo de repetición cada 21 días durante ocho ciclos o
- CapeOx: Oxaliplatino 130 mg/m² más de 2 horas en el día 1 y capecitabina 1000 mg / m² PO dos veces en los días 1-14 de cada 3 semanas durante ocho ciclos o

- Leucovorina 500 mg/m^2 da como 2-h de infusión y semanal repite para 6 semanas más 5-FU 500 mg/m^2 dado como un bolo 1 h después del inicio de leucovorina y repetir seis veces a la semana; cada 8 semanas durante cuatro ciclos o
- Leucovorina 400 mg/m^2 IV durante 2 h en el día 1 más 5-FU en bolo de 400 mg/m^2 , y luego $1200 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ durante 2 días (en total 2.400 mg/m^2 durante 46-48 h) infusión continua; repetir cada 2 semanas.

CANCER DE RECTO

Esquemas de quimioterapia adyuvante:¹³⁰

- Esquema FOLFOX 6: Oxaliplatino 85 mg/m^2 intravenoso durante dos horas más leucovorina 400 mg/m^2 durante dos horas, más 5-flourouracilo 400 mg/m^2 intravenoso en bolo luego $1200 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ todo en un día, esto repite por dos días recibiendo un total de 240 mg/m^2 en 42 – 48 horas de 5- flourouracilo de infusión continua. Este esquema se repite cada dos semanas por 6 meses.
- Esquema simplificado de infusión de 5FU/LV: Leucovorina 400 mg/m^2 intravenoso seguido de 5-flourouracilo 400 mg/m^2 en bolo y luego 1200 mg/m^2 todo esto por 2 días de infusión continua. Este esquema se repite cada dos semanas por dos meses como terapia perioperatoria
- Esquema con Capecitabina: Capecitabina 1250 mg/m^2 dos veces al día, los días 1-14 cada 3 semanas por un total de 6 meses
- Esquema CAPEOX: Oxaliplatino 130 mg/m^2 en dos horas mas Capecitabina 1000 mg/m^2 dos veces al día, los días 1-14 cada 3 semanas por un total de 6 meses.

Esquemas para Quimiorradioterapia:

- Esquema RT + 5-FU: 5-fluorouracilo 225 mg/m² en 24 horas de 5 a 7 días a la semana durante la radioterapia.
- Esquema RT + 5-FU/LV: 5-fluorouracilo 400 mg/m² intravenoso en bolo más leucovorina 20 mg/m² en bolo también por 4 días durante la semana 1 y 5 de la radioterapia
- Esquema RT + Capecitabina: Capecitabina 825 mg/m² dos veces al día por 5 días a la semana más radioterapia por 5 semanas.

A todo esto independientemente del tipo del esquema quimioterápico que se utilice se debe comunicar al paciente que puede tener, anorexia, malestar general, deposiciones diarreicas, dolor abdominal, dolor durante la deposición, quemaduras de primer o segundo grado en región irradiada, molestias urinarias, disminución del libido, entre otros y que esto pueden aumentar si se recibe quimioterapia combinada.

2.5. INTENSIDAD DE DOSIS (ID) E INTENSIDAD DE DOSIS RELATIVA (IDR)

2.5.1. DEFINICIÓN

La intensidad de dosis ID es dependiente de la dosis y de la frecuencia de administración de un quimioterapico y se lo define como la cantidad de fármaco administrado por superficie corporal (SC) por unidad de tiempo (mg/m²/semana). La intensidad de dosis relativa (IDR) es el resultado entre la cantidad de un fármaco administrado en una unidad de tiempo y la cantidad del fármaco en dosis estándar en el caso de un solo fármaco, pero en regímenes combinados, se define como la fracción decimal de la proporción entre la intensidad de dosis media de todos los fármacos del régimen analizado comparado con el régimen estándar.^{121, 122, 131} Estos dos términos fueron definidos por Hryniuk quien con su equipo de trabajo aplicaron el termino de

forma retrospectiva en un estudio donde se evaluó varias dosis, diferentes esquemas y ciclos de quimioterapia adyuvante y paliativa en pacientes con cáncer de mama en el que se demostró una clara relación entre la intensidad de dosis y el resultado que se obtenía en dicho paciente.^{133, 134, 135} Después de estos estudios se realizaron otros estudios que serán nombrados más adelante.

2.5.2. ANTECEDENTES

En 1998 en otra publicación explica la utilización del término Sumatoria de Intensidad de Dosis (SID), lo cual serviría para evaluar diferentes regímenes en el cáncer de mama.¹³⁶ El mismo que consiste en sumar la fracción de IDR de cada fármaco dentro de un esquema específico.

Varios estudios indican que obtener una intensidad de dosis relativa (IDR) igual o superior al 85% de la programada es un factor predictivo positivo para la Supervivencia Global (SG) y la Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE), tanto en quimioterapia adyuvante, neoadyuvante así como en el tratamiento de cáncer de mama metastásico.

Y por otro lado, la disminución en la IDR por debajo del 85% de la programada, independientemente de la causa, puede considerarse como un factor predictivo negativo clínicamente relevante en la evolución de la enfermedad.

Señalaremos varios de los estudios que contribuyeron a establecer estos límites tolerables para evaluar la eficacia de un tratamiento de Quimioterapia.

Anteriormente ya se mencionó que en el estudio de modelos animales de Skipper en la teoría del log kill demostró que la reducción de dosis tiene efectos clínicos de tratamiento subóptimo en las conclusiones se señalaba que una reducción en la intensidad de dosis (25%) de la melphalan y ciclofosfamida disminuía la tasa de curación (60% a 10%) pero no afectaba la tasa de remisión completa (100%).

En 1981 Bonadonna realizó un estudio en 449 mujeres con cáncer de mama que recibieron CMF (ciclofosfamida, metotrexate, and 5-fluorouracilo [5-FU]). Sus resultados mostraron un claro efecto dosis respuesta; los pacientes que recibieron >85% de la dosis planificada tuvieron una tasa de SLE a 5 años del 77% , en comparación con el 48 % en pacientes tratados con < 65 % de la dosis prevista.¹³⁹

En 1988 se realizó un estudio retrospectivo en 115 pacientes con linfoma de células largas difusas y evaluando varios tratamientos se concluyó en general que la tasa de supervivencia a los 5 años fue del 80 % en los pacientes que recibieron más de la IDR, mientras que fue de sólo el 32 % de los que recibieron menos de la IDR promedio (P < 0,001).¹⁴⁰

En 1990, Epelbaum et al. Concluye en un estudio realizado en 95 pacientes con linfoma difuso de células grandes y que recibían esquema CHOP; una fuerte asociación entre la IDR y la supervivencia a cinco años estadísticamente significativa.¹³⁸

Bonadonna en 1995 publica un estudio prospectivo con 20 años de seguimiento en 386 mujeres que recibieron quimioterapia adyuvante (ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo) después de una mastectomía radical vs cirugía sola, que tenía como proposito saber cuál es la mejor opción; pero también confirmaron que la SLR y SG fueron sustancialmente mejores en los pacientes que recibieron ≥ 85 % de su dosis planeada que en los que recibieron dosis más bajas.¹⁴⁰

En 1997, basándose en el modelo matemático de la muerte de células tumorales expuesto por Skipper y el recrecimiento siguiendo el modelo Gompertziano; Norton también expuso los efectos que tiene la variabilidad de la dosis de la quimioterapia en pacientes con cáncer de mama.¹³²

Budman en 1998 dio a conocer los resultados de un ensayo aleatorizado con seguimiento de 9 años en 1550 mujeres con cáncer de mama estadio II que recibieron QT esquema CAF (Ciclofosfamida, doxorubicina, 5FU) en la que fueron asignadas aleatoriamente a intensidad de dosis bajas, moderadas y altas. Los resultados revelaron que los pacientes que recibieron intensidad de dosis alta o moderada tenían significativamente mayor supervivencia libre de enfermedad ($p < 0,001$) y supervivencia en general ($P = 0,004$) que los que recibieron la intensidad de dosis baja.¹⁴²

Un estudio publicado en 2005 que evaluó el tratamiento de 107 adultos mayores con cáncer de pulmón no microcítico, se tomó como punto de corte IDR >80 o $<80\%$ y se evaluó el impacto clínico; concluyendo que la tasa de respuesta objetiva fue 55,2 % y 33,3 %, respectivamente, para los pacientes que recibieron más o menos de 80 % de la IDR ($p < 0,01$); una diferencia significativa en la supervivencia general entre los dos grupos ($p < 0,0001$) también fue registrada.¹⁴³

En 2008 Bosly publicó un estudio retrospectivo en 348 pacientes con linfoma difuso de células B gigantes que recibieron al menos 3 ciclos de CHOP-21, fue publicado en Bélgica entre 1995 y 2000. Los datos mostraron que la supervivencia mejoró con el aumento de IDRT. De los pacientes que recibieron $<85\%$ IDRT, el 81% tuvieron una supervivencia global media de 1,71 años. De los que recibieron $<90\%$ IDRT tuvieron una supervivencia media mayor (3,14 años) y los que recibieron IDRT $> 90\%$ tenían una supervivencia media mucho mayor (7,08 años) ($p = 0,002$).¹⁴⁵

Loibl en 2011 publica un estudio realizado en 933 pacientes a partir de 3 ensayos clínicos aleatorizados en mujeres con cáncer de mama metastásico y que recibieron una antraciclina y un taxano. Se examina el impacto en de la IDRT a corto y largo plazo y

concluye que la optimización de IDRT por encima del 85% parece mejorar el resultado a largo plazo de los pacientes que reciben QT de primera línea para cáncer de mama metastásico. Y además que la reducción de RTDI no tenía ninguna influencia negativa en el resultado a corto plazo, como el Tiempo de progresión de la enfermedad (TTDP).

144

Como podemos observar en los diferentes estudios, el resultado de calcular la IDR es importante en la estimación de la eficacia de la QT. Un ascenso rápido en la curva dosis-respuesta en muchos fármacos anticancerígenos indica una reducción de la dosis asociándose a un menor efecto significativo estadísticamente. Desde que se estableció el concepto de ID e IDR numerosos estudios han descrito la incidencia de reducción y las principales causas de la misma. Y se vieron a estos estudios para evaluar los patrones de práctica en el uso de la QT.

Entre las causas de disminución de la IDR esta los retrasos al no seguir el tiempo establecido para cada esquema. Se considera un retraso en la administración de QT cuando el paciente no recibe en la fecha establecida el siguiente ciclo de QT y se ha puesto como punto de corte para el retraso un tiempo igual o mayor de siete días.¹⁸¹

La reducción de dosis es algo común dentro de la práctica del tratamiento en oncología. Un estudio que evaluó precisamente el patrón de comportamiento al administrar quimioterapia adyuvante en cáncer de mama y que fue realizado en 20799 que pertenecían a diferentes servicios de oncología de los Estados Unidos, tomo datos entre 1997 y 2000; demostró que el 55,5% de los paciente recibieron un IDR <85%, además que en el 37% existió reducción de dosis y que en el 25% se presentó un retraso mayor a 7 días. El análisis multivariado identifico varios predictores independientes para la reducción de IDR: edad avanzada; quimioterapia con ciclofosfamida, metotrexate y

flouroracilo (CMF) o ciclofosfamida, doxorubicina y flouroracilo (CAF); superficie corporal $> 2m^2$, Esquema de 28 días. Un estudio similar publicado un año posterior por el mismo autor (Lyman), pero esta vez en pacientes con linfoma no Hodking demostró que el 53 % recibían IDR $< AL$ 85%. El 40 % tuvieron reducción de dosis y el 24 % un retraso mayor a siete días.¹⁴⁸ Estos primeros estudios dejaron al descubierto cómo se maneja la QT en los pacientes cáncer en varias partes del mundo. Posterior a esto otras publicaciones afirman estos datos, Shayne en 2006 define factores de riesgo para la disminución de IDR con su estudio realizado en 3077 mujeres con cáncer de mama en etapas tempranas y que recibieron quimioterapia adyuvante. El promedio del IDR en todos los regímenes fue de 88%. El 33% recibieron menos del 85% de IDR, 17 % de la reducción fueron por causas planificadas desde el inicio de la QT y el 13% fue no planificado. Los factores significativos fueron: edad >65 años, (41% $p = 0,001$), la superficie corporal $> 2m^2$ 37 % $p = 0,001$), nódulos linfáticos negativos (33%, $P = 0.001$), Neutropenia febril (36%, $P = 0.013$), and comorbilidades (40%, $P = 0.013$), enfermedad renal (86%, $P = 0.004$). Con esto se pudo demostró que a pesar que la supervivencia de las pacientes con CA de mama que reciben QT adyuvante está bien establecida y la importancia de mantener una adecuada IDR aumenta en evidencia se continua dando IDR por debajo de 85% por causas que no tiene un soporte científico.¹³⁷ En un estudio realizado en Australia en el que mediante una encuesta se preguntó a 181 oncólogos como daban la dosis a personas con sobrepeso, con bajo peso y adultos mayores sin comorbilidades, se encontró que en pacientes obesos solo un 6,1% daban una dosis adecuada, en pacientes de bajo peso también había una reducción de dosis. Y en adultos mayores de 75 años existía una reducción de dosis en un 52.3%, sin una justificación científicamente comprobada.¹⁴⁸ En nuestro país también se da una

disminución de IDR por diferentes causas tanto planificadas como las que se realiza de una manera empírica. Al conversar con los médicos oncólogos del HEE nos explicaron las causas no planificadas entre las que se encuentran que el paciente sea adulto mayor, obesidad.

Entre las causas de reducción de dosis y de IDR está la neutropenia como el primer factor para la reducción de dosis apareciendo en un 29% de las pacientes bajo tratamiento quimioterápico adyuvante. El 11% de las pacientes que padecen neutropenia reciben menos del 85% de la ID programada. El 50% de las pacientes que presentan neutropenia lo manifiestan durante los dos primeros ciclos de quimioterapia.¹⁴⁹

También aparece como predictor la obesidad (superficie corporal $> 2m^2$) la preocupación por una sobredosis del paciente obeso con cáncer basado en el uso de peso corporal real son en gran parte infundado. Se ha demostrado que el 40% de pacientes obesos reciben QT de una forma limitada por miedo de aumentar la toxicidad.¹⁵⁰

En un estudio publicado en año anterior que incluyó 16233 pacientes con diferentes tipos de tumores y diferentes regímenes analizó los retrasos, las reducciones y demostró que había gran variación y que estas variables dependían del tipo de tumor y del esquema que se administraba. El IDR promedio por esquema iba desde (48,6% – 93,5%). Los retrasos iban desde 22.9% en el esquema TC (CA de mama) que era el más bajo hasta 88,4 % de Folfox 4(CCR) como el de mayor retrasos. En cuanto a los reducciones $>15\%$ el esquema que menos presento reducciones fue AC + Paclitaxel. IDR $<85\%$ varía desde el esquema con menos reducción AC + paclitaxel (15,6 %) en cáncer de mama hasta el esquema con mayor reducción el 5 Fluororacilo (87,5 %) en cáncer colorectal.¹⁴⁵

En las últimas publicaciones mencionadas vemos que el retraso también es documentado como un problema frecuente durante el tratamiento oncológico con quimioterapia. Chirivella demostró que la supervivencia libre de la enfermedad se veía afectada por el número de ciclos con retraso ($P = 0,0001$), el número de días de retraso ($P = 0,0001$) y la IDR ($P = 0,0029$). La supervivencia global también se vio afectada por el número de ciclos de retraso ($P = 0,0008$) y días ($P = 0,0115$), así como la IDR ($P = 0,0055$).¹⁵¹

2.5.3. Cálculo de la Intensidad de Dosis Relativa (IDR)

Intensidad de la dosis administrada (mg / m² / unidad de tiempo) es total dosis administrada durante el tiempo total para completar la quimioterapia.

Se inicia calculando la dosis requerida para cada fármaco:

Intensidad de Dosis (ID) (mg) = Dosis referencial del fármaco o estándar (mg/m²) X Área de superficie corporal del paciente (m²)

Luego se obtiene la IDRT de cada fármaco usando la siguiente

$$\text{IDRT} = \frac{\text{Intensidad de Dosis administrada}}{\text{Intensidad de Dosis estándar}} \times 100$$

Para recordar lo expresado en párrafos anteriores la IDR es el cociente de la intensidad de la dosis administrada y la intensidad de dosis estándar, y puede ser expresada como un porcentaje.

La IDRTR se puede disminuir, ya sea mediante la reducción de la dosis o por el retraso en la administración de la misma. Por lo que para el cálculo definitivo es decir la IDR Total Recibida, la misma que depende del tiempo; utilizamos la siguiente formula:

$$\text{IDRTR} = \frac{\text{IDR administrada} / \text{Duración de tratamiento}}{\text{IDR estándar} / \text{Duración de tratamiento estándar}} \times 100$$

Cuando se evalúa terapia combinada, debemos aplicar el concepto de Suma de intensidad de dosis donde utilizamos un promedio de los fármacos administrados:

$$\text{IDR(esquema)} = \frac{\sum \text{IDRT administrada} / \text{IDRT recibida}}{N}$$

En Estados Unidos las directrices de la Red Nacional Integral del Cáncer en la utilización de factores de crecimiento mieloides con quimioterapia contra el cáncer publico una tabla que puede ser usada para calcular de una forma más fácil la IDR para ciertos esquemas como AC (4 ciclos cada 3 semanas) y CHOP (6 ciclos cada 3 semanas).¹⁵²

Dose Reduction	Total Treatment Delays, Weeks					
	0	1	2	3	4	5
0%	1.00	0.92	0.86	0.80	0.75	0.70
10%	0.90	0.83	0.77	0.68	0.64	0.60
20%	0.80	0.74	0.68	0.64	0.60	0.56
30%	0.70	0.65	0.60	0.56	0.53	0.49
40%	0.60	0.55	0.51	0.48	0.45	0.42
50%	0.50	0.46	0.43	0.40	0.37	0.35

La primera tabla nos muestra la asociación entre la reducción de dosis y los retrasos en mujeres con cáncer de mama que reciben AC (Doxorubicina y Ciclofosfamida). Nos dice que una reducción del 10 % y un retraso en el tratamiento de una semana, resulta en un IDR de 83%.

Dose Reduction	Total Treatment Delays, Weeks					
	0	1	2	3	4	5
0%	1.00	0.95	0.90	0.86	0.82	0.78
10%	0.90	0.85	0.81	0.77	0.74	0.70
20%	0.80	0.76	0.72	0.69	0.65	0.63
30%	0.70	0.66	0.63	0.60	0.57	0.55
40%	0.60	0.57	0.54	0.51	0.49	0.47
50%	0.50	0.47	0.45	0.43	0.41	0.39

En esta segunda tabla muestra la asociación entre la reducción de dosis y los retrasos en pacientes con linfoma no Hodgkin (LNH) que reciben esquema CHOP (Ciclofosfamida Doxorubicina Vincristina y Prednisona). Nos dice que una reducción del 10 % y un retraso en el tratamiento de una semana, resulta en un IDR de 85%.¹⁵²

2.6. JUSTIFICACIÓN

Como se expuso anteriormente la reducción de intensidad de dosis menor a 85% es un factor predictivo positivo para reducción de la supervivencia global (SG) y la sobrevida libre de enfermedad (SLE) en tratamiento con quimioterapia adyuvante y neoadyuvante¹. También se considera a la intensidad de la dosis predictor de efectividad en un tratamiento citostático.

Además se estima que más del 60% de pacientes experimenta disminución de IDR entre un 21 a 30% de lo programado, es decir reciben menos del 85% de IDR.

En un estudio realizado en Australia en el que mediante una encuesta se preguntó a 181 oncólogos como daban la dosis a personas con sobrepeso, con bajo peso y adultos mayores sin comorbilidades, se encontró que en pacientes obesos solo un 6,1% daban una dosis adecuada, en pacientes de bajo peso también había una reducción de dosis. Y en adultos mayores de 75 años existió una reducción de dosis en un 52.3%, sin una justificación científicamente comprobada.

En nuestro país también se da una disminución de IDR por diferentes causas tanto planificadas como las que se realiza de una manera empírica. Al conversar con los médicos oncólogos del HEE nos explicaron las causas no planificadas entre las que se encuentran que el paciente sea adulto mayor, obesidad.

Lo que se propuso en este estudio, es que el concepto de intensidad de dosis, aplicadas a los tratamientos quimioterápicos que reciben a diario los pacientes del HEE, es un indicador específico que nos permite cuantificar la calidad del proceso sanitario y valorar la necesidad de posibles medidas para mejorar. La IDR calculada en este estudio nos permitió compararlo con los diferentes trabajos de investigación publicados.

El conocer la IDR que realmente reciben los pacientes e identificar las causas que influyen en su disminución; permitirá, si así lo requiere, crear medidas que favorezcan su administración y mejoren los resultados del tratamiento con quimioterapia. Tarea que involucra a todos los actores del servicio de salud.

3. CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

3.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Se encuentran los pacientes oncológicos que reciben quimioterapia adyuvante y neoadyuvante recibiendo más del 85% de la intensidad de dosis relativa (IDR) con respecto a los estándares de cada esquema de cáncer de mama y cáncer colorrectal?

3.2. OBJETIVOS

3.2.1. OBJETIVO GENERAL:

Identificar el número de pacientes que reciben menos del 85% de IDR, así como las causas que provocan dicha reducción en pacientes con cáncer de mama y cáncer colorrectal que reciben quimioterapia adyuvante y neoadyuvante en el periodo 2014 - 2015.

3.2.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Comparar la intensidad de dosis relativa total con la intensidad de dosis relativa según los estándares establecidos en base a los protocolos internacionales para cáncer de mama y cáncer colorrectal
- Determinar la frecuencia de pacientes que presentaron un retraso de dosis durante la quimioterapia
- Identificar la causa o causas más frecuentes que provoquen la reducción de intensidad de dosis.

3.3. HIPÓTESIS

El Hospital Eugenio Espejo administra la IDR adecuada a los pacientes de cáncer de mama y cáncer colorrectal cumpliendo los estándares de acuerdo a los protocolos establecidos

3.4. TIPO DE ESTUDIO

El estudio realizado es de tipo retrospectivo observacional, el cual presenta características analíticas y descriptivas.

3.5. LUGAR Y PERIODO EN EL QUE SE REALIZÓ LA INVESTIGACIÓN.

Servicio de Oncología del Hospital Eugenio Espejo, durante los años 2014 - 2015.

3.6. UNIVERSO Y MUESTRA

El universo de este estudio fueron todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de mama o cáncer colorrectal que recibieron quimioterapia adyuvante y neoadyuvante, en el Servicio de Oncología del Hospital Eugenio Espejo durante los años 2014 - 2015. La muestra está comprendida por 106 pacientes en base a los criterios de inclusión y exclusión propuestos en el mismo

3.6.1. Criterios de inclusión.

- Paciente >18 años con diagnóstico de cáncer de mama y cáncer colorrectal
- Que reciba quimioterapia intravenosa con intención adyuvante o neoadyuvante.
- Paciente con cáncer de mama que hayan recibido AC y TAC como esquemas de quimioterapia

- Paciente con cáncer de colorrectal que hayan recibido CAPEOX como esquema de quimioterapia
- Que los pacientes hayan recibido el plan completo del esquema de quimioterapia.

3.6.2. Criterios de exclusión.

- Pacientes que reciban medicación oral mielosupresora durante el curso de la quimioterapia.
- Tener otro tipo de tumor neoplásico con tratamiento durante el curso de la quimioterapia
- Pacientes con diagnósticos de VIH/SIDA.

3.7. PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE LA MUESTRA.

Se procedió a revisar los archivadores que contienen los esquemas de las quimioterapias de todos los pacientes que tuvieron diagnóstico de cáncer de mama y de cáncer colorrectal desde el enero del 2014 hasta diciembre del 2015 obteniéndose una muestra de 213 pacientes, posterior a esto se revisó las historias clínicas para verificar el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión una vez realizado esto se determinó que la muestra de pacientes que cumplían dichos criterios fue de 106 pacientes. Se recogieron y analizaron todos los ciclos correspondientes al tratamiento activo en el periodo estudiado. Se registró la edad, SC, protocolo quimioterápico administrado, intención de tratamiento, esquema de tratamiento, frecuencia de administración de ciclos. La información recogida fue utilizada para calcular la IDR según el método de Hryniuk. Se registraron los motivos que causaron IDR inferiores al 85%, según disminución de la dosis inicial, retraso en la administración de la quimioterapia superior o igual a siete días, u otros. Este proceso se realizó en 2 meses en el área de archivo.

3.8. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Tipo	Definición Operacional	Indicadores	Categoría o Dimensiones
Tipo de Cáncer	Cualitativa nominal	Clasificación morfológica de origen del cáncer	Diagnóstico en la historia clínica	1.Cáncer de mama 2. Cáncer de colon 3.Cáncer de Recto
Intención de Quimioterapia	Cualitativa nominal	Es la forma en la que el tratamiento se instaura al paciente. Quimioterapia adyuvante: Es la que se administra generalmente después de un tratamiento principal como es la cirugía, Quimioterapia neoadyuvante: Es la que se inicia antes de cualquier tratamiento quirúrgico o de radioterapia.	Quimioterapia adyuvante Quimioterapia neoadyuvante	1.Quimioterapia adyuvante 2.Quimioterapia neoadyuvante
Intensidad de dosis relativa (IDR)	Cuantitativa discreta	IDRT: Es la razón entre la Intensidad de dosis administrada a la intensidad de dosis del régimen estándar (dosis estándar, duración del ciclo y número de ciclos estándar) IDR: Es la razón entre la Intensidad de dosis administrada a la intensidad de dosis del régimen	Porcentaje (%)	Intensidad de dosis relativa (IDR)

		estándar en cada ciclo IDRTR: Es la razón entre la Intensidad de dosis administrada y la intensidad de dosis del régimen estándar considerando la duración del tratamiento IDRR: la misma razón anterior pero en cada ciclo		
Causas de reducción de IDRTR	Cualitativa nominal	Se considera el motivo por el cual puede disminuirse la dosis de uno o varios fármacos mielosupresores en los ciclos de quimioterapia	Causas	<ol style="list-style-type: none"> 1. Neurtopenia 2. Toxicidad Gastrointestinal 3. Toxicidad Hepática 4. Retraso > 7 días 5. Toxicidad Neurológica 6. Sin Explicación. 7. Otros
Retraso en la dosis	Cualitativa dicotómica	Retraso ≥ 7 días en la administración de al menos un agente mielosupresor en algún ciclo de quimioterapia relacionado a los estándares de administración		<ol style="list-style-type: none"> 1.Si 2.No
Edad	Cualitativa dicotómica	Tiempo transcurrido desde el nacimiento en años cumplidos	Años cumplidos	<ol style="list-style-type: none"> 1.<60 años 2.>60 años

3.9. MÉTODO DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

La información recogida a partir de los esquemas de las quimioterapias y las historias clínicas fue ingresada y codificada en el programa Microsoft Excel. Una vez tabulada y codificada la información fue ingresada en el paquete estadístico SPSS v22, donde se procedió con los análisis estadísticos. Se generaron tablas de frecuencias con la finalidad de evaluar de forma porcentual y en valores absolutos las variables estudiadas. Para conocer si existían diferencias significativas entre las variables IDR e IDRTR, tanto globalmente como entre cada ciclo, se realizaron las pruebas de signos, Wilcoxon y Friedman. Adicionalmente, para comprobar la existencia de asociaciones entre las variables estudiadas, se realizaron tablas de contingencia con n filas y n columnas. Primero se evaluó si las variables eran independientes mediante la prueba de Chi cuadrado de Pearson (X^2) y Fisher. Si se comprobaba dependencia entre las variables se realizaba el Coeficiente de Contingencia, para valorar el grado de asociación entre ellas. La significancia de los datos, está determinada por parámetros internacionales, tomado como base un intervalo de confianza mayor a 95% y una $p < 0,05$.

3.10. ASPECTOS BIOÉTICOS

Este estudio se realizó mediante la revisión de historias clínicas sin ninguna intervención, por lo que no representa ningún riesgo para los pacientes.

Carta de confidencialidad (anexo)

3.11. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

3.11.1. Recursos Humanos:

Dos investigadores, colaboración de personal del servicio de oncología y del área de estadística y archivo del HEE.

3.11.2. Recursos Materiales:

Computadoras, Programa de computación SPSS v22 , Impresora, cámaras de fotos, acceso a internet, material de oficina (esferográficos, hojas, lápices, cuadernos, cartuchos de impresión), pendrives.

3.11.3. Limitaciones

Debido a que fueron historias clínicas escritas e impresas, se tuvo dificultades para comprender lo escrito.

La cantidad de pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal que cumplían los criterios de inclusión fue menor de lo esperado.

CAPÍTULO IV

4. RESULTADOS

4.1. ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS

El presente estudio recopiló 106 pacientes, mujeres y hombres mayores de edad con diagnóstico de cáncer de mama (93 pacientes) y cáncer colorrectal (13 pacientes), que recibieron esquemas completos de quimioterapia adyuvante y neoadyuvante.

Las edades de los pacientes variaron desde los 20 hasta los 78 años con una media de 52 años (Figura 1), al dividirlos en grupos de edad el 70,75% fueron menores de 60 años (Figura 2).

Del total de pacientes, el 53,77% (57/106) recibió quimioterapia adyuvante y el 46,23% (49/106) intención neoadyuvante (Figura 3). De los pacientes que recibieron quimioterapia con intención adyuvante el 78,95% (45/57) tuvieron diagnóstico de cáncer de mama y el 21,05% (12/57) fueron cáncer colorrectal. En cuanto a la intención neoadyuvante, el 97,96% (48/49) tuvo cáncer de mama y el 2,04% (1/49) cáncer colorrectal (Figura 4). Al analizar el tipo de esquema, el 58,06% (53/93) de pacientes con cáncer de mama recibieron TAC como esquema de quimioterapia, mientras que el 36,79% (39/93) recibió AC; para cáncer colorrectal el 100% (13/13) recibieron CAPEOX como esquema (Figura 5).

Para facilitar el análisis estadístico de la intensidad de dosis relativa se dividió la muestra en dos grupos, el primero son pacientes que recibieron cuatro sesiones de quimioterapia y el segundo grupo pacientes con seis sesiones. Al analizar la intensidad de dosis relativa total (IDRT) se observó, que el 93,40% (99/106) de los pacientes recibieron una IDRT mayor del 85% (Figura 6). Al analizar por separado los grupos de

cuatro y seis sesiones se observó, que el 92,68% (38/41) y el 93,85% (61/65) de los pacientes recibieron una IDRT mayor del 85% respectivamente (Figura 7). Para el análisis de la intensidad de dosis relativa en cada ciclo (IDR) se utilizó por separado los grupos de cuatro y seis sesiones. En el grupo de cuatro sesiones se observó, que el 92,68% (38/41) alcanzó una IDR mayor al 85% durante el primer ciclo, mientras que en el segundo ciclo el 95,12%(39/41) recibió una IDR mayor del 85%, finalmente en el ciclo tres y cuatro la IDR mayor al 85% se mantuvo en 87,80% (36/41). Del grupo de seis sesiones, el 98,46%(64/65) recibió una IDR mayor al 85% en el primer ciclo, durante los ciclos 2, 3 y 4 se mantuvo en 95,38% (62/65), en el quinto ciclo la IDR mayo del 85% fue 93,85% (61/65) y finalmente en el sexto ciclo la IDR mayor de 85% fue de 90,77%(59/65) (Tabla 1).

Al analizar la intensidad de dosis relativa total recibida se observó, una media de 88,43%. (Figura.8) Además el 70,75%(75/106) de los pacientes recibieron una IDRTR mayor del 85% (Figura 9). Al analizar por separado los grupos de cuatro y seis sesiones, se observó que el 60,98%(25/41) y el 76,92%(50/65) de los paciente recibieron una IDRTR mayor del 85% respectivamente (Figura 10). Para el análisis de la intensidad de dosis relativa recibida en cada ciclo (IDRR) se utilizó por separado los grupos de cuatro y seis desde el segundo ciclo, ya que el primer ciclo conserva los valores de IDR. En el grupo de cuatro sesiones se observó que el 39,02%(16/41) alcanzó una IDRR mayor al 85% durante el segundo ciclo, mientras que en el tercer y cuarto ciclo el 56,10%(23/41) y 48,78%(20/41) presentó IDRR mayor al 85% respectivamente. Del grupo de seis sesiones el 61,54% (40/65) recibió una IDRR mayor al 85% en el segundo ciclo, durante el 3, 4 y 5 ciclo la IDRR fue 58,46%(38/65), 72,31%(47/65) y 61,54%(40/65) respectivamente, finalmente en el sexto ciclo la IDRR fue 60%(39/65) (Tabla 2).

Las frecuencias observadas para retraso de dosis en la muestra total (n=106) mostró que un 58,50%(62/106) de los pacientes presentaron retraso al menos en un ciclo durante todo el esquema (Figura 11). Al analizar los grupos de cuatro y seis sesiones, se observó que el 51,22%(21/41) y 63,08%(41/65) presentaron retrasos durante el esquema respectivamente. (Figura 12). Para el análisis de retraso de dosis por ciclo se realizó desde el segundo ciclo en adelante, en el grupo de cuatro sesiones se observó que el 39,02%(16/41) pacientes presento retraso, mientras que en el tercer ciclo el 7,32%(3/41) pacientes presentaron retrasos de dosis, finalmente en el cuarto ciclo se observa aumento con 17,07%(7/41) pacientes que presentaron retrasos. Del grupo de seis sesiones se observó que durante el segundo y tercer el 23,08% (15/65) pacientes presentaron retrasos, mientras que en los ciclos 4, 5 y 6 se observó fluctuaciones con 9,23%(6/65), 20%(13/65) y 10,77%(7/65) de pacientes que presentaron retrasos respectivamente (Tabla 3).

Para analizar las causas que reducen la IDRTR se realizó una búsqueda profunda y detallada de las causas posibles, se observó que en el 25,81%(8/31) y el 19,35%(6/31) los pacientes presentaron retrasos y una reducción de la IDRTR respectivamente sin razón justificada, a continuación se observó la causa más frecuente de reducción fueron las circunstancias no médicas (falta de espacio físico, sin resultados de exámenes de laboratorio, incumplimiento de cita programada, negación al tratamiento) que se catalogó como otros con el 12,90%(4/31) (Figura13)

4.2. Análisis de asociaciones: Tablas de Contingencia

Para valorar la asociación entre las variables estudiadas se realizaron tablas cruzadas. Este tipo de análisis nos permite evidenciar si las variables son independientes o dependientes, así como medir el grado de asociación entre ellas, en caso de que sean dependientes.

Los resultados obtenidos entre las variables IDRTR y EDAD demostraron, tanto para el total de pacientes, como para las agrupaciones en función del número de sesiones recibidas, que son independientes entre ellas (Fisher $p = 0,361$; Fisher $p = 0,522$; Fisher $p = 0,734$) (Tabla 4).

Los resultados obtenidos entre las variables IDRTR y TIPO DE CÁNCER demostraron que, en las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama el 22,58% recibió menos del 85% de la IDRTR, mientras que los pacientes con cáncer colorrectal el 76,92% recibió una reducción de la IDRTR (Fisher $p \leq 0,001$), al calcular el nivel de asociación se evidenció una asociación moderada baja ($CC = 0.356$, $p \leq 0,001$). (Tabla 5)

Al analizar IDRTR e INTENCIÓN DE QUIMIOTERAPIA se evidenció que para el grupo de pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante, el 31,11% de las pacientes con cáncer de mama recibieron menos del 85%, mientras que los pacientes con cáncer colorrectal fueron el 75% (Fisher $p \leq 0,001$) con un grado de asociación moderado bajo ($CC = 0.343$, $p = 0.006$). Al analizar la intención de quimioterapia neoadyuvante, se observó que el 14,58% de las pacientes con cáncer de mama recibieron menos del 85%, mientras que de los pacientes con cáncer colorrectal el 100% recibió menos de 85% de IDRTR, sin embargo, en este caso la prueba de Fisher no fue significativa ($p = 0,163$) (Tabla 6).

Al analizar las variables IDRTR y ESQUEMA se observó que para las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama que recibieron esquema TAC un 12,96% de pacientes recibió menos del 85% de la IDRTR, mientras que las pacientes que recibieron esquema AC el 35,90% de pacientes recibieron una IDRTR menor del 85%, por otro lado en los pacientes con cáncer colorrectal el 76,92% de pacientes que recibieron esquema CAPEOX recibió menos del 85% de IDRTR ($X^2=22.034$) $P\leq 0.001$) con un grado de asociación moderado ($CC= 0.415$, $p \leq 0,001$). Al analizar el grupo de seis sesiones se observó que el 12,96% recibió menos del 85% de IDRTR en pacientes que recibieron esquema TAC y el 72,73% recibió una IDRTR menor del 85% en el esquema CAPEOX (Fisher $p \leq 0,001$), al calcular el grado de asociación se observó una asociación moderada ($CC= 0.470$, $p \leq 0,001$). Finalmente en el grupo de cuatro sesiones no se encuentra asociación (Fisher $p \leq 0,059$) (Tabla 7).

Los resultados obtenidos entre las variables IDRTR y RETRASO DE DOSIS demostraron que las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama cuya quimioterapia tuvo intención adyuvante con esquema TAC y AC, tuvieron un resultado significativo con una (X^2 $gl_1 = 6,014$ $p=0,014$), al observar el resto del análisis con respecto a los pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal y los pacientes que no presentaron retraso no se evidenció significancia (Tabla 8).

No se pudo realizar el análisis entre las variables IDRTR y CAUSAS DE REDUCCIÓN, debido a la falta de homogeneidad en la distribución de la muestra en la última variable.

4.3. Test de Friedman y Wilcoxon

Se realizaron las pruebas no paramétricas de Friedman y Wilcoxon, donde se evidenció que las diferencias observadas entre las variables IDRT e IDRTR son estadísticamente significativas ($p \leq 0.001$). Así mismo, se analizaron las diferencias observadas entre estas dos variables en cada ciclo. Donde se observó que las diferencias encontradas son estadísticamente significativas, desde el segundo al sexto ciclo ($p \leq 0.001$), mientras que solo el primer ciclo no lo fue ($p = 1.000$) (Tabla 9).

CAPÍTULO V

5. DISCUSIÓN

La intensidad de dosis relativa es un parámetro que se ha utilizado ampliamente, para valorar la eficacia de la quimioterapia en el tratamiento de cáncer desde 1987, varios estudios reportan que una adecuada IDR debe ser mayor del 85%, para que los pacientes tengan un periodo más largo de supervivencia global y una supervivencia libre de enfermedad.^{135, 138, 139, 140, 141, 144}

En la bibliografía disponible, la edad es una causa importante de reducción empírica de la IDR¹⁴⁶. La explicación de esta disminución es, que en pacientes mayores de 60 años existe mayor riesgo de toxicidad. A pesar de ello se observó que del total de pacientes que recibieron un IDRTR menor del 85% solo el 29,25% tuvo más de 60 años lo que nos indica que a pesar de haber una reducción marcada en la intensidad de dosis la edad no está considerada como factor causal reducción de IDR.

Cada cáncer tiene su fisiopatología, síntomas específicos según la localización y respuesta al tratamiento. Así también en un estudio en que se evaluó a 16233 pacientes con diferentes tipos de cáncer, encontró que existe variación en la disminución de la IDR de acuerdo al tipo de cáncer. El cáncer colorrectal es el que mayor reducción tuvo según el estudio. En contraste el cáncer de mama fue el de menor reducción.¹⁴⁵ Del mismo modo en el presente estudio se encontró que, en el cáncer colorrectal el porcentaje de reducción (76,92%) es mayor que en el cáncer de mama (22,58%).

Quiñones et al. en su estudio realizado en España, en pacientes con cáncer de mama que recibieron quimioterapia adyuvante y noeadyuvante, obtuvo una IDR media de 91%, mientras que en la IDRTR media del presente estudio fue de 88,43%. Así mismo, en el

estudio de Quiñones et al. se obtuvo una IDR mayor del 85% en el 90% de los pacientes, mientras que en este la IDR mayor del 85% fue de solo 70,75%. También observamos en el estudio, que los porcentajes de la intensidad de dosis relativa total y la intensidad de dosis relativa total recibida, tienen una amplia diferencia, lo que nos indica la importancia de dar la dosis adecuada en el tiempo delimitado por el esquema estándar.

Por otro lado al analizar la intención de la quimioterapia con la IDRTR se aprecia que el 40,35% de pacientes con quimioterapia adyuvante recibió menos de 85%. Mientras que los pacientes que recibieron quimioterapia con intención neoadyuvante solo el 16,33% presentó una reducción de intensidad de dosis. Esto difiere del estudio realizado por Quiñones et al. donde tuvieron como resultado que en los pacientes con quimioterapia adyuvante la IDR menor del 85% fue 4,2% y en la intención neoadyuvante fue de 6,2% mostrando que existe mayor reducción en intención neoadyuvante.¹⁵³

También observamos que la IDRTR se altera según los esquemas administrados, se evidenció que en el total de pacientes, aquellos con cáncer de mama y que recibieron el esquema TAC el 12,96% recibió una IDRTR menor al 85% sin embargo en el esquema AC el 35,90% recibió una reducción de la IDRTR, en cambio en cáncer colorrectal a pesar de ser una muestra reducida el 76,92% presentó una reducción de IDRTR. Al comparar estos resultados con el estudio de JNCCN realizado en EEUU que incluyó a 16233 pacientes, con 20 diferentes tipos de esquemas de quimioterapia, mostró que el porcentaje de reducción variaba según el esquema administrado, en el esquema TAC el 27,1% de pacientes recibieron menos del 85% de IDRTR y en AC fue un 33,9%, hay que mencionar que en este estudio no se analizó el esquema CAPEOX. En los esquemas

de cáncer de mama con AC se encuentran similitudes pero en el esquema TAC es mayor en el estudio realizado por Neelima y colaboradores.¹⁴⁵

Posteriormente se pudo evidenciar que la prevalencia de retraso de dosis en el curso de la quimioterapia fue significativamente alto, con un porcentaje de 58,50% de pacientes que cursaron con un retraso en al menos un ciclo del esquema planificado, se encontró también que los retrasos son más prevalentes en el segundo ciclo en comparación con los siguientes, esto concuerda con la bibliografía que cita que los retrasos serán mayores en el segundo ciclo debido a que más del 50% de pacientes presentan neutropenias y toxicidad a partir del segundo ciclo. Quiñones et al, documentó un 45.4% de retraso de dosis, mientras que en el estudio Neelima et al. Encontró que el 38% de pacientes con cáncer de mama presentaron un retraso de dosis. A demás en otro estudio comparable realizado por Lyman el retraso encontrado fue de 25% para cáncer de mama¹⁸¹. Estos resultados llaman la atención debido al elevado porcentaje de retraso de dosis en la QT utilizada en el cáncer de mama y colorrectal; en el servicio de oncología del HEE. En el análisis cruzado con la IDRTR se evidenció que solo los pacientes con cáncer de mama cuya quimioterapia tuvo intención adyuvante con esquema TAC y AC, tuvieron un resultado significativo ($p=0,0014$), el resto del análisis no mostró resultados significativos. Chirivella et al. quien también realizó un estudio de IDR en pacientes con cáncer de mama y quimioterapia adyuvante documentó la asociación entre retraso y la IDR ($p = 0.002$), además valoró la asociación con respecto a la supervivencia libre de la enfermedad ($p = 0.0001$) así como la supervivencia global ($p = 0.0008$). Demostrando que el número de ciclos con retrasos afecta estas dos variables.

Para las causas de reducción de dosis puede existir un sesgo debido a la falta de información registradas en las historias clínicas. Obtuvimos como resultado que las

causas más prevalente fueron causas y retrasos que no tuvieron justificación o no se encontraban documentadas. Fuera de esto, en los pacientes que recibieron menos del 85% de IDRTR, la neutropenia se presentó en un 9,68%. En el estudio realizado en España señalado anteriormente, la neutropenia fue la causa de reducción de IDR en el 36.8% de pacientes, lo cual es mucho mayor que en el presente estudio. Leonard en su estudio, realizado en Inglaterra, mostró que la neutropenia fue causa de reducción de la IDR en un 29%. A esto hay que mencionar que en el HEE todos los pacientes recibieron factores estimulantes de colonias de granulocitos al terminar cada ciclo de quimioterapia recibida. Además debemos mencionar que una causa que supera a la neutropenia en nuestro estudio es la categoría otros, donde se incluye: falta de exámenes, pérdida de turno, falta de disponibilidad de espacio, las mismas que pueden ser controladas de una mejor manera, obteniendo menor reducción por las mismas.

Además de valorar la frecuencia de las causas se realizó el cruce de variables con la IDRTR y se obtuvo que los resultados no eran significativos debido a la falta de registro de las causas para dicha reducción.

Finalmente al observar los resultados obtenidos en las pruebas de Friedman y Wilcoxon con respecto a la IDRT y la IDRTR se encontró que solo durante el ciclo 1 de la quimioterapia no se halla diferencia entre los promedios de estas dos variables, en cambio desde el segundo ciclo hasta finalizar el tratamiento e incluyendo el IDRT hay una diferencia entre los promedios, ya que el único factor que puede causar esta diferencia es el tiempo de administración de la quimioterapia, nos reitera la importancia que tiene seguir los parámetros de tiempos impuestos por los esquemas estándar.

Como sabemos para evaluar los resultados de los tratamientos, se realizan los análisis de supervivencia. La tasa global de supervivencia corresponde al número de pacientes vivos al término del período de observación, con enfermedad o sin ella. La supervivencia libre de enfermedad es la tasa de pacientes vivos sin enfermedad; ésta refleja mucho mejor el éxito del tratamiento, pero las dos son importantes. La IDR es un factor que afecta directamente a estas tasas y nos sirve para medir la calidad de servicio de salud que se está prestando. Creemos que este factor se puede controlar y potenciar su impacto sobre los resultados como lo demuestra el artículo publicado, en el 2013, por Vavra et al. en pacientes que comenzaban a recibir quimioterapia sistémica para linfoma, cáncer de mama, pulmón, endometrio, ovario o de colon, realizado en tres etapas: Durante la fase 1, se revisaron los registros y se sacó la media de la IDR. La fase 2 consistió en la implementación de iniciativas de mejora de la calidad para mejorar la IDR: el desarrollo de una herramienta de evaluación del riesgo de neutropenia febril, revisión de protocolos de cancelación de la dosis, y la educación interdisciplinaria a todos los involucrados; médicos especialistas, residentes, enfermeras y paciente. Por último, después de la implementación de estas iniciativas, en la fase 3 se calculó nuevamente la IDR obteniendo como resultados que la IDR media en fase 1 era 83% en comparación con el 91% durante la fase 3 ($P = 0,0087$). Para la quimioterapia adyuvante, la IDR media fue 85% y 95% para las fases 1 y 3, respectivamente ($p = 0,0035$). Concluyendo que con la educación continua y siguiendo las políticas ya existentes, se puede mejorar la calidad de tratamiento que recibe el paciente.¹⁵⁴

CAPÍTULO VI

6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1. CONCLUSIONES:

- El número de pacientes que no reciben una IDRTR adecuada es superior en comparación con otros estudios similares, siendo el 29,25% de los pacientes que recibieron una IDRTR menor del 85%.
- Al comparar las IDR con la IDRTR existe una diferencia significativa entre las mediana de ambas según las pruebas no paramétricas utilizadas, lo que significa que el tiempo en el que se administra las sesiones de quimioterapia es de suma importancia al momento de administrarla.
- El 58,5% de pacientes que recibieron quimioterapia tuvieron al menos un retraso de dosis en el transcurso de la administración de todo el esquema. Lo cual influye significativamente en la IDR.
- Debido a la poca homogeneidad encontrada en la muestra no se pudo determinar la causa más prevalente de disminución de IDR, ya que debido al deficiente registro de datos en las historias clínicas no se observa de forma clara los motivos para que se realice retraso en la administración de la dosis o reducción de la misma

6.2. RECOMENDACIONES:

- Se debe mejorar el registro de información dentro de la historia clínica para que en futuras investigación o en el caso de revisión de la historia clínica tener referencias de las causas para las decisiones medicas tomadas
- Se recomienda al personal médico involucrado en la administración de la quimioterapia capacitaciones sobre la importancia de una intensidad de dosis relativa adecuada y los beneficios.
- Se recomienda la utilización del formato para registro de datos el cual será entregada al personal de oncología del HEE ya que de esta manera el cálculo de la dosis a administrar y la intensidad de dosis relativa cumplirán los estándares establecidos.
- Se recomienda tener un control más estricto frente a los cambios de esquema en los pacientes con cáncer colorrectal, y a la finalización de los mismos, para de esta manera mejorar la calidad y cantidad en la que se administra la quimioterapia.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Dr. Sergio Rodríguez Cuevas, Dr. Pedro Herrera, Dr. Edwin Cevallos, Fundamentos de oncología 1a edición, Quito, Imprenta MyJ 2006, Pag. 1-14.
2. Fact Sheets by Cancer [Internet]. Globocan.iarc.fr. 2016 [cited 31 March 2016]. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
3. J.F. Díaz Ruiz, Farreras Valentí P, Rozman C. Medicina interna. Barcelona: Doyma; 2012. Pag. 1068-71
4. Dr. Juan Tanca Campozano, Dr. Carlos Arreaga Salazar, Incidencia del cáncer en Guayaquil 2003 – 2006, Rev. Oncol. / Vol. 20 / No. 1 - 2 / Enero - Junio 2010
5. Tasas Estandarizadas, los 10 tipos de cáncer más frecuentes [Internet]. Estadisticas.med.ec. 2016 [cited 31 March 2016]. Available from: <http://www.estadisticas.med.ec/webpages/reportes/Grafico1-1.jsp>
6. Porcentaje según grupo de edad los 10 tipos de cáncer más frecuentes [Internet]. Estadisticas.med.ec. 2016 [cited 31 March 2016]. Available from: <http://www.estadisticas.med.ec/webpages/reportes/Grafico3-1.jsp>
7. Cueva, P, Yépez, J. Registro Nacional de Tumores - Epidemiología del Cáncer en Quito 2006-2010. Sociedad de Lucha Contra el Cáncer (Ecu), 2014 Pag. 70 - 77
8. Mitchell R, Abbas AK, Fausto N, Kumar V. Compendio de Robbins y Contran Patología Estructural y Funcional. 7th ed. España: Elsevier; 2007. 168-204; .
9. Morin P, Trent JM, Collins FS, Vogelstein B. Harrison's principles of internal medicine. New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division; 2015. Pag 101e-1-101 e-9.

10. Herrera L, Andonegui M. Manual de Oncología Procedimiento Medico Quirúrgicos. 4th ed. México: McGrawHill; 2010. Pag 21-31.
11. Brandan N, Juaristi J, Aguirre V, Romero Bentez M. Oncogenes y genes supresores de tumores. Argentina; 2002 p. 1-12.
12. Catherine Sánchez N. Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: Fisiopatología del cáncer. Revista Médica Clínica Las Condes. 2013; 24(4):553-562.
13. Gandur N. Manual de Enfermería Oncologica [Internet]. msal.gob.ar. 2016 [cited 7 March 2016]. Available from: http://www.msal.gob.ar/inc/images/stories/downloads/publicaciones/equipo_medico/manual_enfermeria_08-03.pdf. Pag 8-12
14. Baker M, Díaz Leán S. Protooncogenes, oncogenes y genes supresores del Tumor (Un enfoque evolutivo). Tenerife; España; 2013 p. 3-6.
15. Massague J. Evolución y metástasis del cáncer. Dossier Científico SEBBM. 2009; 160:22-25.
16. Poggi M, Harney K. Diagnostico y Tratamiento Ginecoobstetricos. 9th ed. México: El Manual Moderno; 2007. Pag 1087-1109.
17. Geneser F. Histología sobre bases biomoleculares. 3rd ed. Argentina: Editorial Medica Panamericana; 2000. Pag 679-684
18. ML Lippman. Harrison's principles of internal medicine. New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division; 2015. Pag 523-532.
19. Lester S, Cotran R. Cap 25 La mama. Patología estructural y funcional. 6th ed. 2000. p. 1137-1164.
20. Elías S, Contreras A, Llanque C. Cáncer o carcinoma de mama. Rev Paceaña

- Med Fam. 2009; 5(7):14-23.
21. Estape Rodríguez J. Medicina interna Farreras - Rozman. Barcelona: Doyma; 2012. Pag 1090-1092
 22. Mitchell R, Abbas AK, Fausto N, Kumar V. Compendio de Roobins y Contran Patología Estructural y Funcional. 7th ed. España: Elsevier; 2007. 622-630.
 23. Lara F, Arce C, Alvarado A, Castañeda N, Zinder J. Manual de Oncología Procedimiento Medico Quirúrgicos. 4th ed. México: McGrawHill; 2010. Pag 690-721.
 24. DeVita V, Lawrence T, Rosenberg S. DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2008. 2895-2988.
 25. Muñoz R. Registro Nacional de Tumores Registro Nacional de Tumores; Sociedad de Lucha Contra el Cáncer. Epidemiología del Cáncer en Quito 2006-2010. Quito: 2014 Pag 111-117.
https://issuu.com/solcaquito/docs/epidemiologia_de_cancer_en_quito_20
 26. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer Statistics, 2015. Ca Cancer J Clin. 2015;65(1):5-29.
 27. Torres-Arreola L, Vladislavovna S. Cáncer de mama. Detección oportuna en el primer nivel de atención. Rev Med Inst Mex Seguro Soc [Internet]. 2006 [cited 17 February 2016]; 45(2):157-166. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2007/im072i.pdf>
 28. Cerrato N, López L, Ortiz de Iturbide C. Correlación radiológico - patológica de las biopsias de mama realizadas en el Centro Médico ABC. Anales de Radiología México. 2005; 4:305-310.
 29. Arce C, Bargalla E, Villaseñor Y, Gamboa C, Lara F, Pérez V et al. Oncología:

- Cáncer de mama. *Cancerología*. 2011; 6:77-86.
30. [Internet]. Cancer.org. 2016 [cited 28 March 2016]. Available from:
<http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdeseno/guiadetallada/>
31. Frenk Mora J, Ruelas E, Tapia R, Castañón R, De Lación M, González E et al.
Compendio de Anatomía patológica de la glándula mamaria. Mexico; 2002.
32. Collins L, Laronga C, Wong J. Breast ductal carcinoma in situ: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis [Internet]. Uptodate.com. 2014 [cited 24 March 2016]. Available from:
http://www.uptodate.com/contents/14219?search=breast+cancer&source=graphics_search&imageKey=ONC/65393#graphicRef65393.
33. Ruiz Moruno J. Diagnostico precoz del cáncer de mama en Medicina Familiar. España: SAMFYC; Pag 10-14; 23-34.
34. Anders C, Carey L. Epidemiology, risk factors and the clinical approach to ER/PR negative, HER2-negative (Triple-negative) breast cancer [Internet]. Uptodate.com. 2015 [cited 26 March 2016]. Available from:
http://www.uptodate.com/contents/14227?search=breast+cancer&source=graphics_search&imageKey=ONC/65393#graphicRef65393
35. Chen W. Factors that modify breast cancer risk in women [Internet]. Uptodate.com. 2016 [cited 28 March 2016]. Available from:
http://www.uptodate.com/contents/factors-that-modify-breast-cancer-risk-in-women?source=search_result&search=breast+cancer+factores+de+riesgo&selectedTitle=1~150
36. Gómez D F. Evaluación cuantitativa del riesgo de cáncer de mama. *Rev Med Clin Condes*. 2006; 17(4):149-163.

37. Calero Cuerda F. Factores de riesgo en el cáncer de mama. *Progresos de Obstetricia y Ginecología* [Internet]. 1999 [cited 26 March 2016];42(90):9065-9088. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-progresos-obstetricia-ginecologia-151-articulo-factores-riesgo-el-cancer-mama-13009702>
38. Fernandez C, Manzur J, Pradier R, Viniega M, Buffa R. El Cancer de mama en 8 palabras. Argentina: Programa de Control de Mama; 2012. Pag 6.
39. Octavio Peralta M. Cáncer de mama: estrategias de prevención y vigilancia según nivel de riesgo. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2011;22(4):436-443.
40. González Blanco I, García Hervas J. Historia natural del cáncer de mama. *Toko Ginecología Práctica* [Internet]. 2002 [cited 23 March 2016];61(662):264-269. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-toko-ginecologia-practica-133-articulo-historia-natural-del-cancer-mama-13034474>.
41. Blaeiweiss I. Pathology of breast cancer [Internet]. Uptodate.com. 2013 [cited 28 March 2016]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/pathology-of-breast-cancer?source=search_result&search=breast+cancer&selectedTitle=7~150
42. Merajver S. Inflammatory breast cancer: Pathology and molecular pathogenesis [Internet]. Uptodate.com. 2013 [cited 29 March 2016]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/742?search=breast+cancer&source=graphics_search&imageKey=ONC/65393#graphicRef65393
43. Lezcano S. Cáncer de mama: la pelea continua - Monografias.com [Internet]. Monografias.com. 2014 [cited 31 March 2016]. Available from: <http://www.monografias.com/trabajos102/cancer-mama-pelea-continua/cancer-mama-pelea-continua.shtml#factoresda>

44. Esserman L, Joe B. Clinical features, diagnosis, and staging of newly diagnosed breast cancer [Internet]. Uptodate.com. 2015 [cited 29 March 2016]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-staging-of-newly-diagnosed-breast-cancer?source=search_result&search=breast+cancer&selectedTitle=4~150
45. Robles C. Manual de Oncología Procedimiento Medico Quirúrgicos. 4th ed. México: McGrawHill; 2010. Pag 676-685.
46. Barba Evia J. Laboratorio clínico y oncología: De los aspectos básicos del cáncer a los tumores más frecuentes y la utilidad de los marcadores tumorales como métodos diagnósticos. Patología Clínica [Internet]. 2016 [cited 28 March 2016];60(3):166-196. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2013/pt133e.pdf>.
47. Coronato S, Laguens G, Spinelli O, Di Girolamo W. Marcadores Tumorales en Cáncer de mama. Medicina (Buenos Aires). 2002; 62:73-82.
48. Aguilar Sánchez L, Vallejo Ortiz M. Pruebas de imagen en patología mamaria. Indicaciones y sistema BI-RADS. Lo que el médico de atención primaria debe conocer. FMC - Formación Médica Continuada en Atención Primaria. 2013; 20(3):150-154
49. Resultados de la mamografía [Internet]. Breastcancer.org. 2012 [cited 25 March 2016]. Available from: <http://www.breastcancer.org/es/sintomas/analisis/tipos/mamografias/resultados>
50. Horvath E. Ultrasonido de Cáncer Mamario. Jornada Chilena de Consenso en Cáncer de mama. 2003; II:21-34.
51. Tardvon A. Resonancia Magnética de mama. Técnica e indicaciones actuales.

- RAR [Internet]. 2007 [cited 3 February 2016]; 71(3):289-294. Available from:
<http://www.redalyc.org/pdf/3825/382538453009.pdf>
52. Hayes D. Tumor node metastasis (TNM) staging classification for breast cancer [Internet]. Uptodate.com. 2014 [cited 26 March 2016]. Available from:
http://www.uptodate.com/contents/800?search=breast+cancer&source=graphics_search&imageKey=ONC/65393#graphicRef65393
53. Paredes H. Clasificación TNM en cáncer de mama. Medwave [Internet]. 2003 [cited 21 March 2016];3(4). Available from:
<http://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/Cursos/3486>
54. Cárdenas Sanchez J, Bargallo E, Erazo Valle A, Maafs E, Poitevin A. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del Cáncer Mamario. 5th ed. México: Elsevier; 2013.
55. Sánchez R, Schneider E, Martínez G, Fonfach C. Cáncer de mama Modalidades terapéuticas y marcadores tumorales. Cuad Cir. 2008; 22:55-63.
56. Soledad Torres C, Juan Carlos Acevedo B, Bernardita Aguirre D, Nuvia Aliaga M, Luis Cereceda G, Bruno Dagnino U et al. Estado del arte el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama. Revista Médica Clínica Las Condes. 2013;24(4):588-609.
57. Del Val Gil J, López Bañeres M, Rebollo López F, Utrillas Martínez A, Minguillon Serrano A. Cáncer de mama y mastectomía. Estado actual. Cirugía Española. 2001; 69(1):56-65.
58. Bravo M, Peralta O, Neira P, Itriago L. Prevención y seguimiento del cáncer de mama, según categorización de factores de riesgo y nivel de atención. Rev Med Clin Condes;24(2):578-587.

59. Geneser F, Dørup J, Hansen M. Histología. Buenos Aires [etc.]: Médica Panamericana; 2000. Pag 505 – 507
60. Histología del Tubo Digestivo [Internet]. Uaz.edu.mx. [cited 25 March 2016]. Available from: <http://www.uaz.edu.mx/histo/gartext/17-3bc.htm>
61. [Internet]. 2016 [cited 23 February 2016]. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx, GLOBOCAM2012: ESTIMATED CANCER INCIDENCE, MORTALITY AND PREVALENCE WORLDWIDE 2012
62. [Internet]. 2016 [cited 23 February 2016]. Available from: <http://www.cancer.org/acs/group/cid/documents/webcontent/002284-pdf.pdf>
63. Kasper D, Harrison T. Harrison's principles of internal medicine. New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division; 2015. Pag 542- 544
64. Charña Guindic L. Cáncer de recto y ano. Revista de Gastroenterología de México. 2010; 75(1):133-138
65. Aguilera K, Arévalo M, Atia J, Bolaños S, Balduzzi C, Carrica S et al. Conducta en Gastroenterología. Argentina; 2013. 247-257.
66. Sociedad de Lucha Contra el Cáncer. Epidemiología del Cáncer en Quito 2006-2010. Quito: Cueva, P, Yépez, J. Registro Nacional de Tumores Registro Nacional de Tumores; 2014 p. Pag 53-76.
67. Uptodate.com. Colorectal cancer: Epidemiology, risk factors, and protective factors [Internet]. 2016 [cited 23 February 2016]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/colorectal-cancer-epidemiology-risk-factors-and-protective-factors?source=preview&language=en-US&anchor=H2&selectedTitle=3~150#H2>

68. Burt, M.D R, DiSario, M.D J, Cannon-Albright, Ph.D L. GENETICS OF COLON CANCER: Impact of Inheritance on Colon Cancer Risk 1. Annual Review of Medicine. 1995;46(1):371-379.
69. Mitchell R, Kumar V, Abbas A, Fausto N, Aster J. Compendio de Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. London: Elsevier Health Sciences Spain; 2012.
70. Jenkins M, Dowty J, Ait Ouakrim D, Mathews J, Hopper J, Drouet Y et al. Short-Term Risk of Colorectal Cancer in Individuals With Lynch Syndrome: A Meta-Analysis. Journal of Clinical Oncology. 2014;33(4):326-331.
71. Atkin W, Morson B, Cuzick J. Long-Term Risk of Colorectal Cancer after Excision of Rectosigmoid Adenomas. New England Journal of Medicine. 1992;326(10):658-662.
72. Uptodate.com. Molecular genetics of colorectal cancer [Internet]. 2016 [cited 23 February 2016]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/molecular-genetics-of-colorectal-cancer?source=see_link§ionName=APC+gene&anchor=H13#H1
73. Uptodate.com. Screening for colorectal cancer in patients with a family history of colorectal cancer [Internet]. 2016 [cited 23 February 2016]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/screening-for-colorectal-cancer-in-patients-with-a-family-history-of-colorectal-cancer?source=see_link§ionName=Family+history+of+colonic+polyps&anchor=H4#H4
74. Uptodate.com. Screening for colorectal cancer: Strategies in patients at average risk [Internet]. 2016 [cited 23 February 2016]. Available from:

- http://www.uptodate.com/contents/screening-for-colorectal-cancer-strategies-in-patients-at-average-risk?source=see_link§ionName=Specific+clinical+risk+factors&anchor=H710325076#H710325076)
75. Lieberman D. Prevalence of Colon Polyps Detected by Colonoscopy Screening in Asymptomatic Black and White Patients. *JAMA*. 2008;300(12):1417.
76. Garrick R. Identifying High Risk Groups and Quantifying Absolute Risk of Cancer After Kidney Transplantation: A Cohort Study of 15 183 Recipients. *Yearbook of Medicine*. 2008;2008:257-258.
77. Karahalios A, English D, Simpson J. Weight Change and Risk of Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Epidemiology*. 2015;181(11):832-845.
78. Uptodate.com. The roles of diet, physical activity, and body weight in cancer survivorship [Internet]. 2016 [cited 23 February 2016]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/the-roles-of-diet-physical-activity-and-body-weight-in-cancer-survivorship?topicKey=ONC%2F14222&elapsedTimeMs=8&source=see_link&view=print&displayedView=full)
79. Yuhara H, Steinmaus C, Cohen S, Corley D, Tei Y, Buffler P. Is Diabetes Mellitus an Independent Risk Factor for Colon Cancer and Rectal Cancer?. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(11):1911-1921.
80. Deng L, Gui Z, Zhao L, Wang J, Shen L. Diabetes Mellitus and the Incidence of Colorectal Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2012;57(6):1576-1585.

81. De Bruijn K, Arends L, Hansen B, Leeflang S, Ruiter R, van Eijck C. Systematic review and meta-analysis of the association between diabetes mellitus and incidence and mortality in breast and colorectal cancer. *British Journal of Surgery*. 2013;100(11):1421-1429.
82. Ma J. RESPONSE: More About: Prospective Study of Colorectal Cancer Risk in Men and Plasma Levels of Insulin-Like Growth Factor (IGF)-I and IGF-Binding Protein-3. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000;92(23):1949-1949.
83. Barkin J. Low-Fat Dietary Pattern and Risk of Colorectal Cancer: The Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *Yearbook of Medicine*. 2008;2008:469-470.
84. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Annals of Oncology*. 2011;22(9):1958-1972.
85. Young A, Hobbs R, Kerr D. *ABC of Colorectal Cancer*. Somerset: Wiley; 2011.
86. Yurong Song, T Danielle Samulki, Terry A. Van Dyke, Rosenberg S. DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer. *Cancer: A Conceptual Framework*, Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2008. Pag 41,59
87. Markowitz SD, Bertagnolli MM., Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer, *N Engl J Med*. 2009 Dec 17;361(25):2449-60.
88. Sociedad Cubana de Coloproctología. *Consenso Nacional de Cáncer de Recto*. Cuba; 2014.
89. Cancer Colorrectal [Internet]. cancer.org. [cited 29 March 2016]. Available from: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002290->

pdf.pdf

90. Aparicio J, Canelles P, Cuevas D, Ferrando F, Goicoechea M, Guillem V et al. Oncoguía del Cáncer Colorrectal de la Comunidad Valenciana. Plan Oncológico Comunidad Valenciana. 2007;.
91. López - Kostner F, Carrillo K, Zarate A, Brien A, Ladron de Guevara D. Cáncer de recto: diagnóstico, estudio y estadificación. Revista Chilena de Cirugía. 2012; 64(2):199-209.
92. Ayuso J, Pagás M, Ayuso Colella C. Estadificación del Cáncer de recto. Radiología. 2010; 52(1):18-29.
93. Organización Mundial de Gastroenterología. Guías Prácticas de la Alianza Internacional para Cáncer Digestivo: Tamizaje del Cáncer colorrectal. 2007.
94. Decanini-Terán C, González- Acosta J, Obregón J, Vega M. Cáncer de recto. Diagnóstico, estadificación y tratamiento. Cir Cir Cirugía y Cirujanos. 2011; 79:481-487.
95. Edwin Cevallos Barrera, Fundamentos de oncología 1a edición, Quito, Imprenta MyJ 2006.Pag 201-215
96. Uptodate.com. Clinical presentation, diagnosis, and staging of colorectal cancer [Internet]. 2016 [cited 25 February 2016]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-staging-of-colorectal-cancer?source=search_result&search=diagnostico+cancer+colon&selectedTitle=1~15

97. Bressler B, Paszat L, Chen Z, Rothwell D, Vinden C, Rabeneck L. Rates of New or Missed Colorectal Cancers After Colonoscopy and Their Risk Factors: A Population-Based Analysis. *Gastroenterology*. 2007;132(1):96-102.
98. Pickhardt P, Hassan C, Halligan S, Marmo R. Colorectal Cancer: CT Colonography and Colonoscopy for Detection—Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology*. 2011;259(2):393-405.
99. Atkin W, Dadswell E, Wooldrage K, Kralj-Hans I, von Wagner C, Edwards R et al. Computed tomographic colonography versus colonoscopy for investigation of patients with symptoms suggestive of colorectal cancer (SIGGAR): a multicentre randomised trial. *The Lancet*. 2013;381(9873):1194-1202.
100. Uptodate.com. Pathology and prognostic determinants of colorectal cancer [Internet]. 2016 [cited 26 February 2016]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/pathology-and-prognostic-determinants-of-colorectal-cancer?source=see_link§ionName=Preoperative+serum+CEA&anchor=H672792903#H672792903
101. Boostrom S, Shiller M. The Molecular Basis of Rectal Cancer. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*. 2015;28(01):053-060.
102. Cancer.org. Etapas del cáncer colorrectal [Internet]. 2016 [cited 26 February 2016]. Available from: <http://www.cancer.org/espanol/cancer/colonyrecto/guiadetallada/cancer-colorrectal-early-staged>

103. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleshman J, Guillem J et al. Guidelines 2000 for Colon and Rectal Cancer Surgery. JNCI Journal of the National Cancer Institute. 2001;93(8):583-596.
104. Cancer.org. Tratamiento del cáncer de colon según la etapa [Internet]. 2016 [cited 26 February 2016]. Available from: <http://www.cancer.org/espanol/cancer/colonyrecto/guiadetallada/cancer-colorrectal-treating-by-stage-colon>
105. Jayne D, Thorpe H, Copeland J, Quirke P, Brown J, Guillou P. Five-year follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of laparoscopically assisted versus open surgery for colorectal cancer. British Journal of Surgery. 2010;97(11):1638-1645.
106. The long-term results of a randomized clinical trial of laparoscopy-assisted versus open surgery for colon cancer. Diseases of the Colon & Rectum. 2009;52(4):760-761.
107. A Comparison of Laparoscopically Assisted and Open Colectomy for Colon Cancer. New England Journal of Medicine. 2004;350(20):2050-2059.
108. Uptodate.com. Surgical resection of primary colon cancer [Internet]. 2016 [cited 26 February 2016]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/surgical-resection-of-primary-colon-cancer?source=see_link
109. Deichler F, Fernández P, Santana G, Fonfach C, Avendaño R, Murua A et al. Cáncer de Recto. Cuad Cir. 2006; 20:28-35.
110. Pedroza A. Tratamiento quirúrgico del Cáncer de recto, revisión bibliográfica. Revista Colombiana de Cirugía. 2014; 29:230-242.

111. Cancer de Recto [Internet]. Guías Diagnósticas De Gastroenterología. [cited 28 March 2016]. Available from: http://www.hgm.salud.gob.mx/descargas/pdf/area_medica/gastro/cancer_recto.pdf
112. Chaurua-Guindic L. Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento del carcinoma de colon y recto. *Rev Gastroenterol Mex.* 2008;75(2):121-125.
113. Tratamiento del cáncer de recto según la etapa [Internet]. Cancer.org. 2016 [cited 23 March 2016]. Available from: <http://www.cancer.org/espanol/cancer/colonyrecto/guiadetallada/cancer-colorrectal-treating-by-stage-rectum>
114. Williams., Hoffman B, Pérez Tamayo Ruiz A. Ginecología. México [etc.]: McGrawHill Education; 2014
115. American Cancer Society, Como actúan los medicamentos de quimioterapia (sede web), última actualización 08/03/2015, última revisión: 08/03/2015, Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002996-pdf.pdf>
116. Domarus A, Farreras Valentí P, Rozman C. Medicina interna. Barcelona: Doyma; 2012.
117. DeCherney A. Current diagnosis and treatment. New York: McGraw-Hill Medical; 2007.
118. Díaz-Rubio E, García-Conde J. Oncología clínica básica. Madrid: Arán Ediciones; 2000.

119. Seom.org. Qué es, cómo funciona y tipos de quimioterapia [Internet]. 2016 [cited 18 February 2016]. Disponible en: <http://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer/guia-actualizada/que-es-como-funciona-y-tipos-de-quimioterapia?start=1>
120. Perry M, Doll D, Freter C. Perry's The Chemotherapy Source Book. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
121. DeVita V, Hellman S, Rosenberg S. Cancer Principles and Practice of Oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p 619 - 624
122. [Internet]. Institut Català d'Oncologia 2016 [cited 20 February 2016]. Available from: http://www.informatica.uned.es/cisiad/dvd-2013/m13-farmacos/Tema1_cap3.pdf
123. Robertson S. Historia de la Quimioterapia [Internet]. News-Medical.net. 2009 [cited 20 February 2016]. Available from: [http://www.news-medical.net/health/History-of-Chemotherapy-\(Spanish\).aspx](http://www.news-medical.net/health/History-of-Chemotherapy-(Spanish).aspx)
124. Bruce C. Baguley. A BRIEF HISTORY OF CANCER CHEMOTHERAPY. By Academic Press 2002. [Epub ahead of print]. Disponible en: <http://marc.barritault.bio.free.fr/Anticancer%20Drug%20Development/Chapter01.pdf>
125. Cajaraville G, Carreras M, Massó J, Tamés M. Oncología. Farmacia Hospitalaria.
126. 1. Insa A, Chirivella I, Lluch A. Tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama operable. Medicina Clínica. 2006;126(8):295-303.

127. 2. Schlesinger Wug A. Farmacovigilancia intensiva del tratamiento quimioterápico de pacientes con cáncer de mama en el Instituto de Cancerología y Hospital Dr. Bernardo del Valle S. –INCAN- . [Química Farmacéutica]. Universidad de San Carlos de Guatemala; 2013. 2. Schlesinger Wug A. Farmacovigilancia intensiva del tratamiento quimioterápico de pacientes con cáncer de mama en el Instituto de Cancerología y Hospital Dr. Bernardo del Valle S. –INCAN- . [Química Farmacéutica]. Universidad de San Carlos de Guatemala; 2013
128. NCCN Guidelines. Breast Cancer. 3rd ed. US; 2015.
129. Uptodate.com. Overview of the management of primary colon cancer [Internet]. 2016 [cited 26 February 2016]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-primary-colon-cancer?source=search_result&search=TRATAMIENTO+DEL+CANCER+DE+COLON&selectedTitle=1~150
130. NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology. Rectal Cancer. 2nd ed. US; 2015.
131. The Importance of Planned Dose of Chemotherapy on Time: Do We Need to Change Our Clinical Practice?. *The Oncologist*. 1998; (3):365-368.
132. Norton L. Evolving concepts in the systemic drug therapy of breast cancer. *Semin Oncol* 1997;24(suppl 10):S3-S10.
133. Hryniuk WM, Bush H. The importance of dose intensity in chemotherapy of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1984;2:1281-8.

134. Hryniuk W, Levine MN. Analysis of dose intensity for adjuvant chemotherapy trials in stage II breast cancer. *J Clin Oncol* 1986;4:1162-1170.
135. Hryniuk W. Average relative dose intensity and the impact on design of clinical trials. *Semin Oncol* 1987;14:65-74.
136. Hryniuk W, Frei E, Wright F. A single scale for measuring dose intensity of all chemotherapy regimens in breast cancer: summation dose intensity. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:114a
137. Shayne M, Crawford J, Dale D, Culacova E, Lyman G. Predictors of reduced dose intensity in patients with early-stage breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res and Treat* 2006; 100: 255-62
138. Epelbaum R, Faraggi D, Ben-Arie Y, Ben-Shahar M, Haim N, Ron Y et al. Survival of diffuse large cell lymphoma. A multivariate analysis including dose intensity variables. *Cancer*. 1990;66(6):1124-1129.
139. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla C. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med*. 1995;332(14):901-6.
140. Kwak LW, Halpern J, Olshen RA, Horning SJ. Prognostic significance of actual dose intensity in diffuse large-cell lymphoma: results of a tree-structured survival analysis. *J Clin Oncol*. 1990;8(6):963-77
141. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla C. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med*. 1995;332(14):901-6.

142. Budman DR, Berry DA, Cirrincione CT, Henderson IC, Wood WC, Weiss RB, et al. Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. The Cancer and Leukemia Group B. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(16):1205–11
143. Luciani A, Bertuzzi C, Ascione G, Di Gennaro E, Bozzoni S, Zonato S, et al. Dose intensity correlate with survival in elderly patients treated with chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2009;66:94–6
144. Loibl S, Skacel T, Nekljudova V, Lück H, Schwenkglenks M, Brodowicz T et al. Evaluating the impact of Relative Total Dose Intensity (RTDI) on patients' short and long-term outcome in taxane- and anthracycline-based chemotherapy of metastatic breast cancer- a pooled analysis. *BMC Cancer.* 2011;11(1):131.
145. Bosly A, Bron D, Van Hoof A, De Bock R, Berneman Z, Ferrant A et al. Achievement of optimal average relative dose intensity and correlation with survival in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with CHOP. *Annals of Hematology.* 2007;87(4):277-283.
146. Neelima Denduluri, MDa; Debra A. Patt, MDb; Yunfei Wang, PhDc; Menaka Bhor, PhDd; Xiaoyan Li, PhDc; Anne M. Favret, et. Al. Dose Delays, Dose Reductions, and Relative Dose Intensity in Patients With Cancer Who Received Adjuvant or Neoadjuvant Chemotherapy in Community Oncology Practices. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network.* 2015;13(11)1383-1339.
147. Lyman G. Incidence and Predictors of Low Dose-Intensity in Adjuvant Breast Cancer Chemotherapy: A Nationwide Study of Community Practices. *Journal of Clinical Oncology.* 2003;21(24):4524-4531.
148. Lyman G. Incidence and Predictors of Low Chemotherapy Dose-

- Intensity in Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma: A Nationwide Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(21):4302-4311.
149. Field KM, Kosmider S, Jefford M, Michael M, Jennens R, Green M, Gibbs P. Chemotherapy Dosing Strategies in the Obese, Elderly, and Thin Patient: Results of a Nationwide Survey. *Journal Of Oncology Practice (Aust)*, 2008; 4; 108-113
 150. Leonard C, Miles D, Thomas R, Nussey F. Impact of neutropenia on delivering planned adjuvant chemotherapy: UK audit of primary breast cancer patients. *Br J Cancer* 2003; 89: 2062-8.
 151. Thigpen J. Appropriate Chemotherapy Dosing for Obese Adult Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Yearbook of Medicine*. 2012;121-122.
 152. Chirivella I, Bermejo B, Insa A, Pérez-Fidalgo A, Magro A, Rosello S, et al. Optimal delivery of anthracycline-based chemotherapy in the adjuvant setting improves outcome of breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2009;114:479-484
 153. Lyman G. Guidelines of the National Comprehensive Cancer Network on the Use of Myeloid Growth Factors with Cancer Chemotherapy: A Review of the Evidence. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* [Internet]. 2005 [cited 27 March 2016];3(4):557-571. Available from: <http://www.jnccn.org/content/3/4/557.full.pdf+html>
 154. Quiñones Ribas C, Ponton Sivillá J, Margelá- Vila M, Cirauqui Cirauqui B, Modamio Charles P, Mariño Hernández E et al. Intensidad de dosis recibida en el tratamiento quimioterápico del Cáncer de mama. *Farmacia Hospitalaria*. 2007; 31(5):270-275.
 155. Vavra K, Saadeh C, Rosen A, Uptigrove C, Srkalovic G. Improving the Relative Dose Intensity of Systemic Chemotherapy in a Community-Based Outpatient Cancer Center. *Journal of Oncology Practice*. 2013;9(5):e203-e211.

8. FIGURAS

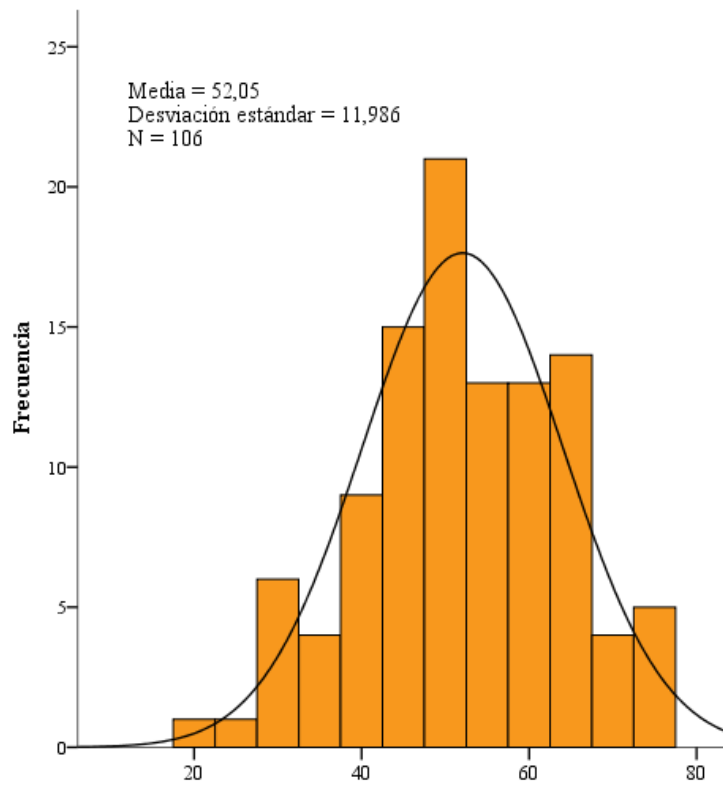


Figura 1. Histograma de las frecuencias observadas en edad.

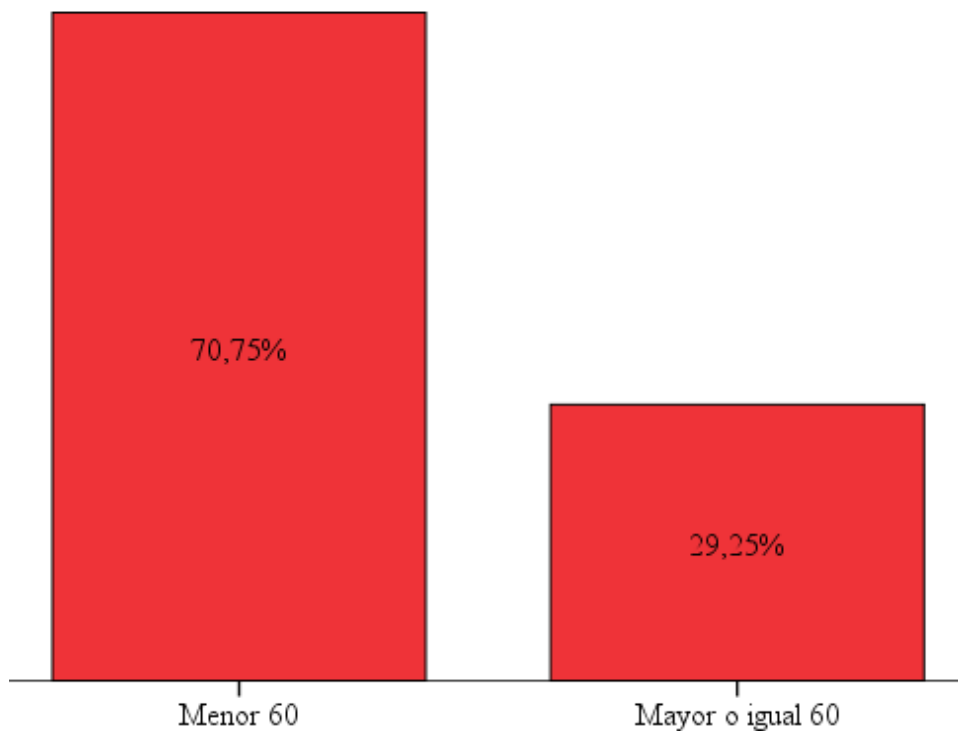


Figura 2. Gráfico de barras de la frecuencia de mayores y menores de 60 años

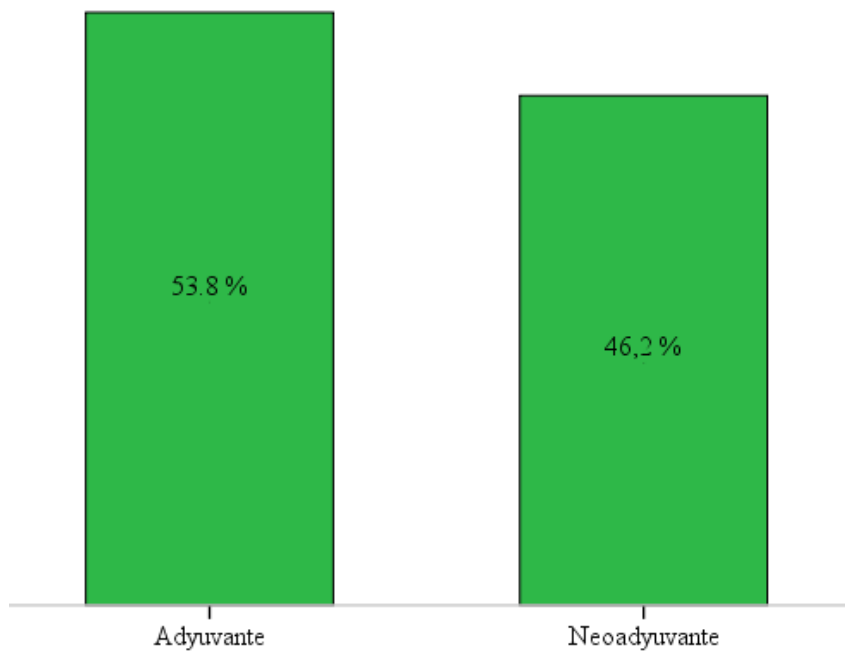


Figura 3. Frecuencias de la Intensión de la Quimioterapia observadas en el estudio.

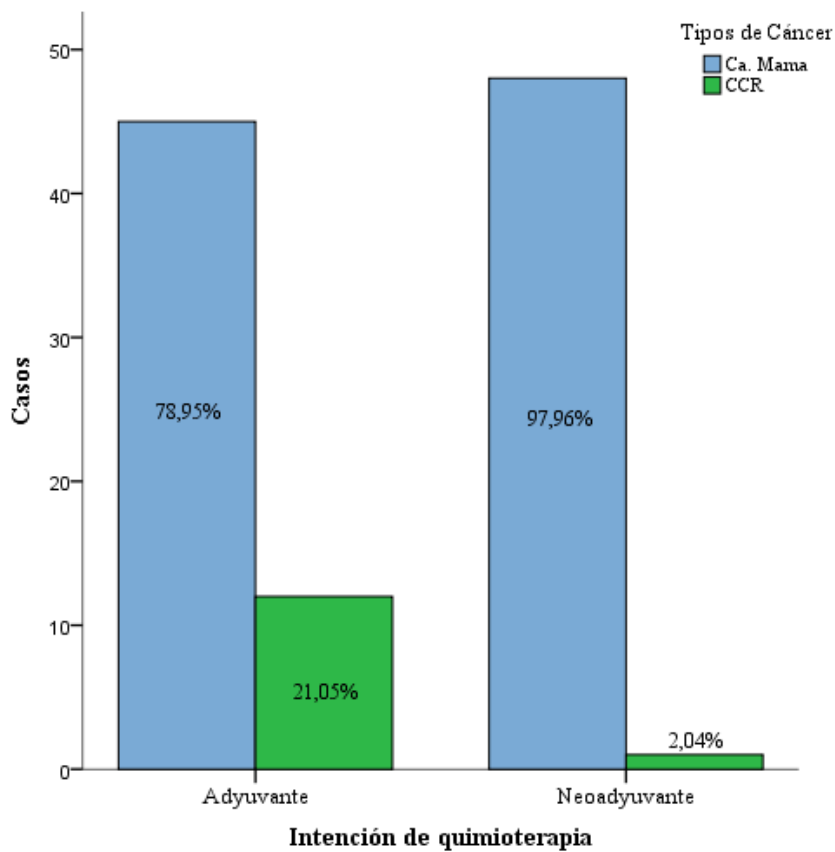


Figura 4. Frecuencia del tipo de Cáncer en función de la Intensión de la quimioterapia.

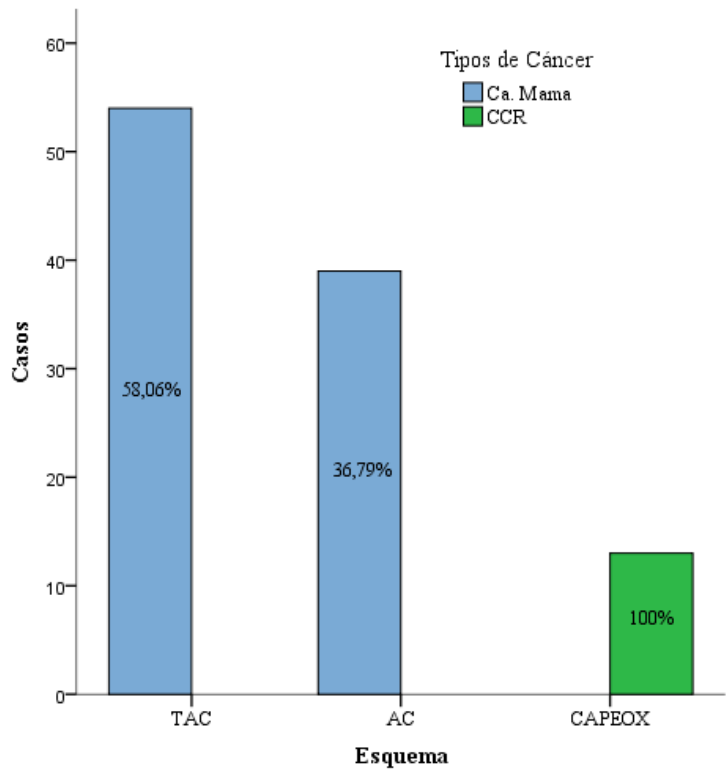


Figura 5. Frecuencia del tipo de cáncer en función de los esquemas de quimioterapia.

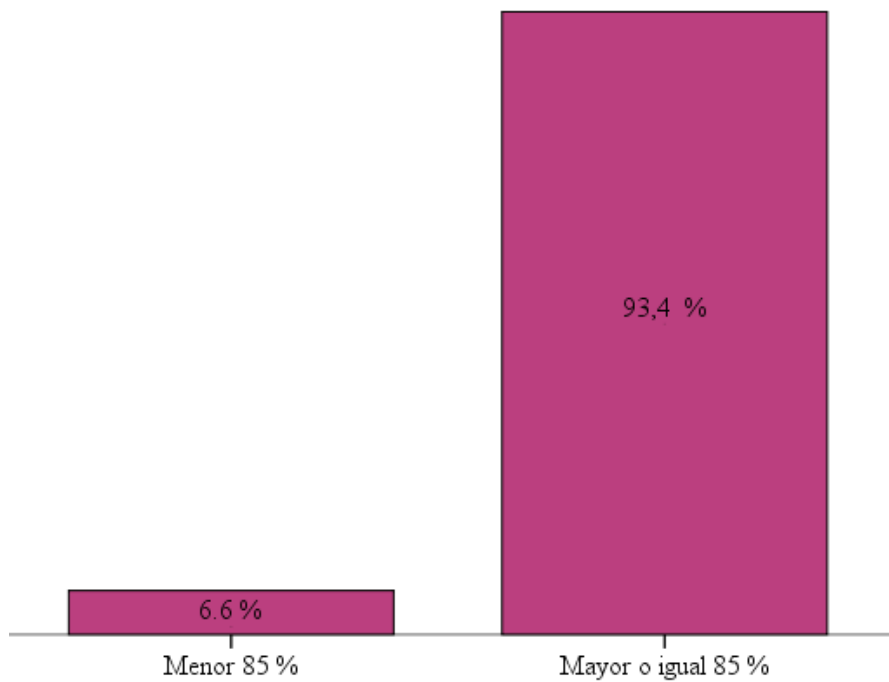


Figura 6. Frecuencia de la Intensidad de Dosis Relativa Total (IDRT) observada en el estudio.

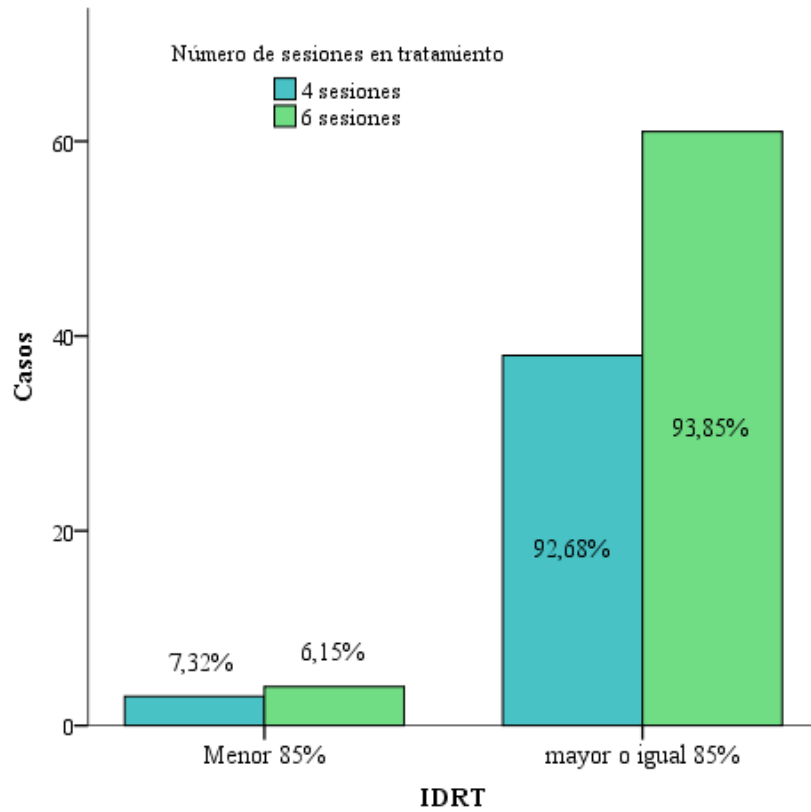


Figura 7. Frecuencia del IDRT en los grupos de pacientes que recibieron cuatro y seis sesiones de quimioterapia.

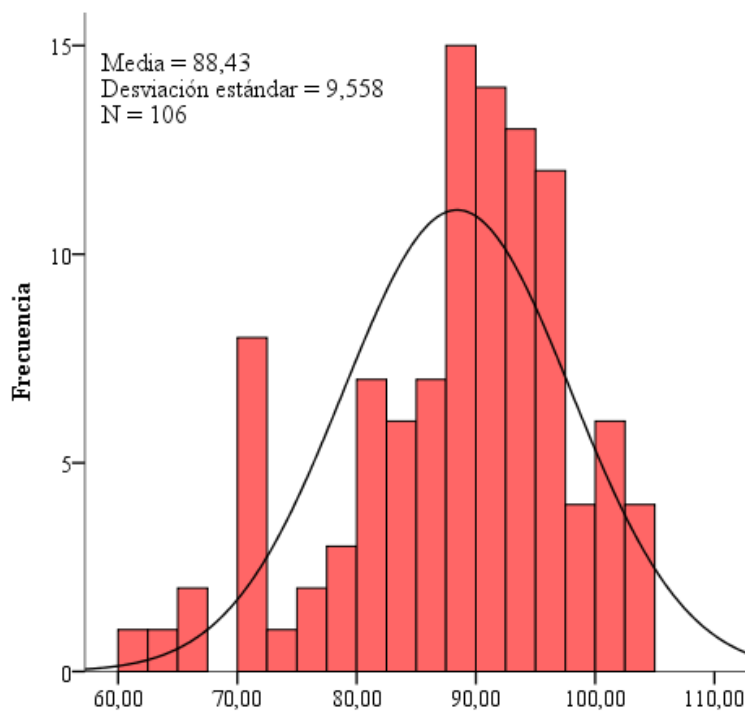


Figura 8. Histograma de las frecuencias observadas en Intensidad de Dosis Relativa Total Recibida (IDRTR)

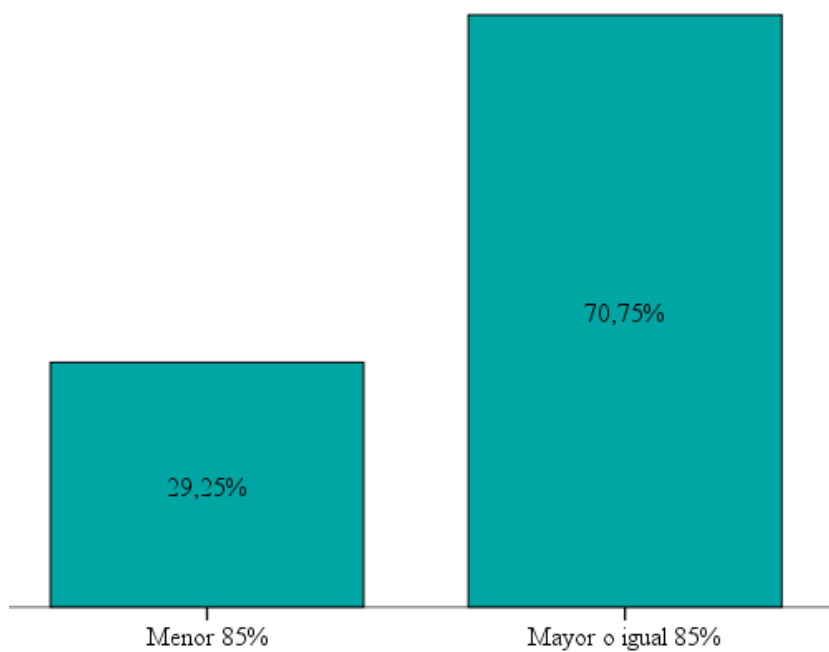


Figura 9. Gráfico de Barras de la frecuencia de la Intensidad de Intensidad de Dosis Relativa Total Recibida (IDRTR)

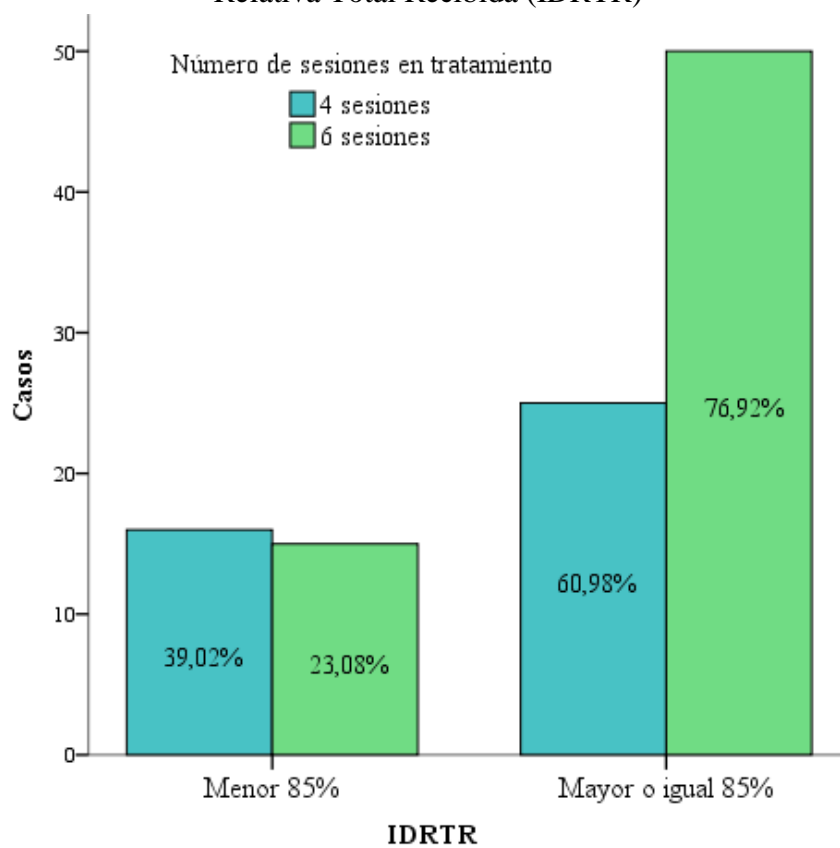


Figura 10. Frecuencia del IDRTR en los grupos de pacientes que recibieron cuatro y seis sesiones de quimioterapia.

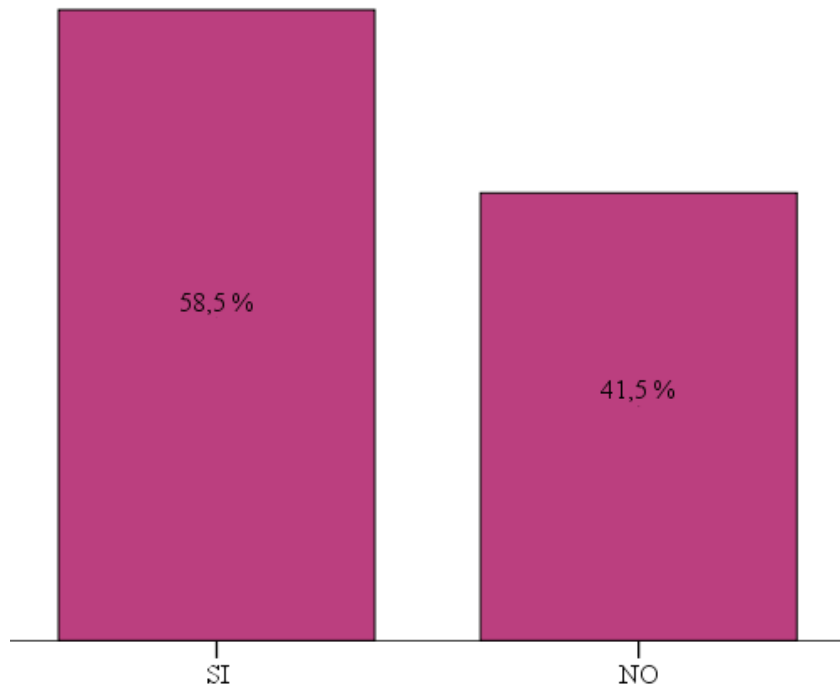


Figura 11. Gráfico de Barras de porcentaje de Retrasos

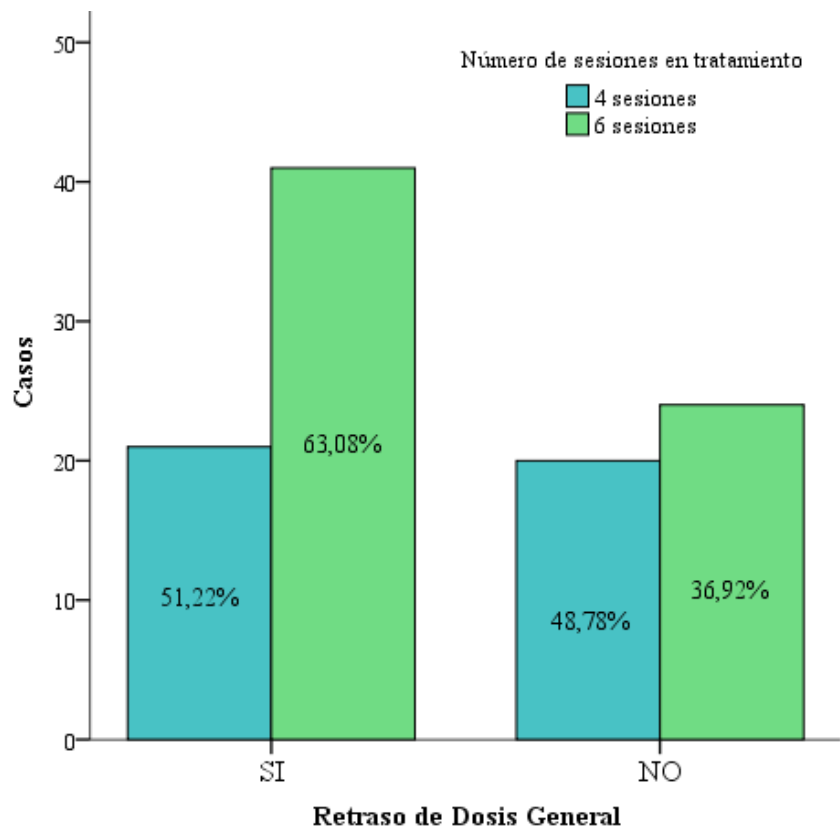


Figura 12. Gráfico de Barras de la frecuencia de Retraso de Dosis en el grupo de pacientes que recibieron seis y cuatro sesiones de quimioterapia.

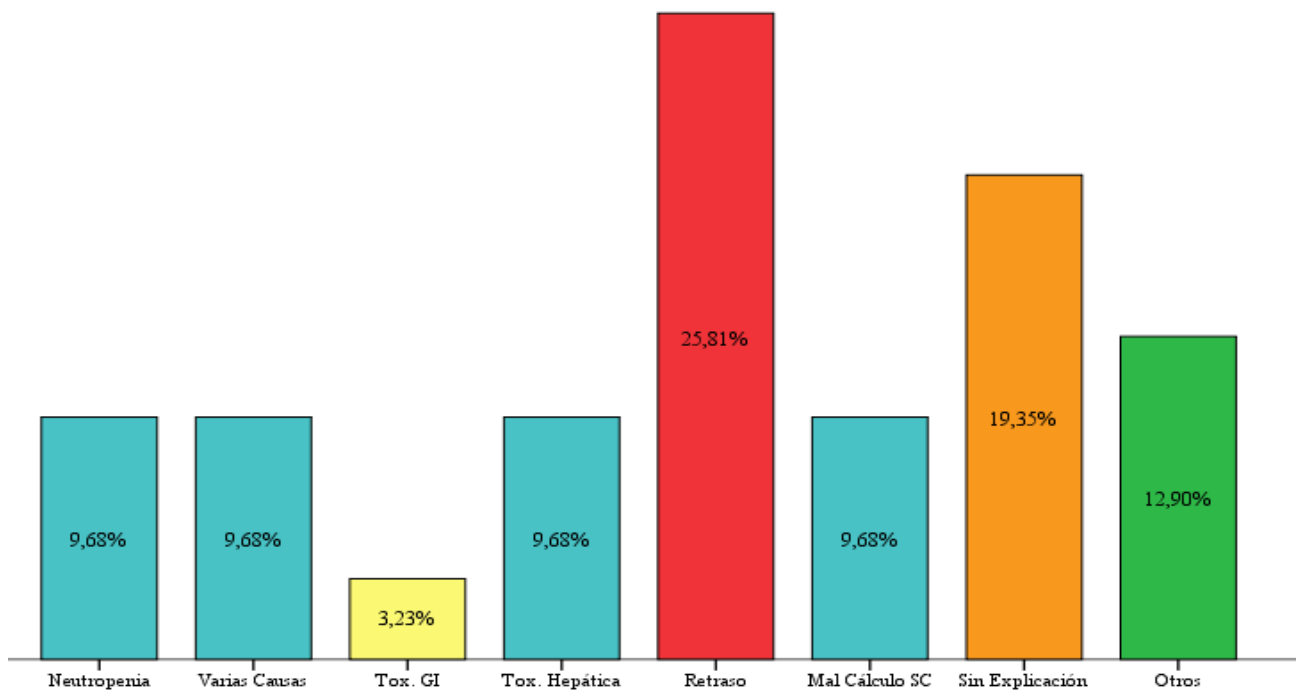


Figura 13. Gráfico de Barras de la frecuencia de las Causas de Reducción de IDR en el total de la muestra (n=106).

9. TABLAS

Tabla 1. Frecuencias observadas para la Intensidad de Dosis Relativa por ciclos en los grupos de cuatro y seis sesiones

		Casos	< 85%	Casos	≥ 85%
Grupo 1	Ciclo 1	3	7,32%	38	92,68%
	Ciclo 2	2	4,88%	39	95,12%
	Ciclo 3	5	12,20%	36	87,80%
	Ciclo 4	5	12,20%	36	87,80%
Grupo 2	Ciclo 1	1	1,54%	64	98,46%
	Ciclo 2	3	4,62%	62	95,38%
	Ciclo 3	3	4,62%	62	95,38%
	Ciclo 4	3	4,62%	62	95,38%
	Ciclo 5	4	6,15%	61	93,85%
	Ciclo 6	6	9,23%	59	90,77%

Tabla 2. Frecuencias observadas para la Intensidad de Dosis Relativa Recibida por ciclos en los grupos de cuatro y seis sesiones

		Casos	< 85%	Casos	≥ 85%
Grupo 1	Ciclo 1	3	7,32%	38	92,68%
	Ciclo 2	25	60,98%	16	39,02%
	Ciclo 3	18	43,90%	23	56,10%
	Ciclo 4	21	51,22%	20	48,78%
Grupo 2	Ciclo 1	1	1,54%	64	98,46%
	Ciclo 2	25	38,46%	40	61,54%
	Ciclo 3	27	41,54%	38	58,46%
	Ciclo 4	18	27,69%	47	72,31%
	Ciclo 5	25	38,46%	40	61,54%
	Ciclo 6	26	40,00%	39	60,00%

Tabla 3 Frecuencias observadas en el retraso de dosis al inicio de cada ciclo en los grupos de cuatro y seis sesiones

		Casos	SI	Casos	NO
Grupo 1	Ciclo 2	16	39,02%	25	60,98%
	Ciclo 3	3	7,32%	38	92,68%
	Ciclo 4	7	17,07%	34	82,93%
Grupo 2	Ciclo 2	15	23,08%	50	76,92%
	Ciclo 3	15	23,08%	50	76,92%
	Ciclo 4	6	9,23%	59	90,77%
	Ciclo 5	13	20,00%	52	80,00%
	Ciclo 6	7	10,77%	58	89,23%

Tabla 4. Resumen de la tabulación cruzada entre las variables IDRTR y edad en función de las sesiones.

Número de sesiones	Edad (años)	IDRTR		TOTAL	
		Menor 85%	Mayor o igual 85%		
6 sesiones	Menor 60	Casos	12	34	46
		%	26,09%	73,91%	100,00%
	Mayor o igual 60	Casos	3	16	19
		%	15,79%	84,21%	100,00%
	TOTAL	Casos	15	50	65
		%	23,08%	76,92%	100,00%
4 sesiones	Menor 60	Casos	12	17	29
		%	41,38%	58,62%	100,00%
	Mayor o igual 60	Casos	4	8	12
		%	33,33%	66,67%	100,00%
	TOTAL	Casos	16	25	41
		%	39,02%	60,98%	100,00%
TOTAL	Menor 60	Casos	24	51	75
		%	32,00%	68,00%	100,00%
	Mayor o igual 60	Casos	7	24	31
		%	22,58%	77,42%	100,00%
	TOTAL	Casos	31	75	106
		%	29,25%	70,75%	100,00%

Total $p=0,361^{NS}$

Seis Sesiones $p=0,522^{NS}$

Cuatro Sesiones $p=0,734^{NS}$.

Tabla 5. Resumen de la tabulación cruzada entre IDRTR y Tipos de Cáncer.

Tipos de Cáncer	IDRTR		TOTAL	
	Menor 85%	Mayor o igual 85%		
Ca. Mama	Casos	21	72	93
	%	22,58%	77,42%	100,00%
CCR	Casos	10	3	13
	%	76,92%	23,08%	100,00%
TOTAL	Casos	31	75	106
	%	29,25%	70,75%	100,00%

Total: ($p \leq 0,0001^{***}$, $CC = 0,356$)

Tabla 6. Resumen de la tabulación cruzada entre IDRTR y TIPO DE CANCER en función de la INTENCIÓN DE QUIMIOTERAPIA.

Intención de Quimioterapia	Tipo de Cáncer		IDRTR		TOTAL
			Menor 85%	Mayor o igual 85%	
Aduvante	Ca. Mama	Casos	14	31	45
		%	31,11%	68,89%	100,00%
	CCR	Casos	9	3	12
		%	75,00%	25,00%	100,00%
	TOTAL	Casos	23	34	57
		%	40,35%	59,65%	100,00%
Neoadyuvante	Ca. Mama	Casos	7	41	48
		%	14,58%	85,42%	100,00%
	CCR	Casos	1	0	1
		%	100,00%	0,00%	100,00%
	TOTAL	Casos	8	41	49
		%	16,33%	83,67%	100,00%

Aduvante: ($p = 0,009^{**}$, $CC = 0,343$ $p = 0,006^{**}$)

Neoadyuvante: $p = 0,163^{NS}$

Tabla 7. Resumen de tabulación cruzada entre IDRTR y ESQUEMA en función de las sesiones

Número de sesiones	Esquema	IDRTR		TOTAL	
		Menor 85%	Mayor o igual 85%		
6 sesiones	TAC	Casos	7	47	54
		%	12,96%	87,04%	100,00%
	CAPEOX	Casos	8	3	11
		%	72,73%	27,27%	100,00%
	TOTAL	Casos	15	50	65
		%	23,08%	76,92%	100,00%
4 sesiones	AC	Casos	14	25	39
		%	35,90%	64,10%	100,00%
	CAPEOX	Casos	2	0	2
		%	100,00%	0,00%	100,00%
	TOTAL	Casos	16	25	41
		%	39,02%	60,98%	100,00%
Total	TAC	Casos	7	47	54
		%	12,96%	87,04%	100,00%
	AC	Casos	14	25	39
		%	35,90%	64,10%	100,00%
	CAPEOX	Casos	10	3	13
		%	76,92%	23,08%	100,00%
	TOTAL	Casos	31	75	106
		%	29,25%	70,75%	100,00%

Total (X^2 gl₂ = 22,034 $p \leq 0,0001$ ***) (CC= 0,415)

Seis sesiones: (p= 0,001**, CC= 0,470 $p \leq 0,0001$ ***)

Cuatro sesiones: p = 0,059^{NS}

Tabla 8. Resumen de tabulación cruzada entre IDRTR y Retrasos en función al tipo de cáncer, intención de quimioterapia y esquema.

Retraso de dosis	Tipo de Cáncer	Intención de Quimioterapia	Esquema	IDRTR					
				menor 85%		mayor o igual 85%		Total	
				Casos	%	Casos	%	Casos	%
SI	Ca. Mama	Adyuvante	TAC	3	20,00%	12	80,00%	15	100,00%
			AC	8	66,67%	4	33,33%	12	100,00%
			TOTAL	11	40,74%	16	59,26%	27	100,00%
		Neoadyuvante	TAC	2	11,80%	15	88,24%	17	100,00%
			AC	3	37,50%	5	62,50%	8	100,00%
			TOTAL	6	24,00%	19	76,00%	25	100,00%
	CCR	Adyuvante	CAPEOX	8	88,89%	1	11,11%	9	100,00%
			TOTAL	8	88,89%	1	11,11%	9	100,00%
		Neoadyuvante	CAPEOX	1	100,00%	0	0,00%	1	100,00%
			TOTAL	1	100,00%	0	0,00%	1	100,00%
	Total	Adyuvante	TAC	3	20,00%	12	80,00%	15	100,00%
			AC	8	66,67%	4	33,33%	12	100,00%
			CAPEOX	8	88,89%	1	11,11%	9	100,00%
			TOTAL	19	52,78%	17	47,22%	36	100,00%
		Neoadyuvante	TAC	2	11,80%	15	88,24%	17	100,00%
			AC	3	37,50%	5	62,50%	8	100,00%
CAPEOX			1	100,00%	0	0,00%	1	100,00%	
TOTAL			7	26,92%	19	73,08%	26	100,00%	

Si retraso (Ca mama-adyuvante): (X^2 gl₁ = 6,014 p=0,014 *) Si retraso (Ca mama-neoadyuvante): (X^2 gl₁ = 1,176 p=0,671^{NS})

Retraso de dosis	Tipo de Cáncer	Intención de Qimioterapia	Esquema	IDRTR						
				menor 85%		mayor o igual 85%		Total		
				Casos	%	Casos	%	Casos	%	
NO	Ca. Mama	Adyuvante	TAC	1	12,50%	7	87,50%	8	100,00%	
			AC	2	20,00%	8	80,00%	10	100,00%	
			TOTAL	3	16,67%	15	83,33%	18	100,00%	
		Neoadyuvante	TAC	1	7,14%	13	92,86%	14	100,00%	
			AC	1	11,11%	8	88,89%	9	100,00%	
			TOTAL	2	8,70%	21	91,30%	23	100,00%	
	CCR	Adyuvante	CAPEOX	1	33,33%	2	66,67%	3	100,00%	
			TOTAL	1	33,33%	2	66,67%	3	100,00%	
		Neoadyuvante	CAPEOX	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	
			TOTAL	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	
		Total	Adyuvante	TAC	1	12,50%	7	87,50%	8	100,00%
				AC	2	20,00%	8	80,00%	10	100,00%
	CAPEOX			1	33,33%	2	66,67%	3	100,00%	
	TOTAL			4	19,05%	17	80,95%	21	100,00%	
	Neoadyuvante		TAC	1	7,14%	13	92,86%	14	100,00%	
			AC	1	11,11%	8	88,89%	9	100,00%	
CAPEOX			0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%		
TOTAL			2	8,70%	21	91,30%	23	100,00%		

No retraso (Ca mama-adyuvante): ($X^2 gl_1 = 0,180 p=0,671^{NS}$) No retraso (Ca mama-neoadyuvante): ($X^2 gl_1 = 109 p=0,742^{NS}$)

Tabla 9. Pruebas no paramétricas entre la IDR y la IDRTR

	WILCOXON	FRIEDMAN
IDR - IDRTR	$p \leq 0.001$	$p \leq 0.001$
CICLO 1	1,000	1,000
CICLO 2	$p \leq 0.001$	$p \leq 0.001$
CICLO 3	$p \leq 0.001$	$p \leq 0.001$
CICLO 4	$p \leq 0.001$	$p \leq 0.001$
CICLO 5	$p \leq 0.001$	$p \leq 0.001$
CICLO 6	$p \leq 0.001$	$p \leq 0.001$

10. ANEXOS

ANEXO 1

CARTA DE CONFIDENCIALIDAD

Por medio de este documento queremos comunicar al Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” que la información que obtendremos de las Historias Clínicas de los pacientes del servicio de oncología que recibieron quimioterapia en el 2014 y 2015 será utilizada de forma confidencial y que la misma tiene fines académicos.

También tiene el fin de comunicar el resultado de la investigación al hospital, además esta información será manejada únicamente por los dos investigadores, el director de la tesis y la tutora metodológica.

Tienen nuestro compromiso de proteger la confidencialidad de la información clínica que custodiamos.

Quito..... dede 20

Berenice Fernanda Rosero Arellano
CI: 1724160260
Telf: 0999963479 / 022616444
e-mail: b3r3_fer@hotmail.com

Ricardo Xavier Noriega Espinoza
CI: 1716757388
Telf: 0983303935 / 023443459
e-mail: ricardo.ctr21@gmail.com