

#1

CUADERNOS DE ONCOLOGÍA

**Tipos de cáncer más
frecuentes en el Ecuador:**
Consideraciones para su control

ISBN: 978-9942-44-849-1



SOLCA
NÚCLEO DE QUITO

SOLCA, Núcleo de Quito

Cuadernos de Oncología No. 1

Tipos de cáncer más frecuentes en el Ecuador:

Consideraciones para su control.

Autoridades:

Dr. Jorge Cevallos J.

Presidente

Dr. Rómulo García Sosa

Vicepresidente

Dr. Henry Caballero

Director Médico

Cnrl. Benjamín Núñez

Director Administrativo Financiero

Comisión Médica del Consejo Directivo:

Checa Fernando

Hidalgo Ramiro

León Eduardo

Autores:

Tarupi Wilmer (Coordinador)

Puente Raúl (Coordinador)

Leone Paola

Villacrés David

Escalante Karolyn

Daza Alfredo

Molina Mayra

Corrección de Estilo:

Díaz Nicolás

Diseño y Diagramación:

Ramos Lucas

Quito, Primera Edición

ISBN: 978-9942-44-849-1

Cómo citar:

Tarupi W, Puente-Vallejo R, Leone PE, Villacrés D, Escalante K, Daza A, Molina M. Tipos de cáncer más frecuentes en el Ecuador: consideraciones para su control. Cuadernos de Oncología No. 1. Quito: SOLCA Quito; 2024. 63 p.

Este cuaderno cumplió con un proceso de revisión por pares.

Los conceptos emitidos son responsabilidad de los autores y no comprometen el criterio de los editores o de la

Sociedad de Lucha Contra el Cáncer, Núcleo de Quito.



Sociedad de Lucha contra el Cáncer, Núcleo de Quito

Avenida Eloy Alfaro 5394 y De los Pinos

Teléfono: 096 333 3000

www.solcaquito.org.ec

AUTORES

Wilmer Tarupi

Médico Cirujano; Magíster en Epidemiología; Doctor en Salud Pública. Desde 2019 es Formador Regional de la Iniciativa Global para el Desarrollo de Registros de Cáncer de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (GICR-IARC). Actualmente es Coordinador del Registro Nacional de Tumores, SOLCA, Núcleo de Quito.

Raúl Puente

Médico; Especialista en Radioterapia; Máster en Docencia Universitaria. Docente de pregrado y posgrado en varias universidades. Miembro activo de la Sociedad Ecuatoriana de Oncología. Actualmente es Médico tratante de Radioterapia y Jefe de Docencia en SOLCA, Núcleo de Quito.

Paola Leone

Doctora en Ciencias (PhD) por la Universidad Autónoma de Madrid. Carrera científica desde Postdoctoral a Jefe de grupo, en 15 laboratorios de Buenos Aires, Granada, Londres, Madrid, Quito y Salamanca. Actualmente es Coordinadora del Laboratorio de Genética y Genómica de SOLCA, Núcleo de Quito.

David Villacrés

Médico Cirujano; Oncólogo Clínico; Formación académica en el Instituto de Enfermedades Neoplásicas de Lima-Perú. Docente de pregrado y posgrado de Oncología Clínica de la Universidad Central del Ecuador. Miembro activo de la Escuela Latinoamericana de Oncología. Actualmente es Médico tratante de Oncología Clínica en SOLCA, Núcleo de Quito.

Karolyn Escalante

Médica Cirujana; Especialista en Cirugía General y en Cirugía Oncológica. Secretaria de la Sociedad de Patología Mamaria - SEPAM Pichincha. Docente de posgrado de Cuidados Paliativos de la Universidad UTE. Actualmente es Médica tratante de Cirugía Oncológica en SOLCA, Núcleo de Quito.

Alfredo Daza

Médico Cirujano por la Universidad Mayor de San Simón - Cochabamba Bolivia. Cirujano General por la Universidad Internacional del Ecuador. Cirujano Oncólogo por la Universidad Central del Ecuador. Actualmente es Médico tratante de Cirugía Oncológica en SOLCA, Núcleo de Quito.

Mayra Molina

Médica General y Especialista en Urología por la Universidad Central del Ecuador; Máster en cáncer de próstata hormonosensible y resistente a la castración por la Universidad de Salamanca España. Actualmente es Médica tratante de Urología y miembro del Comité oncológico urológico en SOLCA, Núcleo de Quito.

CONTENIDO

Presentación	7
Cáncer de cuello uterino	9
Implicaciones desde la clínica	12
Implicaciones desde la genética	14
Implicaciones desde la cirugía	16
Implicaciones desde la radioterapia	17
Cáncer de mama	23
Implicaciones desde la clínica	25
Implicaciones desde la genética	27
Implicaciones desde la cirugía	31
Implicaciones desde la radioterapia	32
Cáncer de Próstata	37
Implicaciones desde la clínica	39
Implicaciones desde la genética	43
Implicaciones desde la cirugía	46
Implicaciones desde la radioterapia	47
Cáncer de Colon y Recto	53
Implicaciones desde la clínica	55
Implicaciones desde la genética	57
Implicaciones desde la cirugía	59
Implicaciones desde la radioterapia	60

PRESENTACIÓN

El cáncer constituye una enfermedad prevalente a nivel global que repercute en la calidad de vida de millones de personas. Anualmente se reportan 19,3 millones de nuevos casos y cerca de 10 millones de muertes por cáncer en el mundo, situación que lo convierte en un desafío para la salud pública mundial.

Dentro de las ciencias de la salud hay interés por comprender la existencia de células mutantes que crecen y se diseminan sin control, que se vuelven “inmortales” adquiriendo la capacidad de formar tumores malignos que pueden sustituir a tejidos normales en su proceso de diferenciación. En ese sentido, se han realizado esfuerzos por identificar factores de riesgo, generar protocolos diagnósticos y buscar alternativas terapéuticas que contrarresten este comportamiento anormal, complejo y diverso en el crecimiento y diferenciación celular. Toda vez que se busca fortalecer el compromiso mundial bajo el objetivo de desarrollo sostenible número tres (ODS 3), de reducir la mortalidad prematura por enfermedades no transmisibles mediante la prevención, tratamiento para lograr el bienestar y una mejor calidad de vida.

Si no se toman medidas oportunas, el cáncer a nivel mundial tendrá un costo de 25 billones de dólares entre el 2020 y 2050, equivalente a un impuesto anual del 0,55% del PIB global con posibles repercusiones en áreas de la salud, educación y fuerza laboral. Este antecedente convierte al cáncer en un factor fundamental dentro del desarrollo económico de un país, debido a la reducción de productividad, pérdidas laborales y desempleo; así como a la repercusión en la vida diaria y la salud emocional del paciente y sus familiares que los tiene a su cuidado. Por lo tanto, una inversión en promoción, prevención, diagnóstico y tratamiento oportuno generaría beneficios socioeconómicos, supervivencia con mejor calidad de vida, permitiendo la reintegración del paciente a su actividad productiva, y reduciendo, en definitiva, el impacto del cáncer en la salud pública.

Se estima que durante el año 2020 se diagnosticaron 29.273 casos de cáncer (54,9% en mujeres y 45,1% en hombres) en Ecuador, y se proyecta que para el año 2035 se diagnosticarán 46.619 casos (24.862 en mujeres y 21.757 en hombres); esto significa un incremento del 59,3%. En cuanto a la mortalidad, en el 2020 se registraron 15.123 muertes por cáncer (51,7% en mujeres y 48,3% en hombres), y se prevé que en el año 2035 fallecerán por cáncer 25.452 personas (50,8% en mujeres y 49,2% en hombres), significando un incremento del 68,3%. Tanto en

hombres como en mujeres, y tanto en el número de casos nuevos como en el número de muertes, el incremento en Ecuador es superior al promedio mundial. Frente a este panorama, la Asamblea Mundial de la Salud recomienda el desarrollo de Planes Nacionales de Control del Cáncer en todos los países, como documentos estratégicos de salud pública que sirvan como hoja de ruta para la prevención y el control del cáncer. En el país contamos con la Estrategia Nacional para la Atención Integral del Cáncer, vigente hasta el 2022, que marca un precedente dentro de las proyecciones de investigación, prevención y tratamiento oportuno, promoviendo políticas e intervenciones preventivas que permitan reducir la mortalidad por cáncer.

En este contexto, SOLCA Núcleo de Quito, como referente nacional en el manejo oncológico al cumplir setenta años de trayectoria como hospital especializado ha mantenido los esfuerzos coordinados para apoyar en la vigilancia epidemiológica, y así generar información veraz que pueda estar a disposición de la comunidad académica y el público en general. De esta manera, se busca impulsar la generación de políticas públicas que garanticen el bienestar de la población en los diferentes grupos expuestos a riesgos.

Con el afán de aportar con información que dé cuenta de la situación actual del manejo multidisciplinario del cáncer, presentamos la **serie Cuadernos de Oncología dirigida al personal de salud y a tomadores de decisión**. Para SOLCA Núcleo de Quito, esta serie de publicaciones no periódicas constituye el medio para difundir información especializada sobre la atención y el cuidado del paciente con cáncer. En este primer número se aborda los cuatro tipos de cáncer más prevalentes en nuestro medio: cuello del útero, mama, próstata y colon-recto. Esperamos también que sea una herramienta de apoyo para los profesionales de la salud en su formación continua.

Henry Caballero
Director Médico de SOLCA Núcleo de Quito

CÁNCER DE CUELLO UTERINO

El cáncer de cuello uterino es un problema de salud pública significativo en todo el mundo. Se estima que en 2020 se produjeron 604.127 nuevos casos y 341.831 muertes por este cáncer, representando el cuarto cáncer más diagnosticado, y la cuarta causa de muerte en mujeres (Sung, 2021). Las tasas de incidencia estandarizadas por edad más altas se observan en África oriental, seguida de África meridional, África central y Melanesia (Singh, 2023). En Latinoamérica, las tasas de incidencia más altas fueron documentadas en Bolivia y Paraguay. La mortalidad siguió un patrón similar, con la mayor variación observada en África y el sur de América.

Ecuador presenta una tasa de incidencia de 16 casos por 100.000 mujeres, indicador que lo coloca en una posición intermedia frente a los demás países. El riesgo de morir por esta causa es de 8,2 casos por 100.000

mujeres (Sung, 2021). De acuerdo con GLOBOCAN, se prevé un incremento en el número de casos y en el número de muertes por este tipo de cáncer. En el año 2035, se diagnosticarían 2.264 casos y ocurrirían 1.289 muertes; esto significa un incremento del 47,6% y 58,5% en comparación con el 2020, respectivamente (Sung, 2021) (Figura 1 y 2).

En cuanto a la supervivencia, indicador que evalúa indirectamente el manejo integral de esta patología al interior de los servicios de salud, en el país fue de 52% (Intervalos de confianza al 95%: 49,3 – 54,7) durante el periodo 2010-2014, ubicándolo entre los países con indicadores bajos a nivel mundial. La supervivencia en países de altos ingresos supera el 70% (Allemani, 2018). A pesar de ser una enfermedad prevenible, el cáncer de cuello uterino sigue siendo una de las principales causas de muerte en mujeres en nuestro país.

Figura 1. Número de casos nuevos de cáncer de cérvix en Ecuador, estimados para 2020 – 2035

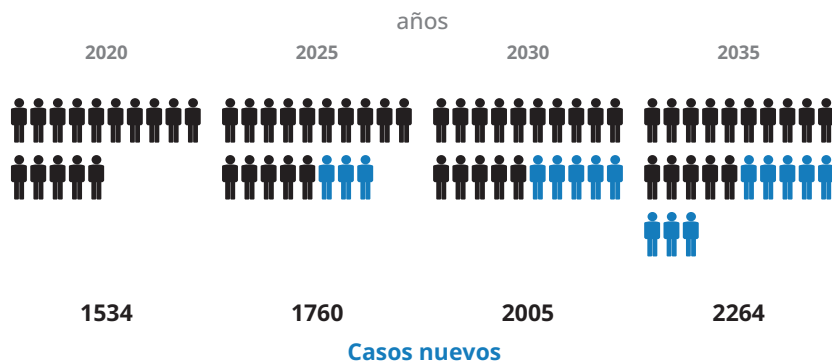
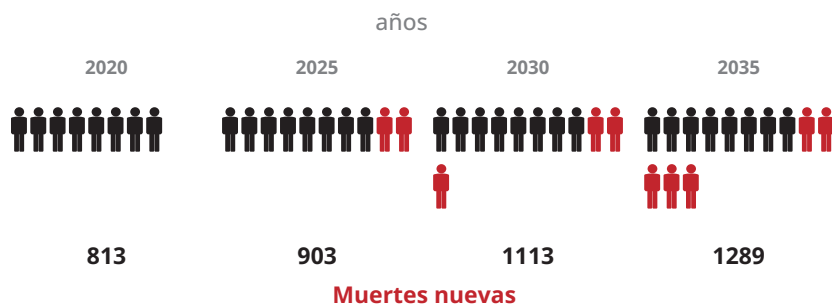


Figura 2. Número de muertes por cáncer de cérvix en Ecuador, estimados para 2020 - 2035



En Quito, de acuerdo con la información reportada por el Registro Nacional de Tumores “Dr. Fabián Corral Cordero”, el análisis de la situación

del cáncer de cuello de útero se fortalece con la información histórica, aportando a la comprensión de la evolución de esta patología en términos

de tendencia. En Quito, las tasas de incidencia disminuyeron significativamente desde el año 1985 hasta el año 2008; a partir de ahí, la tendencia de disminución se estanca y permanece en alrededor de 17 casos por 100.000 mujeres. Como en la mayoría de los países, la disminución inicial se puede atribuir en parte al cambio en la vida de las mujeres en contextos urbanos, pero en este caso, también al programa piloto de tamizaje que permaneció activo entre 1996 y 2007 en la ciudad. Sin embargo, no deja de preocupar el estancamiento de la disminución en la incidencia, ya que además de esta situación, las tasas de mortalidad no disminuyeron desde 1985, manteniéndose en alrededor de 9 muertes por 100.000 mujeres (Cueva, 2022).

Es importante destacar que, durante el período 2015-2019, el 46% de las pacientes se presentó en estadios tardíos (III y IV) al momento del diagnóstico, indicador superior al reportado en el período 2011-2015, que fue de 39%. Es bien sabido que las opciones terapéuticas en los estadios avanzados son reducidas, lo que, a su vez, determina la supervivencia de las pacientes (RNT, 2022). De ahí entonces la necesidad de fortalecer las estrategias de promoción y prevención frente a este tipo de cáncer.

En contexto, la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió estrategias para la eliminación del cáncer de cue-

llo uterino como problema de salud pública: la vacunación contra el Virus del Papiloma Humano (VPH), detección temprana con citología cervical y tratamiento de lesiones precancerosas, con enfoque integral y multidisciplinario en los diferentes niveles de atención. Como meta, la OMS estableció un umbral de tasa de incidencia para todos los países, pero el panorama inicial indica que, en 173 de 185 países o territorios, la incidencia de cáncer de cuello uterino estandarizada por edad en 2020 fue más alta que el umbral establecido por la Iniciativa para la eliminación del cáncer de cuello uterino (4 casos por 100.000 mujeres), tornando a este un desafío importante para la salud pública mundial (Singh, 2023).

Si bien la Estrategia Nacional de Atención Integral del Cáncer publicada en 2017 detalla políticas y líneas de acción específicas para este tipo de cáncer como promover la salud sexual y reproductiva enmarcada en derechos humanos, fortalecer el programa de inmunización universal contra el VPH desde los 9 años, realizar Papanicolaou cada 3 años en mujeres de 21 a 65 años y, en mujeres de 30 a 65 años, realizar citología y pruebas moleculares para VPH cada 5 años (MSP, 2017); es importante considerar la proyección de incremento de casos nuevos y de muertes, así como las implicaciones en el diagnóstico y tratamiento que se detallan a continuación.

Implicaciones desde la clínica

Es fundamental destacar la importancia de los chequeos preventivos para detectar el cáncer de cuello uterino en etapas tempranas, o incluso prevenir su desarrollo. La prueba de Papanicolaou, también conocida como citología cervical, es un examen de detección ampliamente utilizado para detectar cambios anormales en las células cervicales que pueden indicar la presencia de cáncer o lesiones precancerosas. Este chequeo se recomienda para mujeres a partir de los 21 años (ACS, 2020; NCI, 2023; NCCN, 2023). Por otro lado, la prueba del virus del papiloma humano (VPH) también es utilizada para el tamizaje del cáncer de cuello uterino. Se ha evidenciado que es una prueba de detección más sensible y eficaz que otras, y puede identificar con mayor precisión las mujeres con alto riesgo de desarrollar cáncer de cuello uterino.

Una vez diagnosticado el cáncer de cuello uterino, es importante determinar su estadio, ya que este permitirá tomar la mejor decisión en cuanto a tratamiento. Para poder estadificar la extensión del tumor, se toma como referencia las indicaciones de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) las misma que se basan en: el tamaño del tumor, la presencia o ausencia de ganglios y metástasis a distancia.

El tamaño del tumor y sus características así como la extensión a órganos vecinos y compromiso de parametrios y/o ganglios, se determinan por examen físico-clínico, tomografía corporal y/o resonancia magnética de pelvis. Por otro lado, la extensión por continuidad del tumor se basa en el uso de herramientas como la rectosigmoidoscopia (visualizar mucosa de recto) y la cistoscopia (visualizar mucosa de vejiga).

En los casos de cáncer de cuello uterino en estadios avanzados (III - IV), las pacientes a menudo experimentan síntomas preocupantes como sangrado vaginal persistente. Este sangrado puede ser profuso y acompañarse de otros síntomas como dolor pélvico y molestias durante las relaciones sexuales.

Sin embargo, en algunas ocasiones, la situación puede volverse aún más complicada cuando el tumor afecta los parametrios, estructuras ubicadas alrededor del cuello uterino, con el riesgo de obstruir los uréteres (ACS, 2020; NCI, 2023; NCCN, 2023). La obstrucción de los uréteres puede llevar a una acumulación de orina en los riñones causando insuficiencia renal, una complicación grave que requiere atención médica inmediata. En tales casos, es necesario realizar procedi-

mientos de drenaje renal, como la colocación de catéteres ureterales, para restaurar el flujo de orina y preservar la función renal (ACS, 2020; NCI, 2023; NCCN, 2023).

Además de la obstrucción de los uréteres y la insuficiencia renal, en casos más avanzados el tumor puede infiltrar y comprometer órganos cercanos, como la vejiga, el recto y la vagina. Esto puede dar lugar a la formación de fístulas vaginales o rectales, que son conexiones anormales entre el tumor y los órganos vecinos. Las fístulas pueden ocasionar complicaciones significativas como infecciones recurrentes, dolor crónico, dificultad para controlar la vejiga o el intestino, así como problemas emocionales y sociales debido a la pérdida de la calidad de vida (ACS, 2020; NCI, 2023; NCCN, 2023).

El manejo de las fístulas requiere un enfoque multidisciplinario que involucre a especialistas en oncología, cirugía reconstructiva y cuidado de heridas. Las opciones de tratamiento pueden incluir cirugía para resección del tumor y reconstrucción de los órganos afectados, junto con terapias adicionales como radioterapia o quimioterapia para controlar la progresión del cáncer. La rehabilitación posterior a la cirugía, como la terapia física y ocupacional, también puede ser necesaria para mejorar la función y la calidad de vida de las pacientes

(ACS, 2020).

Es importante destacar que el manejo de casos de cáncer de cuello uterino en estadios avanzados (III - IV) con complicaciones como sangrado vaginal, obstrucción de los uréteres e insuficiencia renal, así como la formación de fístulas, es un desafío clínico y requiere atención especializada y un enfoque integral. El apoyo emocional y psicológico también juega un papel crucial en el manejo de estas complicaciones, debido a que pueden tener un impacto significativo en la calidad de vida de las pacientes (ACS, 2020).

Por otro lado, en etapas avanzadas del cáncer de cuello uterino, la quimioterapia es una opción comúnmente utilizada. La quimioterapia consiste en el uso de tratamientos para destruir las células cancerosas o evitar su crecimiento y propagación. En casos de cáncer de cuello uterino avanzado que se ha diseminado más allá del útero, la quimioterapia se utiliza para reducir el tamaño del tumor y controlar los síntomas. Los medicamentos quimioterapéuticos se administran generalmente por vía intravenosa y pueden combinarse con radioterapia para mejorar los resultados del tratamiento (ACS, 2020; NCI, 2023; NCCN, 2023).

Además de la quimioterapia convencional, han surgido nuevas opciones de tratamiento como el uso de inhi-

bidores de angiogénesis (como el bevacizumab), y estudios recientes han incluido el uso de inmunoterapia para tratar el cáncer de cuello uterino avanzado. Estos medicamentos pueden bloquear las señales de crecimiento

de las células cancerosas a través del sistema inmunológico o reducir el suministro de sangre al tumor, frenando su crecimiento y propagación dependiendo del medicamento que se utilice (ACS, 2020; NCI, 2023; NCCN, 2023).

Implicaciones desde la genética

Al igual que otros tumores sólidos en adultos, el cáncer de cuello uterino parece desarrollarse y progresar en gran medida como consecuencia de mutaciones que activan oncogenes junto con la inactivación de genes supresores de tumores. Sin embargo, es diferente a otras malignidades por la asociación con un agente infeccioso, el papiloma virus humano (HPV) que codifica las oncoproteínas E6 y E7 que interfieren con el control celular y los mecanismos de reparación del ADN. Así, el HPV parece contribuir a la tumorigénesis cervical por promover la inestabilidad genética (Cho, 2002).

Fragilidad cromosómica asociada a papilomavirus humano

A inicios de la década de 1990, se analizó la fragilidad cromosómica en mujeres con HPV. Se estudiaron 45 mujeres con edades entre 18 y 42 años divididas en tres grupos: el primero de 15 pacientes con lesiones cervicales afectadas por HPV 6 y 11; el segundo de 15 pacientes con lesiones cervicales y HPV 16 y 18; y en el tercer grupo, 15

mujeres sanas. Se evaluó la fragilidad cromosómica espontánea e inducida con afidicolina, una micotoxina diterpenoide que inhibe las polimerasas alfa y beta del ADN, implicadas en la reparación y replicación del ADN.

El porcentaje de fragilidad espontánea en todos los grupos fue bajo ($p > 0,05$). En cambio, con la adición del clastógeno, en los dos grupos con lesiones cervicales asociadas a la infección por HPV se observó una alta fragilidad en comparación con el grupo control ($p < 0,001$). La alta frecuencia de aberraciones cromosómicas podría contribuir al desarrollo de cáncer de cuello uterino. Además, se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el primer y segundo grupo ($p < 0,001$) que plantearía que las lesiones cervicales de las mujeres con infección de HPV de los tipos 16 y 18, podrían tener un mayor riesgo de evolucionar desfavorablemente (Paz-y-Miño et al., 1992).

Fragilidad cromosómica en mujeres con cáncer de cuello uterino

En Ecuador se iniciaron los estudios genéticos de este tipo de cáncer analizando la fragilidad cromosómica, puesto que la relación entre la presencia de una alta frecuencia de aberraciones cromosómicas y la predisposición al cáncer se había establecido en los síndromes de inestabilidad cromosómica (Nussbaum et al., 2001). Esta inestabilidad también se ha descrito en linfocitos de sangre periférica de individuos con cáncer (Sandberg, 1990).

En un estudio de 20 mujeres con carcinoma escamocelular de cérvix uterino y 40 mujeres sanas como grupo control, se analizaron las alteraciones cromosómicas espontáneas e inducidas con afidicolina constituyéndose en un importante inductor de sitios frágiles. Las aberraciones cromosómicas, espontáneas e inducidas, encontradas en el grupo de cáncer de cérvix y su correspondiente grupo control en cada tipo de medio mostraron una diferencia significativa ($p < 0,001$), lo que indica la existencia de un fenómeno genético de inestabilidad que se manifiesta como una característica de células no tumorales en individuos con cáncer. En cuanto a las aberraciones numéricas, se informó de ganancias y pérdidas de cromosomas de los grupos D y E, al igual que otros estudios que podrían albergar a genes asociados a este tipo de cáncer como *RB*, *TP53* y *HER2-neu* (Paz-y-Miño et al., 1997a).

Asociaciones teloméricas en mujeres con cáncer de cuello uterino

Los telómeros consisten en repeticiones de la secuencia TTAGGGG localizada en la región terminal de las cromátidas de los 46 cromosomas humanos. Su función es proteger a los cromosomas contra procesos de degradación, fusión y replicación incompleta. Los fallos en la replicación de los telómeros podrían generar asociaciones teloméricas, proceso dirigido por la enzima telomerasa, una ADN polimerasa.

Las disregulaciones de la telomerasa pueden participar en la inmortalidad celular y la oncogénesis. Se estudió la frecuencia de asociaciones teloméricas en sangre periférica de 20 mujeres con carcinoma escamocelular de cuello uterino comparadas con 40 mujeres sanas como grupo control, en un medio de cultivo normal y en un medio con afidicolina. Las asociaciones teloméricas se observaron 41,3 veces más en cáncer de cuello uterino que en el grupo control ($p < 0,001$); este hallazgo sugiere que las asociaciones teloméricas pueden contribuir a la inestabilidad cromosómica y que ésta podría determinar la malignidad celular (Paz-y-Miño et al., 1997b).

Estudios de secuenciación masiva de genes

El estudio de mujeres ecuatorianas con cáncer de cuello uterino por secuenciación masiva de genes (NGS, por sus siglas en inglés) con el panel

de Illumina: TruSight® Cancer, con 94 genes y 284 SNPs relacionados a cáncer según estudios de asociación de genoma completo (GWAS, por sus siglas en inglés) ha evidenciado variantes en varios genes, destacando 43% de éstas como patológicas que están asociadas al cáncer de cuello uterino, 14% como probablemente benignas pero sin descartar algún tipo de impacto biológico y clínico, y 43% de

significado incierto, con poca información para ser clasificada como benigna o patológica (Paz-y-Miño et al., 2019).

Aún falta por conocer más del perfil genético de las mujeres con cáncer de cuello uterino, lo que significaría la aplicación de secuenciación de exoma o de genoma completo en la población ecuatoriana.

Implicaciones desde la cirugía

La cirugía tiene un rol predominante en el control del cáncer de cérvix en estadio temprano (I-II), es decir, localizado en el cuello uterino, sin compromiso de vagina, útero, parametrios, ganglios u órganos adyacentes o distantes. La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO por sus siglas en francés), determinó en su último reporte del 2018 que se debe realizar el estadiaje mediante un examen físico, estudios de imagen (resonancia magnética, tomografía axial computarizada, tomografía por emisión de positrones) para determinar el tamaño del tumor, compromiso ganglionar y extensión local o a distancia, además del reporte de patología luego de la cirugía (Bhatla, 2018).

Dentro de las posibilidades quirúrgicas tenemos: colposcopia, conización, traquelectomía y la histerectomía y

sus tres variantes: histerectomía extrafacial/simple, histerectomía radical modificada y la histerectomía radical (clasificación de Querleu-Morrow) (Cibula, 2011).

En estadio IA1 sin invasión linfovascular, la conización con márgenes adecuados es suficiente. Si hubiera compromiso linfovascular, a la conización se debería agregar el mapeo del ganglio centinela o realizar la linfadenectomía pélvica laparoscópica (Lee, 2009). También se puede tomar en cuenta a la histerectomía extrafacial/simple y la histerectomía radical modificada. En estadio IA2 y IB1, la traquelectomía radical con linfadenectomía pélvica laparoscópica es una buena opción para pacientes que desean conservar su fertilidad. Esta opción quirúrgica también puede ser valorada en estadio IB2, pero con tumores

de un tamaño igual o menor a 2 cm. Para pacientes que no desean conservar su fertilidad y en estadios IB2 y IIA1, el manejo quirúrgico de preferencia es la histerectomía radical con disección ganglionar pélvica.

Se ha demostrado según estudios que el periodo libre de enfermedad y la sobrevida disminuyen en la histerectomía mínimamente invasiva compa-

rada con la abierta abdominal, por lo que esta última debería ser el procedimiento de elección (Melamed, 2018). Por último, la exenteración es la mejor opción quirúrgica para pacientes que tengan persistencia o recurrencia central luego del manejo con radioterapia. Este manejo quirúrgico debe realizarse en un centro altamente especializado y con personal capacitado para tener los mejores resultados.

Implicaciones desde la radioterapia

La radioterapia es el uso de radiaciones ionizantes para la destrucción de un tumor o de las células residuales tumorales que pudiesen haber quedado en el lecho luego de una resección tumoral; o la irradiación de las zonas donde se sospecha la existencia de diseminación de células tumorales. En el caso del cáncer de cuello uterino, la radioterapia es la mejor opción terapéutica para el control local de la enfermedad a partir del estadio clínico IB2 hasta el estadio clínico IVA (es decir los tumores localmente avanzados) (Jonhson, 2019).

Históricamente, el tratamiento de radioterapia en las pacientes con cáncer de cuello uterino ha requerido entregar dosis altas de radiación sobre los 85 Gy, lo cual se consigue mediante la sumatoria de radioterapia externa (que implica administrar la radiación desde una máquina externa al pacien-

te, similar al principio de cómo se envía la radiación desde una máquina de rayos X o de un tomógrafo) y braquiterapia (que implica colocar una fuente radioactiva dentro o muy cerca del tumor). Esta combinación es necesaria debido a que el recto y la vejiga tienen una sensibilidad a la radiación que no permitiría alcanzar las altas dosis que se requieren para tratar este tumor si se usaran otros métodos (Puente, 2018).

Las nuevas tecnologías en radioterapia externa han permitido hoy en día ofrecer tratamientos menos tóxicos a nuestras pacientes. En este sentido, el advenimiento de tecnologías como IMRT (radioterapia de intensidad modulada) o VMAT (Intensidad modulada volumétrica en arco) han permitido proteger mejor los órganos sanos y evitar generar consecuencias de morbilidad inducida por la radiación en

nuestras pacientes (Ochoa, 2022).

El panorama en cuanto al avance de tecnologías de radioterapia es alentador, incluso en el contexto de pacientes oligometastásicos a quienes opciones como las SABRT (Radioterapia estereotáxica corporal ablativa), en las que se incluyen técnicas especiales como LATTICE, pueden dar opciones radicales de control de la enfermedad (Puente-Vallejo 2022). Otra es la realidad en cuanto al acceso a estas tecnologías en los países de ingresos bajos y medios. Según las estimaciones del OIEA (Organismo Internacional de Energía Atómica), debe existir 1 acelerador lineal por cada 150.000 habitantes ante lo cual la realidad de países como el nuestro se queda muy por detrás debido a que contamos con 1 acelerador por cada 850.000 habitantes (IAEA, 2022). La situación es aún más compleja en cuanto a las posibilidades de acceso a braquiterapia.

La braquiterapia es la administración

de radiación a través de aplicadores que se colocan dentro o muy cerca del tumor aprovechando la cavidad vaginal y uterina, en los que se hace circular una fuente radioactiva. Mediante este procedimiento logramos llegar a dosis altas en el tejido tumoral con un impacto extremadamente bajo de radiación sobre los órganos sanos (Puente, 2019).

En este sentido, y tomando en consideración el porcentaje de pacientes de cáncer de cuello uterino que se diagnostican en estadios localmente avanzados donde la radioterapia constituye la principal estrategia de manejo y tratamiento en estas condiciones, resulta fundamental como país mejorar el acceso a esta terapia y avanzar en el mejoramiento tecnológico que permita brindar tratamientos más seguros y efectivos a las pacientes. En este tipo de neoplasia se debe fortalecer un diagnóstico temprano en conjunto con el manejo multidisciplinario.

Notas finales

El incremento en el número de casos nuevos y de muertes por cáncer de cérvix en el país, vuelve urgente la construcción de un documento normativo nacional que oriente y articule las acciones en la promoción y prevención de esta patología. El desafío incluye también la formación de talen-

to humano junto a la infraestructura necesaria para que el manejo multidisciplinario del cáncer pueda desarrollarse de manera adecuada, ya que como se ha evidenciado, este juega un papel fundamental en el control de la enfermedad.

Referencias

American Cancer Society. Cervical Cancer. [Internet] 2020. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer.html>.

Bhatla N, Berek J, Cuello M, et al. New revised FIGO staging of cervical cancer. Abstract S020.2. Presented at the FIGO XXII World Congress of Gynecology and Obstetrics. Rio de Janeiro, Brazil, October 14-19, 2018. *Int J Gynecol Obstet*. 2018; 143(Suppl.3): doi: 10.1002/ijgo.12584.

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6): 394-424. doi:10.3322/caac.21492.

Cibula D, Abu-Rustum NR, Benedetti-Panici P, et al. New classification system of radical hysterectomy: emphasis on a three-dimensional anatomic template for parametrial resection. *Gynecol Oncol*. 2011;122(2): 264-268. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.04.029.

Cho KR. *Cervical Cancer En: Vogelstein B, Kinzler KW. The Genetic Basis of Human Cancer*. 2nd edition. United States: McGraw-Hill; 2002.

Cueva P, Tarupi W, Caballero H. Cancer incidence and mortality in Quito: information to monitor cancer control policies. *Colombia Médica*. 2022; 53(1): e2024929.

IAEA (2022) Methodology for Integrated Missions of the Programme of Action for Cancer Therapy (imPACT Reviews). Vienna. Disponible en <https://www.iaea.org/es/recursos/sistema-internacional-de-documentacion-nuclear-inis>.

Johnson CA, James D, Marzan A, Armaos M. Cervical cancer: an overview of pathophysiology and management. In *Seminars in oncology nursing*. 2019; 35 (2): 166-174. WB Saunders.

Lee SW, Kim Y-M, Son W-S, et al. The efficacy of conservative management after conization in patients with stage IA1 microinvasive cervical carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009; 88: 209-215: doi: 10.1080/00016340802596009.

Melamed A, Margul DJ, Chen L, et al. Survival after minimally invasive radical hysterectomy for early-stage cervical cancer. *N Engl J Med*. 2018; 379: 1905-1914.

Ministerio de Salud Pública (MSP). Estrategia Nacional para la Atención Integral del Cáncer en el Ecuador. Acuerdo Ministerial N°0059-2017. Quito: Registro Oficial (Edición Especial). 2017.

National Cancer Institute. (2023) Cervical Cancer Treatment (PDQ) - Health Professional Version. Disponible en: <https://www.cancer.gov/types/cervical/hp/cervical-treatment-pdq>.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cervical Cancer. [Internet] (2023) Disponible en: https://www.nccn.org/guidelines/category_1.

Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson. Genetics in Medicine. 6 ed. WB Saunders Company. 2001.

Ochoa P, Puente-Vallejo R, Loza F, Cueva F, Leon-Rojas JE. Technological Improvements in Low-and Middle-Income Countries (LMICs): A Review of the Literature and the “Sociedad de Lucha Contra el Cáncer” (SOLCA) Institutional Experience in Neuro-Radiosurgery During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. World Neurosurgery. 2022; 162, 91-97.

Paz-y-Miño C, Ocampo L, Narváez R, Narváez L. Chromosome fragility in lymphocytes of women with cervical uterine lesions produced by human papillomavirus. Cancer Genet Cytogenet. 1992; 59: 173-176. doi: 10.1016/0165-4608(92)90211-p.

Paz-y-Miño C, Peñaherrera MS, Sánchez ME, Córdova A, Gutiérrez S, Ocampo L, Leone PE. Comparative study of chromosome aberrations induced with aphidicolin in women affected by breast cancer and cervix uterine cancer. Cancer Genet Cytogenet. 1997a; 94(2): 120-124. doi: 10.1016/s0165-4608(96)00216-6.

Paz-y-Miño C, Sánchez ME, Del Pozo M, Baldeón MA, Córdova A, Gutiérrez S, Peñaherrera MS, Neira M, Ocampo L, Leone PE. Telomeric association in women with breast and uterine cervix cancer. Cancer Genet Cytogenet. 1997b; 98(2): 115-118. doi: 10.1016/s0165-4608(96)00420-7.

Paz-y-Miño C, Zambrano AK, Guevara Ramírez P, Armendáriz I, López Cortés A, García Cárdenas J, Pérez Villa A, Villa A, Yumiceba V, Guerrero S, Leone PE. Implementación, desarrollo y experiencias en genómica aplicada al estudio de enfermedades complejas, raras y cáncer en el Ecuador. J Basic Appl Genet. 2019; 30(1) Supp(1): 273 (GGM13). doi: 10.35407/bag.2019.XXX.01.sup.

Puente-Vallejo, R, Silva CN, Gómez CJ, Vivero KZ, Morales LDLR, Gómez YD, Salgado CM. Comparación de la dosis estimada en Recto y Vejiga con planificación de Braquiterapia 3D vs 2D. Oncología (Ecuador). 2019; 29(1): 36-44.

Puente-Vallejo R, Ochoa P, Núñez C, De Los Reyes L. Management of an Unusual Me-

tastasis of Cervical Cancer in the Adrenal Bed With Stereotactic Ablative Body Radiation Therapy. *Cureus*. 2022; 14(2): e22178. Disponible en: <https://doi.org/10.7759/cureus.22178>.

Sandberg AA. *The Chromosomes in Human Cancer and Leukemia*. Elsevier Science Publishing CO; 1990.

Singh D, Vignat J, Lorenzoni V, Eslahi M, Ginsburg O, et al. Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative. *Lancet Glob Health*. 2023; 11(2): e197-e206. doi: 10.1016/S2214-109X (22)00501-0.

Sung H, Ferlay J, Siegel R, Laversanne M, Soerjomataram I, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021; 71(3): 209-249. doi: 10.3322/caac.21660.

CÁNCER DE MAMA

A nivel mundial, el cáncer de mama es el tumor más frecuente y el que más muertes produce entre las mujeres. Las tasas de mayor incidencia se encuentran en naciones con mayor índice de desarrollo humano, con valores superiores a 69,2 casos por 100.000 mujeres (Sung, 2021). El aumento de la incidencia a nivel mundial durante el siglo XXI ha sido adjudicado a la asociación fuerte y consistente entre el exceso de peso corporal y el cáncer de mama hormonodependiente, así como a los factores que amplían el tiempo de exposición hormonal: edad temprana en la menarquia, edad tardía en la menopausia, edad tardía en el primer embarazo y lactancia. Por otro lado, los entornos socioculturales provocados por las economías en crecimiento y un aumento en la proporción de mujeres en la fuerza laboral industrial han tenido un impacto en el cáncer de mama.

En Ecuador, el riesgo de desarrollar esta patología es de 38,2 casos por cada 100.000 mujeres, ubicándolo en una posición intermedia baja frente a los demás países. El riesgo de morir por esta causa es de 10,9 casos por cada 100.000 mujeres, que en el contexto mundial constituye un riesgo bajo. Al interior del país hay diferencias: Quito y Guayaquil presentan tasas de incidencia más altas dadas sus características de ciudades con mayor desarrollo (Ferlay, 2020).

De acuerdo con las estimaciones de GLOBOCAN, en el año 2035 se diagnosticarán 5.213 casos de cáncer de mama, un incremento del 46,3% con relación al año 2020. Por otro lado, se registrarán 1.645 muertes por cáncer en 2035, significando un incremento del 55,8% (Figura 3 y 4).

Figura 3. Número de casos nuevos de cáncer de mama en Ecuador, estimados para 2020 - 2035

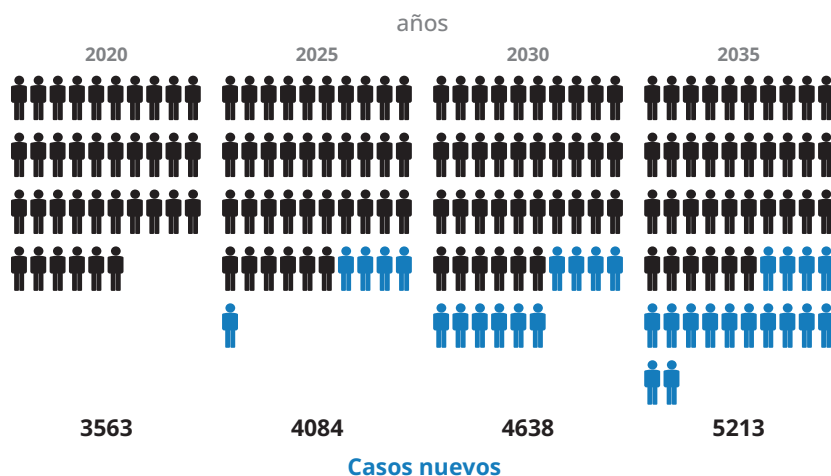
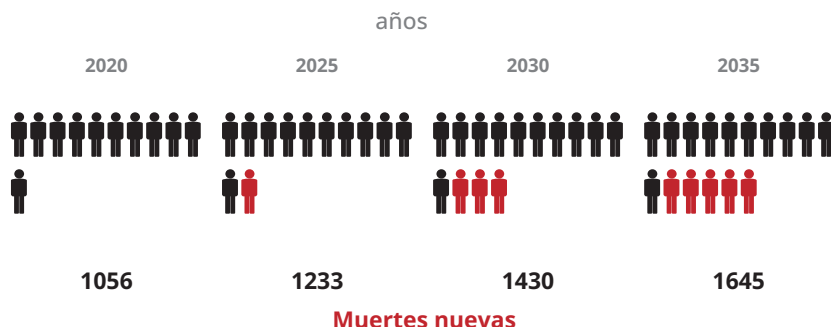


Figura 4. Número de muertes por cáncer de mama en Ecuador, estimados para 2020 - 2035



El cáncer de mama es considerado una entidad multifactorial y heterogénea tanto en su comportamiento clínico como en su pronóstico, relacionados directamente con el subtipo biológico y el estadio tumoral al mo-

mento del diagnóstico. La detección temprana del cáncer de mama mejora la supervivencia, disminuye la morbilidad y reduce el costo de la atención (Cueva, 2022). En Ecuador, de acuerdo con la Estrategia Nacional para la

Atención Integral del Cáncer, se debe realizar una mamografía desde los 50 a 69 años, cada dos años, y un control rutinario (individualizado) para mujeres menores de 50 años con antecedentes familiares de cáncer, riesgo o con síntomas (MSP, 2017).

Aunque la estrategia prioriza a este cáncer por ser el más frecuente en el país y orienta al sistema nacional de

salud con líneas de acción para su manejo, esta patología sigue siendo un problema de salud pública en Ecuador, de ahí que las acciones deben fortalecerse. En ese contexto se presentan a continuación algunos elementos del diagnóstico y tratamiento que deben tenerse en cuenta para su manejo integral, considerando además que la incidencia y mortalidad de esta patología tienden a incrementar.

Implicaciones desde la clínica

En el contexto ecuatoriano, el cáncer de mama es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres, y se estima que afecta a miles de mujeres cada año. Es fundamental comprender los diferentes tipos de cáncer de mama, así como las opciones de tratamiento actualizadas, para abordar esta enfermedad de manera efectiva.

En el carcinoma in situ las células cancerosas se encuentran en la capa más interna de los conductos mamarios o los lobulillos, pero no se han propagado a tejidos vecinos. Este tipo de cáncer se considera no invasivo y se detecta con mayor frecuencia a través de mamografías de detección. El carcinoma in situ se subdivide en dos tipos principales: el carcinoma ductal in situ (CDIS) y el carcinoma lobulillar in situ (CLIS). El CDIS se origina en los conductos de la mama, mientras que el CLIS se origina en los lobulillos. Ambos ti-

pos de carcinoma in situ se tratan típicamente con cirugía y radioterapia, y en algunos casos, puede ser necesaria la terapia hormonal (ACS, 2022; NCI, 2023; Howlader, 2014; NBCF, 2023; ESMO, 2022).

Por otro lado, el carcinoma difuso, también conocido como carcinoma invasivo, es aquel en el cual las células cancerosas han invadido los tejidos circundantes y pueden diseminarse a otras partes del cuerpo a través del sistema linfático o la corriente sanguínea. El carcinoma difuso se clasifica en diferentes subtipos según las características de las células cancerosas. Los cinco subtipos principales de cáncer de mama son: el carcinoma ductal invasivo, el carcinoma lobulillar invasivo, el carcinoma inflamatorio de mama, el carcinoma medular y el carcinoma metaplásico. Cada uno de estos subtipos tiene características distintivas

y pueden requerir enfoques de tratamiento específicos (ACS, 2022; NCI, 2023; NBCF, 2023).

En Ecuador, como en otros lugares, se observa una variedad de subtipos de cáncer de mama. Además de los subtipos mencionados anteriormente, se ha reconocido que ciertas características genéticas pueden influir en el desarrollo y la progresión del cáncer de mama. La presencia de mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2*, por ejemplo, se ha asociado con un mayor riesgo de cáncer de mama hereditario. La detección temprana de estas mutaciones puede ser crucial para determinar el enfoque de tratamiento más adecuado (ACS, 2022; NCI, 2023; Howlader, 2014; NBCF, 2023; ESMO, 2022).

En este contexto, es importante mencionar que la forma de evaluar el estadio del cáncer de mama ha cambiado mucho en los últimos años, desde una clasificación que incluía tamaño, ganglios y metástasis a incluir la expresión de receptores de estrógeno, progesterógeno y sobreexpresión HER-2. Un tumor de mama que por ganglios antes se catalogaba como un estadio clínico III (avanzado) ahora podría ser considerado un estadio I o II (temprano), lo que permite redireccionar el tratamiento. Se avizora que en los próximos años se pueda incluir el perfil genómico de una paciente para una mayor estadificación pronóstica.

En cuanto al tratamiento del cáncer de mama, la quimioterapia es una opción comúnmente utilizada. La quimioterapia se basa en el uso de medicamentos para destruir las células cancerosas o evitar su crecimiento y propagación. Los medicamentos quimioterapéuticos se administran por vía oral o intravenosa y pueden usarse antes de la cirugía para reducir el tamaño del tumor (quimioterapia neoadyuvante), después de la cirugía para eliminar células cancerosas remanentes (quimioterapia adyuvante) o para tratar el cáncer de mama metastásico (NCI, 2023).

La elección de los medicamentos quimioterapéuticos depende del subtipo (Triple Negativo, sobre expresión de receptor HER2, Luminal A, Luminal B o mixtos), así como también del estadio del cáncer de mama y de otros factores individuales de cada paciente. Los efectos secundarios de la quimioterapia pueden variar, pero suelen incluir fatiga, pérdida de cabello, náuseas y vómitos. Es importante destacar que existen avances constantes en el campo de la quimioterapia y que se están desarrollando terapias más dirigidas y personalizadas (ACS, 2022; NCI, 2023; Howlader, 2014; NBCF, 2023; ESMO, 2022).

En términos de nuevos avances en el tratamiento del cáncer de mama, han surgido terapias dirigidas que

muestran promesas significativas. La terapia con inhibidores de PARP (poli ADP-ribosa polimerasa) ha demostrado beneficios en pacientes con mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2*. Estos medicamentos aprovechan las deficiencias en la capacidad de reparación del ADN de las células cancerosas para inhibir su crecimiento y supervivencia. La terapia con PARP se utiliza tanto en el tratamiento inicial como en el tratamiento de casos recurrentes o metastásicos de cáncer de mama (ACS, 2022; NCI, 2023; Howlader, 2014; NBCF, 2023; ESMO, 2022).

La inmunoterapia también ha surgido como una opción de tratamiento innovadora en el cáncer de mama. Esta forma de tratamiento estimula el sistema inmunológico del paciente para reconocer y atacar las células cancerosas. Los inhibidores de puntos de control inmunitario, como los anticuerpos anti-PD-1 y anti-PD-L1, se han utilizado en estudios clínicos para tratar el cáncer de mama metastásico triple negativo. Estos estudios han mostrado resultados alentadores, brindando una nueva esperanza a los pacientes

con este subtipo agresivo de cáncer de mama (ESMO, 2022).

Es importante destacar que estos nuevos enfoques de tratamiento con PARP e inmunoterapia aún están en desarrollo y no están disponibles en todas las instituciones médicas en Ecuador. Sin embargo, es un campo en rápido crecimiento que ofrece esperanza para mejorar los resultados de los pacientes con cáncer de mama (ESMO, 2022).

En conclusión, el cáncer de mama representa una carga significativa de salud para las mujeres en Ecuador. La comprensión de los diferentes tipos de cáncer de mama, las características genéticas y las opciones de tratamiento actualizadas es esencial para abordar eficazmente esta enfermedad. La incorporación de terapias novedosas como los inhibidores de PARP y la inmunoterapia ofrece nuevas posibilidades en la lucha contra el cáncer de mama, brindando esperanza a los pacientes ecuatorianos y mejorando las perspectivas de supervivencia.

Implicaciones desde la genética

Se han identificado numerosos factores de riesgo para el desarrollo del cáncer de mama. Uno de ellos es el componente hereditario y se han identificado dos genes de susceptibilidad:

BRCA1 en 17q21 y *BRCA2* en 13q12-13, con claras funciones en la regulación de la transcripción, la respuesta celular al daño del ADN y el desarrollo. En el cáncer de mama esporádico se

han encontrado alteraciones en genes asociados a factores de crecimiento y sus receptores, moléculas de señalización intracelular, reguladores de ciclo celular, moléculas de adhesión y proteasas (Couch et al., 2002).

Fragilidad cromosómica en mujeres con cáncer de mama

Los primeros estudios genéticos en este tipo de cáncer se desarrollaron en Ecuador a inicios de la década de 1990 con el análisis citogenético, puesto que se había informado de un incremento en la frecuencia de aberraciones cromosómicas estructurales en familias con una alta incidencia de cáncer como en aquellos miembros de la familia que no presentan evidencia de neoplasia (Vernole et al., 1988). La investigación de la inestabilidad cromosómica que afecta a individuos con cáncer fue llevada a cabo a través del análisis cromosómico en células no tumorales, para establecer la frecuencia y los diferentes tipos de aberraciones cromosómicas numéricas y estructurales. Se estudió a 20 mujeres con carcinoma ductal infiltrante de mama y a 40 mujeres sanas como grupo control.

Las aberraciones cromosómicas, espontáneas (medio normal de cultivo) e inducidas (medio de cultivo con afidicolina), identificadas en el grupo de cáncer de mama con respecto al grupo control en cada tipo de medio, mostraron una diferencia significativa ($p < 0,001$) planteando que la fragilidad

cromosómica puede ser considerada como un marcador de predisposición genética al cáncer. De las aberraciones numéricas, las ganancias y pérdidas de cromosomas de los grupos D y E fueron las más frecuentes, pudiendo contener a genes asociados a este tipo de cáncer como *BRCA1* y *BRCA2* (Paz-y-Miño et al., 1997a).

Asociaciones teloméricas en mujeres con cáncer de mama

La pérdida de telómeros que contienen secuencias TTAGGG repetidas podría desencadenar las asociaciones entre telómeros que son parte del fenómeno de inestabilidad genética en cáncer. Se analizó la frecuencia de asociaciones teloméricas en sangre periférica de 20 mujeres con carcinoma ductal infiltrante de mama y de 40 mujeres sanas como grupo control. Se observaron 95,5 veces más de asociaciones teloméricas en cáncer de mama que en el grupo control ($p < 0,001$), lo que indica que la alta asociación por pérdida de las regiones teloméricas podría influir en la activación de oncogenes o inactivación de genes supresores de tumores localizados muy cerca de los telómeros (Paz-y-Miño et al., 1997b).

Gen *CYP1A1*

Es evidente la asociación entre las hormonas femeninas, principalmente el estrógeno, y el riesgo a desarrollar cáncer de mama. Los polimorfismos del gen *CYP1A1* son considerados

como posibles factores de riesgo en el desarrollo de este tipo de cáncer, puesto que son mediadores en la tumorigénesis causada por el metabolismo de los estrógenos.

En un estudio de 173 mujeres ecuatorianas, 82 casos de cáncer de mama y 91 mujeres control, se analizó la variante Ile462Val sin encontrar diferencias significativas con los portadores y no portadores de la variante. También se analizó la asociación entre el genotipo y los receptores hormonales de estrógenos y progesterona sin encontrar diferencias estadísticamente significativas. Tampoco se encontró una asociación entre el genotipo y el grado histopatológico tumoral. Sin embargo, el análisis de odds ratio mostró que el polimorfismo es 1,5 veces más frecuente en individuos cuya histología tiene un componente infiltrante. En el análisis del genotipo y la sobreexpresión de *HER2-neu* no se encontró asociación, aunque se vio que el polimorfismo de valina era 2,13 veces más frecuente en individuos que no tenían sobreexpresión de *HER2-neu* (Paz-y-Miño et al., 2010).

Genes *MTHFR*, *MTR* y *MTRR*

Las bajas concentraciones de folato y altas concentraciones de homocisteína en el plasma alteran la reparación, síntesis y metilación del material genético, así que se estudiaron las variantes C677T (alanina/valina) y A1298C (glutamato/alanina) del gen

MTHFR, la variante A2756G (glicina/ácido aspártico) del gen *MTR* y la variante A66G (isoleucina/metionina) del gen *MTRR* en 309 mujeres ecuatorianas, 114 casos de cáncer de mama y 195 mujeres sanas.

Para la variante C677T se encontró una asociación con el aumento del riesgo de desarrollar cáncer de mama: C/T (odds ratio – razón de probabilidades [OR] = 1,8; 95 % intervalo de confianza [IC] = 1,1-3,2; p = 0,039), T/T (OR = 2,9; 95 % IC = 1,2-7,2; p = 0,025), y C/T + T/T (OR = 1,9; 95 % IC = 1,1-3,3; p = 0,019). En cuanto a la expresión génica relativa, se observó una subexpresión significativa del ARNm entre los genotipos C/T+T/T y el triple negativo de cáncer de mama (TNBC) (p = 0,034). Así, el gen *MTHFR* y su proteína podrían actuar como potenciales biomarcadores predictivos de cáncer de mama, especialmente en los casos TNBC de la población ecuatoriana mestiza de altura. De las otras variantes estudiadas, A1298C, A66G y A2756G, no se encontró una asociación significativa (López-Cortés et al., 2015).

Gen *AURKA*

Los estudios de los componentes poblacionales del Ecuador permitieron determinar la ascendencia biogeográfica de mujeres sanas y con cáncer de mama. Se extrajo ADN de tejido tumoral embebido en parafina de 50 casos y ADN de sangre periférica de 150 controles sanas para el estudio

de marcadores informativos de ascendencia. No se encontró diferencias en el componente poblacional de ambos grupos, mostrando 60,58% de ascendencia nativo-americana, 34,57% de ascendencia europea y 3,7% de ascendencia afroecuatoriana (López-Cortés et al., 2017).

El gen *AURKA*, que codifica la proteína llamada Aurora quinasa A, juega un papel importante en la progresión del ciclo celular, controlando y favoreciendo la entrada en la fase de mitosis. La variante T91A, una mutación de sentido falso que sustituye una fenilalanina por isoleucina en el codón 21, se ha asociado con la aparición de errores en la segregación de cromosomas y progresión tumoral. Por lo tanto, se quería conocer el papel de esta variante en el riesgo de cáncer de mama, las características histopatológicas e inmunohistoquímicas en población mestiza ecuatoriana de altura. En un estudio de 200 mujeres ecuatorianas, 100 sanas y 100 con cáncer de mama, se encontró una asociación significativa entre la variante y un mayor riesgo de desarrollar este tipo de cáncer Phe/Ile (OR = 2,6; 95 % IC = 1,4-4,9; $p = 0,004$), Ile/Ile (OR = 3,8; IC 95 % = 1,6-9,0; $p = 0,002$) y Phe/Ile + Ile/Ile (OR = 2,9; IC del 95 % = 1,6-5,2; $p = 0,001$). Además, se asoció la variante rs2273535 con el grado tumoral SBR III (OR = 9,6; 95 % IC = 1,0-91,9; $p = 0,048$) y el Ki-67 ≥ 20 (OR = 16,5; IC del 95 % = 2,7-101,3; $p = 0,002$). Con estos re-

sultados se evidencia que el alelo lle del gen *AURKA* podría actuar como biomarcador potencialmente predictivo del cáncer de mama en la población ecuatoriana que vive a 2.800mt sobre el nivel del mar (López-Cortés et al., 2018a).

Gen *AKT1*

AKT1 codifica la proteína quinasa B alfa, que regula el crecimiento celular, metabolismo, apoptosis, angiogénesis y respuesta a fármacos. En un estudio de 276 mujeres ecuatorianas, 91 casos de cáncer de mama y 185 mujeres sanas, se analizaron las siguientes variantes del gen *AKT1*: rs121434592, rs12881616, rs11555432, rs11555431, rs2494732 y rs3803304, y la relación con el estadio tumoral (T1-T4), la clasificación pTNM (tumor, nódulo y metástasis), la clasificación histopatológica y molecular, estado de ER, estado de PR y estado de *HER2*.

Se encontró una asociación entre la variante intrónica no codificante rs3803304 y el riesgo de desarrollar cáncer de mama (OR = 5,2; IC del 95 % = 1,3-20,9; $p \leq 0,05$; $Q > 0,05$). En cuanto a las características patológicas, se halló un riesgo significativo entre el estado del receptor de estrógeno, el receptor de progesterona y el receptor de *HER2* con los subtipos moleculares ($p \leq 0,001$; $Q \leq 0,05$). Por otro lado, no se encontró riesgo entre las variantes y las características histopatológicas. Así,

la variante rs3803304, puede actuar como un biomarcador predictivo en el riesgo de desarrollar cáncer de mama en la población mestiza ecuatoriana de altura (López-Cortés et al., 2018b).

Estudios de secuenciación masiva de genes

En un estudio de 45 mujeres ecuatorianas con cáncer de mama por secuenciación masiva de genes (NGS, por sus siglas en inglés) con el panel de Illumina: TruSight® Cancer, con 94 genes y 284 SNPs relacionados a cáncer, ha evidenciado variantes en varios genes, recalcando un 15% de

éstas como patológicas, un 2% como probablemente benignas, y un 70% de significado incierto. Además, en un 12% de las pacientes no se encontró ningún tipo de variante (Paz-y-Miño et al., 2019).

La identificación de las variantes genéticas en la población ecuatoriana con cáncer de mama es importante porque puede contribuir a la caracterización y estratificación de estos casos, con lo que próximamente habría que secuenciar el exoma o el genoma completo.

Implicaciones desde la cirugía

El manejo quirúrgico de este tipo de cáncer es complejo. Se debe tomar en cuenta factores del tumor como tamaño, localización y biología (biomarcadores y expresión genética), además de los factores del paciente como la edad, el estado menopáusico, estado general de salud y la preferencia del paciente (Cardoso, 2019). Dentro de las modalidades quirúrgicas tenemos la cirugía conservadora de mama y la mastectomía.

Para el carcinoma ductal in situ menor a 2 cm, sin compromiso ganglionar axilar y con biología no agresiva (se excluye el triple negativo o HER2-positivo), la cirugía conservadora de mama es el tratamiento de

preferencia, con márgenes negativos mínimos de 2 mm (Morrow, 2016). Las pacientes que no presentan las características descritas deben recibir neoadyuvancia, para luego reevaluar y decidir la modalidad quirúrgica.

Para el manejo del cáncer de mama invasivo en estadios tempranos T1 a T3, N0, M0, la cirugía conservadora de mama es la primera opción. En estudios comparativos entre la cirugía conservadora de mama y la mastectomía, se llegó a la conclusión de que no existe diferencia en la sobrevida siempre y cuando el tumor no sea mayor a 2 cm. En el caso de que sea triple negativo o HER2-positivo o tenga N positivo, que tenga metástasis

o que la paciente prefiera conservar su mama, debería recibir en primera instancia neoadyuvancia (EBCTCG, 2011).

La mastectomía se indica para pacientes que no reúnen las características para una cirugía conservadora de mama o por preferencia del paciente. También se debe tomar en cuenta la relación mama/tumor, multicentricidad, contraindicación del paciente para recibir radioterapia (como ya haberla recibido previamente o estar embarazada), o no lograr obtener márgenes negativos luego de varias resecciones.

Se debe tener en cuenta que la reconstrucción mamaria debe ser propuesta

a toda paciente que va a ser sometida a mastectomía, siendo la única contraindicación el cáncer de mama inflamatorio (Wilson, 2013).

En cuanto se refiere a los ganglios axilares, si el paciente no presentó clínicamente adenopatías, se debería reevaluar ganglio centinela. Los estudios ACOSOG Z 0011, AMAROS y OTASAR consideran que si el paciente tiene T1 - T2, N0, no ha recibido neoadyuvancia, el ganglio centinela es negativo o positivo en 1 - 2, y si su manejo sea con cirugía conservadora o mastectomía y radioterapia, no debería realizarse vaciamiento axilar (Ortega-Exposito, 2021). Este manejo debe ser realizado de forma multidisciplinaria en centros especializados.

Implicaciones desde la radioterapia

El manejo del cáncer de mama ha venido evolucionando con los años hasta llegar a las múltiples terapias dirigidas con las que hoy en día se cuenta, así como las cirugías cada vez menos agresivas buscando obtener resultados más conservadores para nuestras pacientes. La práctica de cirugías conservadoras hace indispensable la utilización de radioterapia en el control de esta enfermedad. Esta práctica se ampara en múltiples estudios que han revisado resultados comparativos con seguimientos por más de 20

años, que han demostrado la efectividad del uso de la radioterapia en el manejo del cáncer de mama (Castaneda, 2017).

La aplicación de nuevas tecnologías en radioterapia, así como la evolución en el entendimiento de las diferentes características histopatológicas asociadas a la dosis equivalente biológica y al modelo cuadrático lineal, llevaron a que se transite de la aplicación de 25 a 30 sesiones de radioterapia buscando una dosis de entre 50 a 60 Gy, a

conseguir efectos de control similares con dosis de 42,56 a 45 Gy aplicados en 15 o 16 fracciones (Whelan, 2010; Haviland, 2010).

Si bien el poder reducir prácticamente a la mitad el número de sesiones con las que se aplicaba el tratamiento de radioterapia fue uno de los grandes hitos de la primera década de este siglo, sin lugar a dudas el transitar al hipofraccionamiento extremo con la posibilidad de conseguir resultados seguros y efectivos en el control tumoral ha sido el gran hito de la segunda década. Hoy en día podemos tratar a nuestras pacientes con 5 sesiones llegando a dosis de 26 a 27 Gy,

con un mismo efecto radiobiológico para los tejidos al obtenido previamente con 25 sesiones de radiación. (Murray, 2020).

Estas posibilidades terapéuticas, que en un inicio requieren una inversión importante debido a la necesidad de mejorar la tecnología y contar con mecanismos de verificación de imagen volumétricos, en países como el nuestro puede constituirse en un medio de ahorro para el estado y los sistemas de aseguramiento de salud, porque al reducir el número de sesiones por paciente se reduciría el costo global del tratamiento (Chandra, 2021).

Notas finales

Nos queda como pendiente no solo el mejoramiento tecnológico en las unidades de radioterapia de nuestro país, sino también una correcta articulación para el manejo multidisciplinario del cáncer de mama, que permita un adecuado trabajo conjunto de oncólogos clínicos, cirujanos

oncólogos, patólogos, imagenólogos y radiooncólogos para brindarles opción a las pacientes con esta patología de un diagnóstico con estadiaje bien realizado, y a la par la posibilidad de acceder a las mejores alternativas terapéuticas que al día de hoy tenemos la oportunidad de ofrecer.

Referencias

American Cancer Society. Breast Cancer. [Internet]. 2002. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer.html>.

Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up† [published correction appears in Ann Oncol. 2019;30(10): 1674] [published correction appears in Ann Oncol. 2021;32(2): 284]. Ann Oncol.

2019;30(8): 1194-1220. doi:10.1093/annonc/mdz173.

Castaneda, S. A., Strasser, J. . Updates in the Treatment of Breast Cancer with Radiotherapy. *Surg Oncol Clin N Am*. 2017; 26(3): 371–382. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.soc.2017.01.013>.

Chandra RA, Keane FK, Voncken FEM, Thomas CR, Jr. Contemporary radiotherapy: present and future. *Lancet*. 2021; 398 (10295): 171–184. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00233-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00233-6).

Couch FJ, Weber BL. *Breast Cancer En: Vogelstein B, Kinzler KW. The Genetic Basis of Human Cancer*. 2nd edition. United States: McGraw-Hill, 2002.

Cueva P, Tarupi W, Caballero H. Cancer incidence and mortality in Quito: information to monitor cancer control policies. *Colombia Médica*. 2022; 53(1): e2024929.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G (EBCTCG), Darby S, McGale P, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011; 378: 1707-1716.

European Society for Medical Oncology (ESMO). *ESMO Clinical Practice Guidelines: Breast Cancer*. (2022) Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/breast-cancer>.

Haviland JS, Yarnold JR, Bentzen SM. Hypofractionated radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2010; 362(19): 1843–1844. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc100279>.

Ministerio de Salud Pública (MSP). *Estrategia Nacional para la Atención Integral del Cáncer en el Ecuador*. Acuerdo Ministerial N°0059-2017. Quito: Registro Oficial (Edición Especial). 2017.

Howlader N, Altekruse SF, Li CI, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(5): dju055. doi:10.1093/jnci/dju055.

Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, et al. *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>.

López-Cortés A, Cabrera-Andrade A, Oña-Cisneros F, Echeverría C, Rosales F, Ortiz M, Tejera E, Paz-y-Miño C. Breast cancer risk associated with genotype polymorphisms of the Aurora Kinase a gene (AURKA): a case-control study in a high altitude Ecuadorian mestizo population. *Pathol Oncol Res*. 2018a; 24(3): 457-465. doi: 10.1007/s12253-017-0299-y.

López-Cortés A, Echeverría C, Oña-Cisneros F, Sánchez ME, Herrera C, Cabrera-Andrade A, Rosales F, Ortiz M, Paz-y-Miño C. Breast cancer risk associated with gene expression and genotype polymorphisms of the folate-metabolizing MTHFR gene: a case-control study in a high altitude Ecuadorian mestizo population. *Tumour Biol.* 2015; 36(89): 6451-6461. doi: 10.1007/s13277-015-3335-0.

López-Cortés A, Echeverría-Garcés G, Burgos G, Zambrano AK, Cabrera-Andrade A, García-Cárdenas JM, Salazar C, Leone PE, Paz-y-Miño C. Molecular analysis of ancestry informative markers (AIMS-INDELS) in a high-altitude Ecuadorian mestizo population affected with breast cancer. *Forensic Sci Int.* 2017; 6: e231-2.

López-Cortés A, Leone PE, Freire-Pasquel B, Arcos-Villacís N, Guevara-Ramírez P, Rosales F, Paz-y-Miño C. Mutational analysis of oncogenic AKT1 gene associated with breast cancer risk in the high altitude Ecuadorian mestizo population. *BioMed Res Int.* 2018; 2018b, 7463832. doi: 10.1155/2018/7463832.

Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery with Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma in Situ. *Pract Radiat Oncol.* 2016; 6(5): 287-295. doi: 10.1016/j.prro.2016.06.011.

Murray Brunt, A., Haviland, J. S., Wheatley, D. A., Sydenham, M. A., et.al. . Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2020; 395(10237): 1613–1626. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30932-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30932-6).

National Cancer Institute. Breast Cancer Treatment (PDQ) - Health Professional Version. [Internet] (2023) Disponible en: <https://www.cancer.gov/types/breast/hp/breast-treatment-pdq>.

National Breast Cancer Foundation. Invasive Ductal Carcinoma. [Internet] (2023) Disponible en: <https://www.nationalbreastcancer.org/invasive-ductal-carcinoma>.

Ortega Expósito C, Falo C, Pernas S, et al. The effect of omitting axillary dissection and the impact of radiotherapy on patients with breast cancer sentinel node macrometastases: a cohort study following the ACOSOG Z0011 and AMAROS trials. *Breast Cancer Res Treat.* 2021;189(1): 111-120. doi:10.1007/s10549-021-06274-9.

Paz-y-Miño C, Carrera C, López-Cortés A, Muñoz MJ, Cumbal N, Sánchez ME. Frecuencia del polimorfismo lle462Val CYP1A1. *Rev Oncol.* 2010; 20(3-4): 85-91.

Paz-y-Miño C, Peñaherrera MS, Sánchez ME, Córdova A, Gutiérrez S, Ocampo L, Leone PE. Comparative study of chromosome aberrations induced with aphidicolin in women affected by breast cancer and cervix uterine cancer. *Cancer Genet Cytogenet.* 1997a; 94(2): 120-124. doi: 10.1016/s0165-4608(96)00216-6.

Paz-y-Miño C, Sánchez ME, Del Pozo M, Baldeón MA, Córdova A, Gutiérrez A, Peñaherrera MS, Neira M, Ocampo L, Leone PE. Telomeric association in women with breast and uterine cervix cancer. *Cancer Genet Cytogenet.* 1997b; 98(2): 115-118. doi: 10.1016/s0165-4608(96)00420-7.

Paz-y-Miño C, Zambrano AK, Guevara Ramírez P, Armendáriz I, López Cortés A, García Cárdenas J, Pérez Villa A, Yumiceba V, Guerrero S, Leone PE. Implementación, desarrollo y experiencias en genómica aplicada al estudio de enfermedades complejas, raras y cáncer en el Ecuador. *J Basic Appl Genet.* 2019; 30(1) Supp(I): 273 (GGM13). doi: 10.35407/bag.2019.XXX.01.supp.

Sung H, Ferlay J, Siegel R, Laversanne M, Soerjomataram I, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209-249. doi: 10.3322/caac.21660.

Vernole P, Tedeschi B, Caporossi D, Nicoletti B. Common fragile sites and human cancer. A study on lymphocytes of neuroblastoma patients. *Cancer Genet Cytogenet.* 1988; 36: 13-23. doi: 10.1016/0165-4608(88)90070-2.

Whelan T J, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2010; 362(6): 513-520. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0906260>.

Wilson AR, Marotti L, Bianchi S, et al. The requirements of a specialist Breast Centre. *Eur J Cancer.* 2013;49(17): 3579-3587. doi:10.1016/j.ejca.2013.07.017.

CÁNCER DE PRÓSTATA

El cáncer de próstata es el tipo de tumor más frecuente en hombres a nivel mundial, incluyendo Ecuador. Los factores que pueden aumentar la probabilidad de desarrollar este tipo de cáncer son la edad avanzada, la etnia afrodescendiente, los antecedentes patológicos familiares y la obesidad. A lo largo de las últimas décadas, se ha observado una tendencia al incremento en la incidencia de este tipo de cáncer, relacionada con el uso generalizado de pruebas diagnósticas como el Antígeno Prostático Específico (PSA por sus siglas en inglés) (Sung, 2021).

En Ecuador, el riesgo de desarrollar cáncer de próstata está en 35,7 casos por 100.000 hombres, ubicándolo en una posición intermedia frente a los

demás países. Las tasas de mayor incidencia se encuentran en naciones con mayor índice de desarrollo humano, que presentan valores superiores a 100 casos por 100.000 hombres. Con relación a la mortalidad, el riesgo se encuentra en 12,5 casos por 100.000 hombres, ubicándolo en una posición intermedia en el contexto mundial (Ferlay, 2020).

De acuerdo con las estimaciones de GLOBOCAN, en el año 2035 se diagnosticarán 5.789 casos de cáncer de próstata en el país; esto significa un incremento del 78,2% con relación al año 2020. Por otro lado, se registrarán 2.420 muertes por este cáncer en 2035, significando un incremento del 90,3% (Ferlay, 2020) (Figura 5 y 6).

Figura 5. Número de casos nuevos de cáncer de próstata en Ecuador, estimados para 2020 - 2035

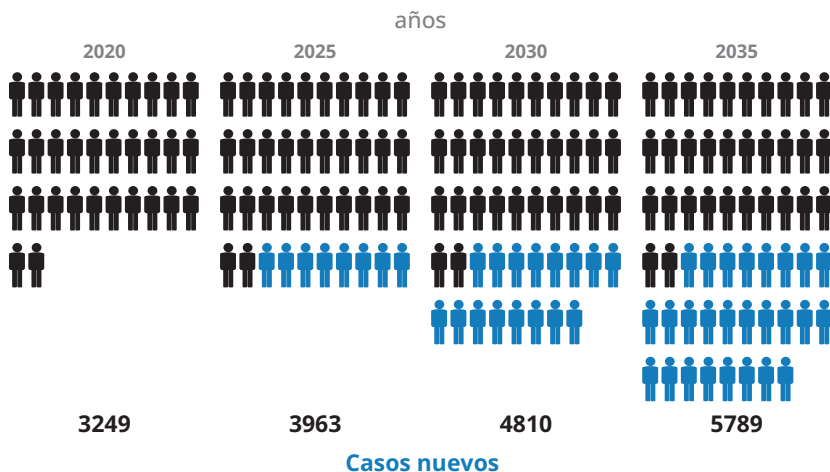
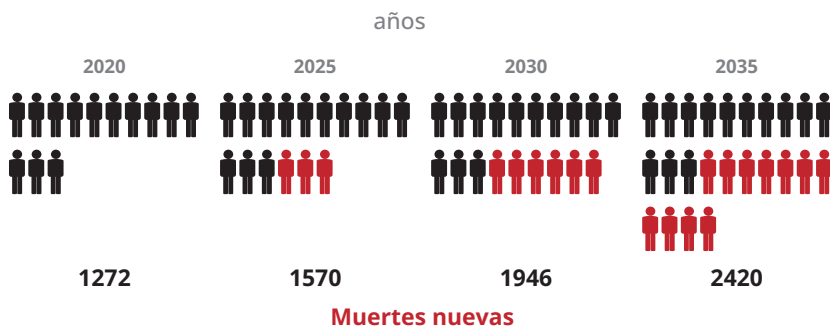


Figura 6. Número de muertes por cáncer de próstata en Ecuador, estimados para 2020 - 2035



El cáncer de próstata tiene alta posibilidad de curación con un diagnóstico oportuno y manejo multidisciplinario. De acuerdo con el estadio en el que se realiza el diagnóstico, las opciones de tratamiento van desde abordajes focalizados conservadores hasta abordajes sistémicos como la hormonoterapia-quimioterapia e inhibidores PARP basados en mutaciones genéticas.

De momento no se ha alcanzado un consenso sobre el tamizaje y la detección precoz del cáncer de próstata en la población (Cueva, 2022): la Organización Mundial de la Salud todavía no ha desarrollado recomendaciones específicas al respecto. En Ecuador, la Estrategia Nacional para la Atención Integral del Cáncer, publicada en 2017, reconoce que no es apropiado el tamizaje colectivo generalizado porque los riesgos de una intervención superan los beneficios. Existen tumores pequeños de crecimiento lento que no

representarían una amenaza para la vida de los pacientes. La estrategia se centra más bien, en la promoción de estilos de vida saludables (MSP, 2017).

Por otro lado, se ha propuesto fortalecer la educación y el asesoramiento a los pacientes y sus familias para que estén bien informados sobre los daños, riesgos y beneficios, y sean capaces de tomar decisiones sobre su propia salud. Al mismo tiempo, se ha propuesto que se garantice un acceso adecuado a los servicios, disponibilidad de directrices basadas en evidencia, y mecanismos ágiles de referencia de pacientes.

Con este panorama epidemiológico, se presentan a continuación algunos elementos del diagnóstico y tratamiento que deben ser tenidos en cuenta para su manejo integral, considerando además que la tendencia de incidencia y mortalidad de esta patología es al incremento.

Implicaciones desde la clínica

A medida que los hombres envejecen, aumenta el riesgo de desarrollar esta enfermedad. El cáncer de próstata es más frecuente en hombres mayores de 50 años, y la edad promedio de diagnóstico suele ser alrededor de los 66 años. Sin embargo, es importante destacar que el cáncer de próstata también puede afectar a hombres

más jóvenes, aunque con menor frecuencia, y ésta puede tener relación con mutaciones de genes específicos, especialmente *BRCA1* y *BRCA2* de la misma forma en que se presenta en el cáncer de mama en mujeres jóvenes (ACS, 2021; NCI, 2023; NCCN, 2023). La detección temprana del cáncer de próstata es fundamental para mejorar

los resultados del tratamiento y la supervivencia. Los principales exámenes utilizados para detectar el cáncer de próstata son el antígeno prostático específico (PSA) y la ecografía prostática (Mottet, 2017).

La ecografía puede ayudar a identificar anomalías en la forma, tamaño y textura de la próstata que pueden indicar la presencia de un tumor (ACS, 2021; Mottet, 2017). Por otro lado, el PSA es una proteína producida por la próstata, y su nivel en la sangre puede ser elevado en presencia de cáncer de próstata. Aunque el PSA no es un marcador específico del cáncer de próstata y también puede estar elevado en otras condiciones, su medición regular es una herramienta importante para la detección temprana. Los valores de PSA se interpretan en conjunto con otros factores de riesgo y se utilizan para determinar la necesidad de realizar pruebas adicionales, como una biopsia de próstata (Mottet, 2017).

Además de los exámenes de detección, el seguimiento de la velocidad de duplicación del PSA y la densidad prostática también son importantes. La velocidad de duplicación del PSA se refiere a la tasa a la que los niveles de PSA aumentan con el tiempo. Un aumento rápido en el PSA puede indicar un mayor riesgo de cáncer de próstata agresivo. La densidad prostática se calcula dividiendo el volumen de la próstata por el nivel de PSA. Una

densidad prostática alta puede ser indicativa de un mayor riesgo de cáncer de próstata (Mottet, 2017).

El seguimiento de la velocidad de duplicación del PSA y la densidad prostática puede ayudar a los médicos a evaluar la progresión del cáncer de próstata y tomar decisiones sobre el tratamiento adecuado (ACS, 2021; Mottet, 2017). Un aumento rápido en la velocidad de duplicación del PSA o una alta densidad prostática pueden indicar la necesidad de realizar pruebas adicionales, como una biopsia de próstata, y considerar opciones de tratamiento más agresivas (Mottet, 2017).

La resonancia magnética multiparamétrica (RMmp) es una herramienta muy útil en el diagnóstico del cáncer de próstata. Como técnica de imagen no invasiva utiliza campos magnéticos y ondas de radio para generar imágenes detalladas de la próstata y sus alrededores. La RMmp utiliza cuatro secuencias de imagen diferentes para obtener información sobre la próstata:

- T2, que muestra la estructura de la próstata.
- DWI, que mide la difusión del agua en la próstata.
- DCE, que mide el flujo sanguíneo en la próstata.
- Espectroscopía, que mide la composición química de la próstata.

La combinación de estas cuatro secuencias de imagen proporciona una imagen más completa de la próstata y sus alrededores, lo que permite al radiólogo identificar con mayor precisión las lesiones sospechosas de cáncer. La RMmp Tiene una sensibilidad del 85% para detectar tumores de próstata, especialmente aquellos que son significativos (de cierta agresividad) y tienen suficiente tamaño.

En cuanto a la biopsia, es importante destacar el sistema de puntuación de Gleason como la escala más aceptada a nivel mundial para la evaluación del adenocarcinoma de próstata en cuanto a su agresividad, descrita por primera vez por el Dr. Donald Gleason en los años setenta. La puntuación de Gleason es la suma de dos grados de Gleason, los patrones arquitectónicos primarios (predominante) y secundario (el segundo en cuanto a prevalencia) se identifican y se asigna grados que van desde 1 a 5, siendo el 1 el más diferenciado y el 5 el más indiferenciado. Se realiza la suma de los patrones más predominantes para la obtención de la puntuación de Gleason ya que esto se relaciona con el pronóstico de la enfermedad.

En la actualización de 2016 de esta escala se reiteró el uso de cinco niveles en el cual se divide la puntuación de Gleason en <6, 3+4, 4+3, 8 y >8. El sistema de clasificación de Gleason ayuda a identificar los cánceres de

próstata menos agresivos de los más agresivos, orientando de esta manera las opciones de tratamiento.

La estadificación de cáncer de próstata difiere mucho en cuanto a otros tumores ya que aunque se podría utilizar un sistema TNM, más se habla de un estadio pronóstico; dividiéndolo así en: tumores localizados y su pronóstico muy bajo, bajo, intermedio, alto y muy alto. Así mismo se maneja otra clasificación cuando un paciente es diagnosticado en un estadio avanzado metastásico; y este sería paciente metastásico sensible a la castración y paciente metastásico resistente a la castración.

El tratamiento del cáncer de próstata avanzado implica un enfoque multidisciplinario para controlar la progresión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida del paciente. Entre las opciones de tratamiento para el cáncer de próstata avanzado se encuentran el uso de antiandrógenos, la castración química o quirúrgica, la quimioterapia y la importancia de vigilar la salud del corazón debido al riesgo de infarto (ACS, 2021; NCI, 2023; NCCN, 2023).

Los antiandrógenos son medicamentos que bloquean los efectos de las hormonas sexuales masculinas, conocidas como andrógenos, en las células de la próstata. Estos fármacos, como la bicalutamida y la enzalutamida, son utilizados para inhibir el crecimiento de las células cancerosas y controlar

los síntomas asociados con el cáncer de próstata avanzado. Sin embargo, con el tiempo, algunas células cancerosas pueden volverse resistentes a estos medicamentos, lo que lleva a la progresión de la enfermedad (ACS, 2021; NCI, 2023; NCCN, 2023).

La castración, ya sea química o quirúrgica, también es una opción de tratamiento común para el cáncer de próstata avanzado. La castración química se logra mediante medicamentos llamados agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) o antagonistas de la GnRH. Estos medicamentos reducen los niveles de testosterona en el cuerpo, lo que ayuda a controlar el crecimiento del cáncer de próstata. La castración quirúrgica, conocida como orquiectomía, implica la extirpación quirúrgica de los testículos, que son la principal fuente de producción de testosterona (ACS, 2021; NCI, 2023; NCCN, 2023).

En algunos casos, la quimioterapia puede ser utilizada para el tratamiento del cáncer de próstata avanzado. Los medicamentos más comunes utilizados en la quimioterapia para el cáncer de próstata incluyen docetaxel y cabazitaxel. Estos medicamentos pueden ayudar a controlar la progresión del cáncer y aliviar los síntomas, aunque pueden estar asociados con efectos secundarios (ACS,

2021; NCI, 2023; NCCN, 2023).

Es importante tener en cuenta que algunos tratamientos para el cáncer de próstata avanzado, como los antiandrógenos y la castración, pueden tener implicaciones en la salud cardiovascular. Se ha observado que ciertos medicamentos antiandrógenos pueden aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares, como infartos de miocardio. Por lo tanto, es fundamental que los pacientes que reciben estos tratamientos sean monitoreados de cerca y tomen medidas para controlar los factores de riesgo cardiovascular, como mantener una dieta saludable, hacer ejercicio regularmente y controlar la presión arterial y el colesterol (NCCN, 2023).

Lu-177-PSMA-617 es un radiofármaco que se administra por vía intravenosa y está indicado para estadio metastásico de cáncer de próstata resistente a la castración, positivo para PSMA que ha sido tratado con inhibición de la vía del receptor de andrógenos y a base de taxanos como quimioterapia.

La mediana de supervivencia global mejoró en el grupo de Lu-177-PSMA-617 en comparación al grupo de control (15,3 meses vs a 11,3 meses; HR, 0,62; IC del 95%, 0,52–0,74; $P < 0,001$). De manera similar, la mediana de la Supervivencia libre de progresión mejoró en el grupo

Lu177-PSMA-617 en comparación con el grupo de control (8,7 meses frente a 3,4 meses; HR, 0,40; IC 99,2 %, 0,29–0,57; $P < 0,001$).

En cuanto a la castración, puede haber efectos secundarios relacionados con la disminución de los niveles de testosterona, como sofocos, disfunción eréctil y cambios en el estado de ánimo. La quimioterapia también puede causar efectos secundarios, como náuseas, fatiga y disminución de las células sanguíneas (NCI, 2023; NCCN, 2023).

Además de estos tratamientos convencionales, se están investigando y desarrollando nuevas opciones terapéuticas para el cáncer de próstata avanzado. Entre estas opciones se encuentran la terapia dirigida, que apunta a alteraciones genéticas específicas en las células cancerosas, y la inmunoterapia, que estimula el sistema inmunológico para atacar las células tumorales. Estas terapias se encuentran en diferentes etapas de investigación y pueden ofrecer esperanza para mejorar los resultados en el futuro (ACS, 2021; NCI, 2023; NCCN, 2023).

Implicaciones desde la genética

A nivel mundial se ha descrito la delección de secuencias del brazo corto del cromosoma 8 como la alteración más frecuente en el cáncer de próstata, presentándose incluso en lesiones precursoras. La ganancia de 8q y pérdida de 13q son solo un poco menos comunes que la pérdida de heterocigosis de 8p. La ganancia y pérdida de 7q junto con delecciones de los cromosomas 5q, 6q, 10q y 16q también son eventos frecuentes en el genoma de la célula cancerosa de próstata. Los genes que impulsan la aparente selección de estas alteraciones son en gran parte desconocidos.

A pesar de que mutaciones de *TP53*, *PTEN*, *RB*, *RAS*, *CDKN2* y otros genes supresores de tumor y oncogenes han sido detectadas en frecuencias variables, no se ha encontrado mutaciones de un solo gen en la mayoría de los cánceres de próstata. La metilación de una isla CpG en el promotor del gen *GSTP1* es la alteración genética más común identificada. La inactivación de esta vía de defensa contra carcinógenos sugiere un papel potencialmente importante de los carcinógenos ambientales durante la carcinogénesis prostática. El gen del receptor de andrógenos, mutado o amplificado, puede jugar un papel crí-

tico en la tumorigénesis de próstata, tanto en estadio temprano como durante la progresión (Isaacs, 2002).

Gen *SRD5A2*

Los andrógenos juegan un papel esencial en el crecimiento y desarrollo de la próstata. La testosterona, la principal hormona androgénica, es metabolizada por la enzima 5 α -reductasa del esteroide tipo II hacia dihidrotestosterona (DHT), el metabolito más activo, que a su vez se une al receptor de andrógenos. En Ecuador, el análisis genético del cáncer de próstata se inició con el estudio de algunos genes que se describen a continuación. Este complejo, DHT y receptor de andrógeno, se une a genes blancos en el núcleo e inicia la transcripción de factores de crecimiento que induce la proliferación celular dentro de la próstata.

Puesto que la función de *SRD5A2* está en la ruta metabólica de los andrógenos, se ha propuesto sus variantes polimórficas (V89L y A497T) como posibles factores de riesgo para el desarrollo y la progresión del cáncer de próstata. En un análisis de 258 hombres ecuatorianos, 114 casos de cáncer de próstata y 144 hombres control, se encontró asociaciones estadísticamente significativas entre las variantes, el riesgo de cáncer de próstata y características clínicas como la clasificación pTNM y la escala de Gleason.

La variante V89L, una mutación de sentido falso que sustituye leucina por valina en el codón 89, reduce la actividad 5 α -reductasa, y se ha encontrado ser más común en la población asiática. En la población ecuatoriana, los hombres con al menos un alelo V tiene 7,5 más probabilidades de desarrollar cáncer de próstata (95% IC = 2,57-22,08; $p < 0,001$) que aquellos con el genotipo LL. La medida de Odds ratio de 3,75 para el genotipo VV comparando con los genotipos VL + LL confirman el posible papel del alelo V en el aumento del riesgo de desarrollar cáncer de próstata.

Una posible explicación del papel del alelo V en el cáncer de próstata se encuentra en su vía metabólica hormonal. El alelo valina 89 de la sustitución V89L parece codificar una mayor actividad de la enzima esteroide 5 α -reductasa, por lo que puede mejorar el metabolismo de la testosterona a la dihidrotestosterona, que puede alterar las tasas de división celular en la próstata, lo que lleva a una transformación maligna en este órgano.

Teniendo en cuenta las manifestaciones clínicas y patológicas de los tumores de próstata, se informó que la presencia del genotipo LL se asocia con una reducción de la progresión a un estadio tumoral superior (OR = 0,10; 95 % IC = 0,040-0,27; $p < 0,001$). Dado que el genotipo LL muestra una actividad de 5 α -reductasa más lenta, lo que

conduce a una reducción en los niveles de dihidrotestosterona intraprostática, puede reducir la posibilidad de que aparezca un tumor histológico menos diferenciado.

Otro polimorfismo común que se ha informado que varía notablemente entre las poblaciones es A49T, lo que da como resultado que un residuo de alanina en el codón 49 se reemplace con treonina.

Esta sustitución de sentido falso puede mejorar la conversión de testosterona a dihidrotestosterona debido al aumento de la actividad enzimática *in vitro*, y se ha asociado con un mayor riesgo de cáncer de próstata avanzado en hombres afroamericanos e hispanos que viven en los Estados Unidos. En la población ecuatoriana, se ha informado de una frecuencia alélica alta para la sustitución A49T: 33% en controles y 45% en casos. Además, el genotipo TT fue encontrado solo en hombres con cáncer de próstata, lo que sugiere que el alelo T podría tener un papel en el riesgo de desarrollar este cáncer. El estudio muestra también que los hombres que tienen la variante A49T tienen mayor metástasis de ganglios linfáticos (OR = 2,87; 95 % IC = 1,14-7,21; $p = 0,003$) y un elevado grado de Gleason (OR = 3,14; 95 % IC = 1,12-8,78; $p = 0,004$). Como la variante está involucrada en el metabolismo de la testosterona, podría afectar la proliferación celular y pro-

ducir tumores más agresivos y menos diferenciados histológicamente (Pazy-Miño et al., 2009).

Gen del receptor de andrógenos

El gen del receptor de andrógenos contiene dos trinucleótidos de repetición polimórfica: CAG y GGC, que codifican poliglutamina y poliglicina respectivamente. La longitud de las repeticiones se correlaciona inversamente con la función de transactivación del receptor de andrógenos. Con el fin de establecer el riesgo del número de repeticiones CAG y GGC con el desarrollo del cáncer de próstata en Ecuador, se determinó el número de repeticiones en 108 casos con cáncer y 226 hombres sanos, que incluían 148 mestizos y 78 indígenas procedentes de las comunidades Cañari, Otavalo, Pasto, Karanki, Kichwa y Wuarango.

Los resultados de <21 repeticiones CAG se asociaron a mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata (OR = 2,99; 95 % IC = 1,79-5,01; $p < 0,001$) y a un estadio tumoral <T2c (OR = 4,75; 95 % IC = 1,77-12,72; $p < 0,005$). También la combinación de <21 CAG y >17 GGC se asoció con el riesgo de desarrollar este cáncer. El grupo control tuvo más de 17 repeticiones GGC, tanto los hombres mestizos como los indígenas. En cambio, en cuanto a las repeticiones CAG, los mestizos tuvieron una media de 22 repeticiones y los grupos indígenas más de 24 repeticiones, con

lo que tendrían menos riesgo de desarrollar cáncer de próstata (Paz-y-Miño et al., 2016).

Genes *MTHFR*, *MTR* y *MTRR*

La metilentetrahidrofolato reductasa (*MTHFR*), la metionina sintasa (*MTR*), y la metionina sintasa reductasa (*MTRR*) juegan un papel esencial en el metabolismo del folato que es una fuente importante de síntesis y metilación del ADN y ARN.

La variante C677T del gen *MTHFR* se ha asociado con algunos tipos de cáncer, entre ellos el cáncer de próstata. Con el objetivo de establecer la frecuencia de polimorfismos de genes del metabolismo de folato, se analizaron 110 controles y 104 casos de cáncer de próstata de la población ecuatoriana, entre ellos las variantes C677T (alanina/valina) y A1298C (glutamato/alani-na) del gen *MTHFR*, la variante A2756G (glicina/ácido aspártico) del gen *MTR* y la variante A66G (isoleucina/metioni-na) del gen *MTRR*.

Se encontró una asociación significativa entre los genotipos C677T de *MTHFR*: C/T (OR = 2,2; 95 % IC = 1,3-3,9; p = 0,008) y C/T + T/T (OR = 2,2; 95 % IC

= 1,3-3,9; p = 0,009) con el riesgo de desarrollar cáncer de próstata. En cuanto a las características patológicas, se relacionó un riesgo significativo entre los genotipos C/T + T/T y la puntuación de Gleason (7-10) de carcinoma pobremente diferenciado (OR = 5,2; IC 95 % 5 1,7-16,2; p = 0,007). Por otro lado, no hubo una asociación significativa entre A1298C, A66G y A2756G con las características patológicas (p = 0,05) (López-Cortés et al., 2013).

Estudios de secuenciación masiva de genes

El estudio de hombres ecuatorianos con cáncer de próstata por secuenciación de nueva generación (NGS, por sus siglas en inglés) con el panel de Illumina: TruSight® Cancer, con 94 genes y 284 SNPs relacionados a cáncer, permitió encontrar un 9% de variantes patológicas, y un 91% de significado incierto (Paz-y-Miño et al., 2019).

La caracterización de la población ecuatoriana con cáncer de próstata continúa con paneles más amplios, y a futuro tendría que emplearse secuenciación de exoma y de genoma completo.

Implicaciones desde la cirugía

La primera opción quirúrgica para tratar el cáncer de próstata localizado en etapas iniciales es la prostatectomía

radical. Desde hace aproximadamente 80 años, esta técnica quirúrgica ha ido ganando popularidad e inclusive nue-

vos enfoques de tratamiento. Con el advenimiento de técnicas endoscópicas como la prostatectomía radical laparoscópica y robótica, se ha logrado mejorar tiempos quirúrgicos, menor estancia hospitalaria y menor tiempo de recuperación en comparación con la técnica abierta. Sin embargo, en cuanto a resultados oncológicos, sobrevida general y supervivencia específica por cáncer, los resultados de las distintas técnicas empleadas son equiparables.

En décadas pasadas, los pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata oligometastásico o con cáncer de próstata localmente avanzado estaban condenados a recibir únicamente terapia de deprivación androgénica con radioterapia localizada. En la actualidad, está demostrado el beneficio de la prostatectomía radical citoreductora en este tipo de pacientes, tanto en la sobrevida general y el tiempo libre de recaída bioquímica como en sobrevida específica por cáncer, haciendo viable la opción quirúrgica.

Si bien las principales complicaciones de este tipo de cirugía son la inconti-

nencia urinaria y la disfunción sexual, en centros con alto volumen de pacientes y en manos expertas, se pueden mitigar de manera satisfactoria mejorando con esto la calidad de vida.

En la actualidad, la Asociación Americana de Urología, Asociación Europea de Urología y la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) no desestiman como una primera opción de tratamiento a la prostatectomía radical en cáncer de próstata de bajo riesgo, considerando viable el tratamiento para pacientes de alto riesgo previamente seleccionados.

Por otro lado, la prostatectomía radical aún se conserva en el campo de tratamiento para este tipo de patología, incluso con intenciones curativas en etapas tempranas de diagnóstico. Se espera que, con los múltiples estudios tanto a nivel genético del cáncer de próstata como del receptor de andrógenos, los tratamientos cada día sean menos invasivos y con óptimos resultados para el beneficio de los pacientes aquejados con esta patología oncológica.

Implicaciones desde la radioterapia

La radioterapia juega un papel fundamental en el manejo de cáncer de próstata debido a que presenta las

mismas tasas de control que se puede conseguir con la cirugía; y en sus dos modalidades (externa y braquiterapia)

presenta una incidencia 10 veces menor de efectos adversos tales como la impotencia y la incontinencia urinaria, condición que ha mejorado aún más dado que el PET PSMA permite identificar la región intraprostática afectada dirigiendo la radiación hacia esa zona y disminuyendo la misma en la periferia prostática, lo cual termina por reducir significativamente la dosis en los órganos vecinos (Wallis, 2016) (Greenberger, 2020).

La radioterapia externa puede entregarse hoy en día como tratamiento exclusivo a la próstata, o, a su vez, expandir el espectro de tratamiento hacia la pelvis; y se puede combinar con bloqueo hormonal dependiendo del riesgo que presente el cáncer del paciente de diseminación ganglionar (Greco, 2019). En este caso, las nuevas tecnologías de radioterapia han conseguido avances interesantes: lograr dosis de radiación más altas sobre el tumor y el planteamiento de hipofraccionamientos que nos permitan reducir el número de sesiones en las que se administra la radiación. De ese modo, hemos pasado de 39 a 20 sesiones para conseguir un buen control de la enfermedad con hipofraccionamiento moderado; y, si hablamos de hipofraccionamiento extremos (SBRT), podemos conseguir alcanzar la dosis adecuada para el control tumoral en apenas 1 a 5 sesiones (Gómez-Aparicio, 2021). En cuanto a la braquiterapia, se la pue-

de administrar como un refuerzo a la radioterapia externa con la finalidad de proteger a los órganos intrapélvicos de dosis altas de radiación y alcanzar dosis muy altas específicamente en la próstata para los cánceres de próstata de riesgo intermedio desfavorable o alto riesgo. También puede realizarse como terapia exclusiva para los pacientes de riesgo bajo o intermedio favorable. Este procedimiento se lo realiza en el quirófano mediante bloqueo raquídeo y la aplicación de agujas transperineales (intersticiales) que nos permitan localizar las fuentes radioactivas en el interior de la próstata, concentrando así la radiación específicamente en el área de interés. El proceso se realiza mediante hospital del día con un bajo riesgo de complicaciones quirúrgicas y secuelas a largo plazo (Henry, 2022).

Desde el punto de vista técnico, tanto la realización de hipofraccionamientos como la de SBRT en el caso del cáncer de próstata implican un gran ahorro en los servicios de salud, puesto que, considerando la incidencia de éste en nuestra población, el poder ahorrar sesiones no solo impacta en la adherencia de los pacientes al tratamiento, sino también en la posibilidad de generar un menor costo para los sistemas de salud. Sin embargo, la aplicación de estas modalidades implica una inversión inicial en mejorar las capacidades tecnológicas de las unidades de radioterapia.

En el caso de la braquiterapia, si bien se requiere de la utilización de ultrasonido transrectal y un software de planificación de braquiterapia, este tipo de inversión se justificaría plenamente al saber que muchos de los pacientes podrían ser tratados en hospital del día con 2 aplicaciones en una sola colocación de implantes y ahorrando al sistema de salud lo concerniente a los costos de una cirugía mayor como la prostatectomía radical.

El descubrimiento del efecto abscopal determinó la capacidad de la radioci-

rugía y la SBRT para generar respuesta inmunitaria a distancia, es así que en la enfermedad metastásica de próstata la aplicación de estas dos técnicas sea en el primario o en las metástasis más representativas, han demostrado el potencial de producir respuestas sistémicas.

Queda también pendiente el hecho de la poca información y acceso que el paciente con cáncer de próstata tiene a las alternativas planteadas desde el lado de la radioterapia.

Notas finales

Frente al incremento en el número de casos y de muertes de cáncer de prosatata, es importante ampliar las

decisiones multidisciplinarias y, sobre todo, profundizar en la decisión correctamente informada de los pacientes.

Referencias

American Cancer Society. Prostate Cancer. [Internet] 2021. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer.html>.

Cueva P, Tarupi W, Caballero H. Cancer incidence and mortality in Quito: information to monitor cancer control policies. Colombia Médica. 2022;53(1): e2024929.

Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.[Internet] (2020). Available from: <https://gco.iarc.fr/today>.

Greco C, Vazirani AA, Pares O, Pimentel N, Louro V, Morales J, Nunes B, Vasconcelos AL, Antunes I, Kocielek J, Fuks Z. (2019). The evolving role of external beam radiotherapy in localized prostate cancer. Semin Oncol. 2019; 46(3): 246–253. doi: <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2019.08.001>.

Greenberger BA, Zaorsky NG, Den RB. Comparison of Radical Prostatectomy Versus Radiation and Androgen Deprivation Therapy Strategies as Primary Treatment for High-risk Localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*. 2020 6(2): 404–418. doi: <https://doi.org/10.1016/j.euf.2019.11.007>.

Gómez-Aparicio MA, Valero J, Caballero B, García R, Hernando-Requejo O, Montero Á, Gómez-Iturriaga A, Zilli T, Ost, P, López-Campos F, Couñago F. Extreme Hypofractionation with SBRT in Localized Prostate Cancer. *Curr Oncol*. 2021; 28(4): 2933–2949. doi: <https://doi.org/10.3390/curroncol28040257>.

Henry A, Pieters BR, André Siebert F, Hoskin P, UROGEC group of GEC ESTRO with endorsement by the European Association of Urology . GEC-ESTRO ACROP prostate brachytherapy guidelines. *Radiother Oncol*. 2022; 167: 244–251. doi: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.12.047>.

Isaacs WB, Bova GS. Prostate Cancer En: Vogelstein B, Kinzler KW. The Genetic Basis of Human Cancer. 2nd edition. United States: McGraw-Hill; 2002.

López-Cortés A, Jaramillo-Koupermann G, Muñoz MJ, Cabrera A, Echeverría C, Rosales F, Vivar N, Paz-y-Miño C. Genetic polymorphisms in MTHFR (C677T, A1298C), MTR (A2756G) and MTRR (A66G) genes associated with pathological characteristics of prostate cancer in the Ecuadorian population. *Am J Med Sci*. 2013; 346(6): 447–454. [Internet] doi: 10.1097/MAJ.0b013e3182882578.

Ministerio de Salud Pública (MSP). Estrategia Nacional para la Atención Integral del Cáncer en el Ecuador. Acuerdo Ministerial N°0059-2017. Quito: Registro Oficial (Edición Especial). 2017.

Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2017; 71(4): 618–629. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.003.

National Cancer Institute. Prostate Cancer Treatment (PDQ) - Health Professional Version. [Internet] 2023. Disponible en: <https://www.cancer.gov/types/prostate/hp/prostate-treatment-pdq>.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer. [Internet] 2023. Disponible en: https://www.nccn.org/guidelines/category_1.

Paz-y-Miño C, Robles P, Salazar C, Leone PE, García-Cárdenas JM, Naranjo M, López-Cortés A. Positive association of the androgen receptor CAG repeat length polymorphism with the risk of prostate cancer. *Mol Med Rep.* 2016; 14(2): 1791-1798. doi: 10.3892/mmr.2016.5414.

Paz-y-Miño C, Witte T, Robles P, Llumipanta W, Díaz M, Arévalo M. Association among polymorphisms in the steroid 5 α -reductase type II (SRD5A2) gene, prostate cancer risk, and pathologic characteristics of prostate tumors in an Ecuadorian population. *Cancer Genet Cytogenet.* 2009; 189(2): 71-76. doi: 10.1016/j.cancergencyto.2008.09.012.

Paz-y-Miño C, Zambrano AK, Guevara Ramírez P, Armendáriz I, López Cortés A, García Cárdenas J, Pérez Villa A, Yumiceba V, Guerrero S, Leone PE. Implementación, desarrollo y experiencias en genómica aplicada al estudio de enfermedades complejas, raras y cáncer en el Ecuador. *J Basic Appl Genet.* 2019; 30(1) Supp(I): 273 (GGM13). doi: 10.35407/bag.2019.XXX.01.supp.

Sung H, Ferlay J, Siegel R, Laversanne M, Soerjomataram I, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209-249. doi: 10.3322/caac.21660.

Wallis CJD, Saskin R, Choo R, Herschorn S, Kodama RT, Satkunasivam R, Shah PS, Danjoux C, Nam RK. Surgery Versus Radiotherapy for Clinically-localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2016; 70(1): 21-30. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.11.010>.

CÁNCER DE COLON Y RECTO

A nivel mundial, el cáncer colorrectal ocupa el tercer lugar en términos de incidencia, pero es el segundo en términos de mortalidad. Las tasas de incidencia son aproximadamente 4 veces más altas en los países con altos índices de desarrollo humano en comparación con los países con bajo, pero hay menos variación en las tasas de mortalidad debido a la mayor mortalidad en los países con bajo índice de desarrollo humano. El cáncer colorrectal se puede considerar un marcador de desarrollo socioeconómico, ya que las tasas de incidencia tienden a aumentar de manera uniforme con el aumento del índice de desarrollo humano (Sung, 2021).

El aumento en la incidencia probablemente refleje cambios en los factores del estilo de vida y la dieta, es decir, cambios hacia una mayor ingesta de alimentos de origen animal y el sedentarismo, lo que conduce a una disminución de la actividad física y una mayor prevalencia de exceso de peso

corporal, que se asocian de forma interdependiente con el riesgo de cáncer colorrectal. Los factores de riesgo adicionales incluyen el consumo excesivo de alcohol, el tabaquismo y el consumo de carnes rojas o procesadas. El consumo de cereales integrales, fibra y productos lácteos parece disminuir el riesgo.

En Ecuador, el riesgo de desarrollar esta patología es de 12,9 casos por 100.000 habitantes, ubicándolo en una posición intermedia baja frente a los demás países. El riesgo de morir por esta causa es de 6,4 casos por 100.000 habitantes, que en el contexto mundial constituye un riesgo bajo. Con base a las estimaciones de GLOBOCAN, en el año 2035 se diagnosticarán 4.152 casos de cáncer colorrectal en Ecuador; esto significa un incremento del 67,4% con relación al año 2020. Por otro lado, se registrarán 2.211 muertes por este cáncer en 2035, significando un incremento del 72,3% (Ferlay, 2020) (Figura 7 y 8).

Figura 7. Número de casos nuevos de cáncer de Colorrectal en Ecuador, estimados para 2020 - 2035

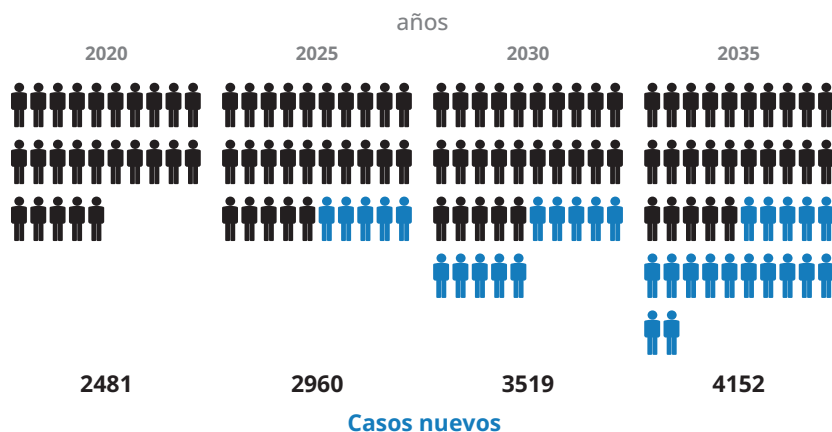
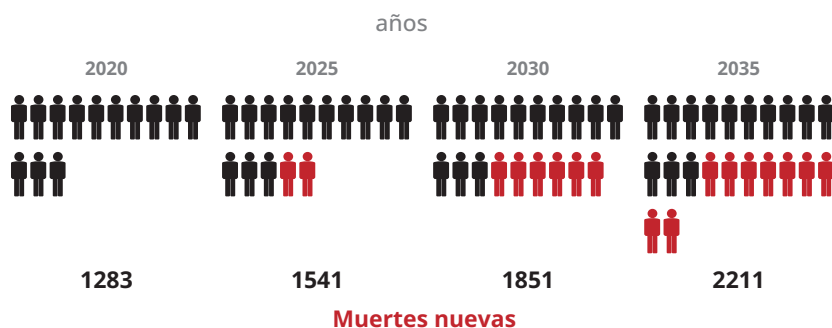


Figura 8. Número de muertes por cáncer de Colon Recto en Ecuador, estimados para 2020 - 2035



La prevención primaria sigue siendo la estrategia clave para reducir la creciente carga global del cáncer colorrectal. Actualmente no se justifica un programa de detección masiva en la mayoría de los países de ingresos

bajos y medianos debido a los costos significativos de la colonoscopia y la implementación inadecuada de los servicios de diagnóstico y tratamiento. Sin embargo, algunas pruebas sugieren que la detección del cáncer

colorrectal con métodos más asequibles y menos invasivos (pruebas de guayacol y pruebas inmunoquímicas fecales) puede ser rentable, al menos en algunos entornos de economías emergentes, y ofrece opciones para controlar la creciente carga de la enfermedad (Cueva, 2022).

Para mitigar la creciente carga del cáncer colorrectal de aparición temprana, la Sociedad Estadounidense del Cáncer redujo la edad recomen-

dada para el inicio de las pruebas de detección para personas con riesgo promedio de 50 a 45 años en 2018. Tomando en cuenta que en el país este cáncer es uno de los más frecuentes, y considerando el incremento de casos y muertes proyectadas para los años venideros, a continuación, se detallan algunas implicaciones en el manejo integral de pacientes, como aporte a la construcción de estrategias de promoción y prevención.

Implicaciones desde la clínica

El cáncer de recto es un tipo de cáncer que se desarrolla en la parte final del intestino grueso. El cáncer de recto suele comenzar como un pólipo, un crecimiento anormal de las células del recto. El tratamiento del cáncer de recto depende de la etapa del cáncer. En las etapas iniciales, el tratamiento suele consistir en cirugía para extirpar el tumor. En los casos más avanzados, el tratamiento puede incluir quimioterapia, radioterapia o una combinación de ambos. Sin embargo, aunque muchas guías separan a Cáncer de colon de recto, su tratamiento oncológico siempre se basará en un anti metabólito fluoropirimidínico.

La detección temprana es fundamental para mejorar los resultados en el cáncer de colon. Los principales exámenes utilizados para detectar esta

enfermedad son la prueba de sangre oculta en heces y la colonoscopia. La prueba de sangre oculta en heces se realiza para detectar la presencia de sangre no visible a simple vista en las heces, lo que podría indicar la presencia de pólipos o cáncer en el colon. Sin embargo, esta prueba no es diagnóstica y se recomienda complementarla con otros métodos (ACS, 2023; NCI, 2023; Mayo Clinic, 2023; ASCO, 2021).

La colonoscopia es considerada el método de detección más efectivo y se recomienda a partir de los 50 años, o antes si hay antecedentes familiares de cáncer de colon. Durante la colonoscopia, se utiliza un endoscopio flexible para examinar el revestimiento interno del colon en busca de pólipos o tejido anormal. Además de la detección, la colonoscopia también

permite la extracción de pólipos precancerosos para reducir el riesgo de desarrollar cáncer de colon en el futuro (ACS, 2023; NCI, 2023; Mayo Clinic, 2023; ASCO, 2021).

En cuanto a los marcadores tumorales, como el antígeno carcinoembrionario (CEA), su utilidad en el diagnóstico del cáncer de colon es limitada. Estos marcadores pueden estar elevados en algunos casos de cáncer de colon, pero también pueden estar presentes en otras condiciones no cancerosas. Por lo tanto, no se utilizan como pruebas de detección primaria, sino más bien como herramientas de seguimiento y evaluación de la respuesta al tratamiento en pacientes diagnosticados con cáncer de colon (ACS, 2023; NCI, 2023; Mayo Clinic, 2023; ASCO, 2021).

Es importante destacar que existen diferencias significativas entre el cáncer de colon derecho e izquierdo. El cáncer de colon derecho se encuentra en la parte ascendente y transversal del colon, mientras que el cáncer de colon izquierdo se encuentra en la parte descendente del colon y el recto sigmoide. Estas diferencias pueden influir en la presentación clínica, el pronóstico y las opciones de tratamiento. Por ejemplo, el cáncer de colon derecho tiende a presentar síntomas más inespecíficos y se asocia con un peor pronóstico en comparación con el cáncer de colon izquierdo (ACS, 2023;

NCI, 2023; Mayo Clinic, 2023; ASCO, 2021).

La estadificación de cáncer de colon y recto se basa en el tamaño tumor y este su infiltración a las capas de intestino, así mismo N de infiltración a ganglios y M de metástasis a distancia. Sin embargo, los últimos años se viene manejando un sistema de evaluación adicional a este de estabilidad/inestabilidad de micro satélites, así como mutación o no de genes particulares como K-ras, BRAF, NTRK teniendo cada uno un manejo particular y que a futuro determinara mucho en la estadificación del TNM.

En el tratamiento del cáncer de colon avanzado se utilizan diversas opciones terapéuticas. Estas pueden incluir cirugía, quimioterapia, terapia dirigida y, en algunos casos, inmunoterapia. La cirugía es el tratamiento principal para el cáncer de colon localizado, y consiste en extirpar el tumor y los tejidos circundantes afectados. En casos avanzados, la cirugía puede ser complementada con quimioterapia, que utiliza medicamentos para destruir las células cancerosas y prevenir su propagación (ACS, 2023; NCI, 2023; Mayo Clinic, 2023; ASCO, 2021).

La terapia dirigida es una forma de tratamiento que se enfoca en las características genéticas específicas de las células cancerosas. Un ejemplo de terapia dirigida utilizada en el cán-

cer de colon es el uso de inhibidores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), como el cetuximab y el panitumumab. Estos medicamentos bloquean la acción del EGFR, una proteína presente en las células cancerosas, para ayudar a detener su crecimiento y propagación. También se utilizan inhibidores de angiogénesis, como el bevacizumab, en caso de mutación del EGFR (ACS, 2023; NCI, 2023; Mayo Clinic, 2023; ASCO, 2021).

La inmunoterapia es una opción de tratamiento más reciente que ha demostrado ser efectiva en algunos casos de cáncer de colon avanzado. Esta terapia utiliza medicamentos que estimulan el sistema inmunológico del cuerpo para combatir las células cancerosas. Los inhibidores de puntos de control inmunológico, como el pembrolizumab y el nivolumab, se han uti-

lizado en ensayos clínicos y han mostrado resultados prometedores en un subgrupo de pacientes con cáncer de colon metastásico (ACS, 2023; NCI, 2023; Mayo Clinic, 2023; ASCO, 2021).

Además del tratamiento, es fundamental destacar la importancia de los chequeos preventivos para detectar el cáncer de colon en etapas tempranas. Se recomienda que las personas mayores de 50 años se sometan a pruebas de detección regulares, como la colonoscopia, para identificar pólipos o tumores en etapas iniciales, cuando son más tratables y tienen un mejor pronóstico. Para aquellos con antecedentes familiares de cáncer de colon, se puede recomendar una detección a una edad más temprana (ACS, 2023; NCI, 2023; Mayo Clinic, 2023; ASCO, 2021).

Implicaciones desde la genética

Los tumores colorrectales progresan a través de una serie de estadios clínicos e histopatológicos, que resultan de varios cambios genéticos que involucran la activación de oncogenes y la inactivación de genes supresores de tumor. Hay predisposición hereditaria al cáncer colorrectal: el síndrome de Lynch (cáncer colorrectal hereditario sin poliposis o HNPCC) y la poliposis adenomatosa familiar (FAP, siglas en

inglés), pero otros síndromes menos comunes también pueden incrementar el riesgo de cáncer colorrectal. La mayoría de las mutaciones que contribuyen al cáncer colorrectal son somáticas, siendo las más comunes la activación del oncogén *RAS* y la inactivación de genes supresores de tumor en 5q (*APC*), 17p (*TP53*) y 18q (*DCC*, *SAMD4/DPC4* y *SMAD2*) (Kinzler et al., 2002). El análisis genético del cáncer

de colon comienza en Ecuador con el estudio de los genes que a continuación se describen.

Gen *MSH2*

El gen *MSH2* es parte del sistema de genes encargados de la reparación del ADN. La inactivación de estos genes resulta en un aumento de la inestabilidad genética que altera la proliferación celular. Su papel se ha establecido firmemente en el HNPCC. En Ecuador, en un estudio de 50 individuos sanos, se describió la frecuencia de la variante c.2006-6T>C, siendo de 0,95 para el alelo T (Paz-y-Miño et al. 2002), un valor similar a lo descrito para otras poblaciones (GeneCards, 2023).

Gen *EGFR*

Las mutaciones y variantes en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (*EGFR*) son responsables de la sobreexpresión del gen y su relación con un gran número de tumores sólidos. Se ha observado que la longitud en el número de repeticiones de la variante polimórfica (CA)_n es inversamente proporcional a la actividad transcripcional del gen. El número de repeticiones debe encontrarse normalmente entre 9 y 21. Además, se ha demostrado que los genotipos con repeticiones largas de (CA)_n pueden ser un predictor de los beneficios de la quimioterapia en los pacientes con cáncer colorrectal en comparación con pacientes con un número pequeño de repeticiones.

En un estudio de 96 individuos ecuatorianos con cáncer colorrectal y su correspondiente muestra control, se identificó el número de repeticiones CA, siendo 18 el número de repeticiones más frecuente con valores de 0,250 para muestras de tejido sano y 0,292 para muestras con lesión colorrectal. La repetición menos frecuente encontrada fue el número 19 con valores de 0,047 en controles y 0,052 en pacientes. El análisis estadístico de las repeticiones CA entre los pacientes y los casos control no mostraron diferencias significativas ($p > 0,05$) (Paz-y-Miño et al., 2015).

Gen *CCND1*

El gen *CCND1* es una ciclina responsable de la regulación del ciclo celular. La modificación de este gen puede causar alteraciones en la transición G1/S durante el ciclo celular. Se ha descrito la sobreexpresión de esta proteína en más de un tercio de los casos de cáncer colorrectal y adenomas. Una de las variantes comunes es A870G, una transición de G por A en el codón 242 del exón 4.

Se estudiaron 96 casos de cáncer colorrectal a partir de tejido parafinado alterado y sano para establecer la frecuencia de la variante A870G. Las frecuencias alélicas fueron 0,81 para G y 0,19 para A en las muestras control, y 0,65 para G y 0,35 para A en los pacientes. La medida de Odds ratio mostró que el riesgo de desarrollar cáncer co-

lorrectal es de 5 veces más alto en individuos heterocigotos G/A ($p < 0,01$), mientras que los portadores del alelo A tienen un riesgo de 4 veces más ($p < 0,01$) de desarrollar este tipo de cáncer (Paz-y-Miño et al., 2015).

Estudios de secuenciación masiva de genes

El estudio de secuenciación de nueva generación (NGS, por sus siglas en inglés) con el panel de Illumina: TruSi-

ght® Cancer, con 94 genes y 284 SNPs relacionados a cáncer, en población ecuatoriana con cáncer colorrectal permitió identificar un 26% de variantes patológicas, y un 74% de significado incierto (Paz-y-Miño et al., 2019).

Todavía se desconoce el genoma completo del cáncer colorrectal de los ecuatorianos; es necesario estudiarlo por secuenciación de exoma o de genoma completo.

Implicaciones desde la cirugía

El tratamiento quirúrgico del cáncer de colon y recto se ha caracterizado por estar en constante avance e innovación a través del tiempo, desde su inicio con la cirugía convencional de grandes incisiones, resecciones amplias y tiempos prolongados de hospitalización hasta hoy, con abordajes quirúrgicos mínimamente invasivos como la laparoscopia y el empleo de plataformas robóticas que se encuentran posicionados como tratamiento estándar.

Debemos tomar en cuenta el manejo quirúrgico del cáncer de colon y recto es distinto, principalmente porque el recto es pélvico y extraperitoneal. También es importante su relación cercana con los órganos urogenitales y que los sitios de metástasis difieren en comparación con los del colon por-

que su sistema de drenaje linfático es distinto.

Escoger el método quirúrgico óptimo no depende solo de la localización del tumor, sino también de la extensión de la enfermedad. Así, los tumores pequeños pueden ser tratados con resecciones endoscópicas, y las cirugías son planificadas en base a la irrigación tanto vascular como linfática de las lesiones localmente avanzadas, tomando en cuenta los principios de disección del mesocolon y mesorecto que garantizan resultados oncológicos óptimos.

Cuando el cáncer de colon y recto se presenta con enfermedad metacrónica y oligometastásica a hígado, pulmón y peritoneo, también se busca un control local de la enfermedad y, en casos seleccionados, la resección

puede ser múltiple con objetivo curativo. La concurrencia basada en quimioterapia y radioterapia en cáncer de recto localmente avanzado ha permitido en algunos pacientes una conducta conservadora de órgano, que logra una respuesta completa al tratamiento y que a futuro los controles se basen en ver y esperar (watch and wait).

A futuro se espera que se pueda ofrecer mejores sistemas de prevención

con programas de screening temprano y un minucioso conocimiento de la biología molecular de cada tipo de tumor que esté al alcance de toda la población. También que los procedimientos quirúrgicos que se realicen a nivel mundial estén estandarizados y se los lleve a cabo con técnicas mínimamente invasivas en centros de referencia que garanticen resultados posoperatorios óptimos, con adecuados periodos libres de enfermedad y mejor sobrevida.

Implicaciones desde la radioterapia

La radioterapia en el manejo del cáncer de colon no ha demostrado capacidad para impactar en los resultados obtenidos por cirugía y quimioterapia. Sin embargo, si hablamos de cáncer de recto la historia es otra.

La radioterapia en el manejo del cáncer de colon no ha demostrado capacidad para impactar en los resultados obtenidos por cirugía y quimioterapia. Sin embargo, si hablamos de cáncer de recto la historia es otra.

En cáncer rectal, la radioterapia ha evolucionado como la alternativa neoadyuvante junto con la quimioterapia, que permite al paciente beneficiarse de cirugías conservadoras de la funcionalidad rectal, que impactan de forma importante en su calidad de vida (Vend्रेly, 2022).

El tratamiento clásico neoadyuvante del cáncer rectal implica administrar entre 25 y 28 sesiones de radioterapia externa, lo que conlleva un tiempo de tratamiento prolongado con toda la problemática de movilidad y acceso que esto genera para nuestros pacientes, más aún en el limitado acceso a radioterapia en el contexto ecuatoriano.

En este aspecto, hoy en día el avance tecnológico y científico de nuestros médicos radiooncólogos permite administrar radioterapia en 5 sesiones, consiguiendo el mismo efecto radiobiológico sobre el tejido tumoral y preservando una adecuada funcionalidad en los órganos de riesgo que se quiere proteger (Servagi, 2018).

Para poder llevar a cabo este tipo de tratamientos, que, como se describió previamente, son beneficiosos tanto para el paciente como para el sistema de salud, es indispensable una adecuada actualización tecnológica y un

trabajo conjunto en equipos multidisciplinarios, puesto que el impacto de fracciones tan altas de radiación requiere de modificaciones importantes en el esquema de quimioterapia (Bahadoerm, 2021)

Notas finales

La inversión en unidades de radioterapia, así como en recursos humanos capaces de brindar a nuestra población los tratamientos más actualizados y eficaces en su tratamiento del cáncer, significaría inclusive un ahorro para el sistema de salud. Si bien la inversión en un inicio puede parecer alta, los beneficios que se pueden obtener

de estas nuevas tecnologías en radioterapia son justificados y necesarios ante la lógica de una patología que va aumentando en incidencia y prevalencia, y donde se reitera que al menos un 70% de los pacientes con cáncer requerirán al menos una vez la evolución de su enfermedad con este tipo de terapia.

Referencias

American Cancer Society. Colorectal Cancer. [Internet] 2023. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer.html>.

American Society of Clinical Oncology. Colorectal Cancer. [Internet] 2021. Disponible en: <https://www.asco.org/asco-answers/cancer-types/colorectal-cancer>.

Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, Marijnen CAM, Putter H, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021; 22(1): 29-42. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30555-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30555-6).

Cueva P, Tarupi W, Caballero H. Cancer incidence and mortality in Quito: information to monitor cancer control policies. *Colombia Médica*. 2022;53(1): e2024929.

Ferlay J, Laversanne M, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Tomorrow. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. [Internet] 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/tomorrow>.

GeneCards®: The human gene database. [Internet]. Disponible en: <https://www.genecards.org/>.

Kinzler KW, Vogelstein B. Colorectal Tumors En: Vogelstein B, Kinzler KW. The Genetic Basis of Human Cancer. McGraw-Hill, 2002.

Mayo Clinic. Colon cancer. [Internet] 2023. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/colon-cancer/symptoms-causes/syc-20353669>.

National Cancer Institute. Colon Cancer Treatment (PDQ) - Health Professional Version. [Internet] 2023. Disponible en: <https://www.cancer.gov/types/colorectal/hp/colon-treatment-pdq>.

Paz-y-Miño C, Pérez JC, Fiallo BF, Leone PE. A polymorphism in the hMSH2 gene (gl-VS12-6T>C) associated with non-Hodgkin lymphomas. *Cancer Genet Cytogenet*. 2002; 133: 29-33. doi: 10.1016/s0165-4608(01)00547-7.

Paz-y-Miño C, Salazar C, Zurita T, López-Cortés A, Hidalgo R, Rosales F, Montalvo A, Leone PE. Positive association between the polymorphic variant CCND1 A870G and Colorectal cancer in Ecuadorian Mestizo population. *J Cancer Res Updates*. 2015; 4: 163-70. doi:10.6000/1929-2279.2015.04.04.4.

Paz-y-Miño C, Zambrano AK, Guevara Ramírez P, Armendáriz I, López Cortés A, García Cárdenas J, Pérez Villa A, Yumiceba V, Guerrero S, Leone PE. Implementación, desarrollo y experiencias en genómica aplicada al estudio de enfermedades complejas, raras y cáncer en el Ecuador. *J Basic Appl Genet*. 2019; 30(1) Supp(I): 273 (GGM13). doi: 10.35407/bag.2019.XXX.01.supp.

Servagi Vernat S, Guilbert P, Bouché G, Ramiandrisoa F, Bellefqih S. Radiothérapie hypofractionnée des cancers du rectum chez le sujet âgé [Hypofractionated radiotherapy in rectal cancer for elderly patients]. *Cancer Radiother*. 2018; 22(6-7): 644-646. doi: <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2018.07.130>.

Sung H, Ferlay J, Siegel R, Laversanne M, Soerjomataram I, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021; 71(3): 209-249. doi: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.

Vendrely V, Rivin Del Campo E, Modesto A, Jolnerowski M, Meillan N, Chiavassa S, Serre AA, Gérard JP, Créhanges G, Huguet F, Lemanski C, Peiffert D. Rectal cancer radiotherapy. *Cancer Radiother.* 2022; 26(1-2): 272–278. doi: <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2021.11.002>.

World Health Organization. Cancer: Key facts. [Internet] 2022. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.



SOLCA
NÚCLEO DE QUITO

#1 CUADERNOS DE ONCOLOGÍA

Tipos de cáncer más
frecuentes en el Ecuador:
Consideraciones para su control

ISBN: 978-9942-44-849-1



    SOLCAQUITO

 SOLCAQUITO.ORG.EC